

Fig. 578.1 Evolución natural de la pubertad precoz central idiopática. Paciente a los 3 años y 11 meses (A), a los 5 años y 8 meses (B) y a los 8 años y 6 meses (C). El desarrollo mamario y la hemorragia vaginal comenzaron a los 2 años y medio. La edad ósea era de 7 años y medio a los 3 años y 11 meses y de 14 años a los 8 años. La inteligencia y la edad dental eran normales para la edad cronológica. El crecimiento se completó a los 10 años. La talla final fue 142 cm. En el momento en el que esta paciente consultó con el médico no se disponía de ningún tratamiento eficaz.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las causas orgánicas del SNC de la precocidad sexual son más probables en los niños varones y en aquellas niñas con un desarrollo mamario rápido, las que presentan niveles de estradiol mayores de 30 pg/ml o que son menores de 6 años de edad. En todos los niños de estos grupos se debería realizar una RM cerebral o hipofisaria. Los criterios para solicitar un estudio de imagen cerebral en niñas mayores de 6 años son controvertidos, aunque algunos autores recomiendan realizar RM en todos los niños con PPC.

Las causas **no dependientes de gonadotropinas** de pubertad precoz isosexual deben considerarse en el diagnóstico diferencial (v. [tablas 578.1](#) y [578.2](#)). En las niñas, estas incluyen tumores ováricos, quistes ováricos con funcionamiento autónomo, tumores suprarrenales feminizantes, síndrome de McCune-Albright y fuentes exógenas de estrógenos. En los niños, debería considerarse la hiperplasia suprarrenal congénita, los tumores suprarrenales, los tumores de células de Leydig, los tumores productores de gonadotropina coriónica humana (hCG), la exposición a andrógenos exógenos y la pubertad precoz familiar masculina.

TRATAMIENTO

Prácticamente todos los niños y el numeroso grupo de niñas con pubertad precoz rápidamente progresiva son candidatos a tratamiento. Las niñas con PPC idiopática lentamente progresiva no parecen beneficiarse de la terapia con agonistas de GnRH en términos de pronóstico de talla. Los niños que fueron pequeños para la edad gestacional pueden presentar un mayor riesgo de talla baja en la edad adulta y pueden requerir un tratamiento más agresivo de la pubertad precoz, posiblemente junto con un tratamiento con hormona del crecimiento humana (hGH). Algunos pacientes requieren tratamiento predominantemente por motivos psicológicos o sociales, incluyendo niños con necesidades especiales y niñas muy jóvenes con riesgo de menarquia precoz.

La observación de que las células gonadotropas hipofisarias requieren una estimulación pulsátil, más que continua, por parte de la GnRH para mantener la liberación continua de gonadotropinas proporciona la base lógica para emplear agonistas de GnRH en el tratamiento de la PPC. Gracias a que son más potentes y tienen una mayor duración de acción que la GnRH nativa, estos análogos de GnRH (tras un breve periodo de estimulación) «desensibilizan» las células gonadotropas de la hipófisis frente al efecto estimulador de la GnRH endógena y detienen eficazmente la progresión de la precocidad sexual central.

Tabla 578.2 Diagnóstico diferencial de la precocidad sexual

TRASTORNO	GONADOTROPINAS PLASMÁTICAS	RESPUESTA DE LH A GNRH	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE ESTEROIDES SEXUALES	TAMAÑO GONADAL	MISCELÁNEA
DEPENDIENTE DE GONADOTROPINAS					
Pubertad precoz verdadera (central)	Pulsos de LH prominentes (reactivación prematura del generador de pulsos de GnRH)	Respuesta de LH puberal inicialmente durante el sueño	Cifras puberales de testosterona o estradiol	Crecimiento puberal normal de testículos y ovarios, y crecimiento uterino	RM cerebral para descartar tumores del SNC u otras alteraciones
INDEPENDIENTE DE GONADOTROPINAS					
Varones					
Tumores secretores de gonadotropina coriónica en varones	hCG elevada, LH baja	Respuesta prepupal de LH	Cifras puberales de testosterona	Crecimiento ligero o moderado y uniforme de los testículos	La hepatomegalia sugiere hepatoblastoma; RM cerebral en caso de sospecha de tumor del SNC secretor de gonadotropina coriónica
Tumor de células de Leydig en varones	Suprimidas	No hay respuesta de LH	Testosterona elevada	Crecimiento asimétrico e irregular de los testículos	
Pubertad precoz familiar limitada al varón (PPFLV, «testotoxicosis»)	Suprimidas	No hay respuesta de LH	Cifras de testosterona puberales	Testículos simétricos y >2,5 cm pero menores de lo esperado para el desarrollo puberal; se produce espermatogénesis	Mutación activadora del receptor de LHCG; transmisión autosómica dominante

Tabla 578.2 Diagnóstico diferencial de la precocidad sexual (cont.)

TRASTORNO	GONADOTROPINAS PLASMÁTICAS	RESPUESTA DE LH A GNRH	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE ESTEROIDES SEXUALES	TAMAÑO GONADAL	MISCELÁNEA
Hiperplasia suprarrenal congénita virilizante	Prepuberales	Respuesta de LH prepuberal	Elevación de 17-OHP en la deficiencia de CYP21 o elevación de 11-deoxicortisol en la deficiencia de CYP11B1	Testículos prepuberales	Autosómica recesiva, intensidad/edad de inicio variables; en la deficiencia de CYP21 puede haber pérdida de sal y en la deficiencia de CYP11B1, hipertensión
Tumores suprarrenales virilizantes	Prepuberales	Respuesta de LH prepuberal	Elevación de cifras de DHEAS, DHEA, y/o androstenediono	Testículos prepuberales	TC, RM, o ecografía de abdomen
Mujeres					
Tumor de células de la granulosa (los quistes foliculares pueden tener la misma presentación)	Suprimidas	Respuesta de LH prepuberal	Estradiol muy alto	Aumento del tamaño ovárico en la exploración física, TC, RM o ecografía	Tumor generalmente palpable en la exploración física
Quiste folicular	Suprimidas	Respuesta de LH prepuberal	Estradiol desde prepuberal hasta muy alto	Aumento del tamaño ovárico en la exploración física, TC, RM o ecografía	Episodios aislados o recurrentes de menstruación y/o desarrollo mamario; descartar síndrome de McCune-Albright
Tumor suprarrenal feminizante	Suprimidas	Respuesta de LH prepuberal	Estradiol alto, aumento variable de DHEAS	Ovarios prepuberales	Masa suprarrenal unilateral
Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica	Prepuberales	Respuesta de LH prepuberal	17-OHP elevado en estadio basal o estimulado por corticotropina	Ovarios prepuberales	Autosómica recesiva
En ambos sexos					
Síndrome de McCune-Albright	Suprimidas	Suprimidas	Esteroides sexuales puberales. El estradiol puede estar muy elevado en niñas	Aumento del tamaño ovárico (asimétrico) en la ecografía; ligero aumento del tamaño testicular (generalmente simétrico)	Serie ósea/gammagrafía ósea para detectar displasia fibrosa poliostótica y búsqueda de manchas de color café con leche
Hipotiroidismo primario	LH prepuberal; FSH puede estar ligeramente aumentada	Prepuberal; respuesta plana de FSH	El estradiol puede ser puberal	Aumento del tamaño testicular; ovarios quísticos	TSH y prolactina elevadas; T ₄ baja
PRECOCIDAD INCOMPLETA/VARIANTES DE LA PUBERTAD					
Telarquia prematura	Prepuberales	LH prepuberal	Respuesta de estradiol prepuberal o puberal temprana	Ovarios prepuberales	Inicio generalmente antes de los 3 años
Adrenarquia prematura (varones)	Prepuberales	Respuesta de LH prepuberal	Testosterona prepuberal; DHEAS o 17-cetoesteroides urinarios apropiados para el estadio 2 de vello púbico	Testículos prepuberales	Inicio generalmente después de los 6 años; más frecuente en niños con lesiones del SNC
Adrenarquia prematura (mujeres)	Prepuberales	Respuesta de LH prepuberal	Estradiol prepuberal; DHEAS o 17-cetoesteroides urinarios apropiados para el estadio 2 de vello público	Ovarios prepuberales	Inicio generalmente después de los 6 años; más frecuente en niños con lesiones encefálicas

CYP, isoenzima citocromo P450; DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona; FSH, hormona foliculoestimulante; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; hCG, gonadotropina coriónica humana; LH, hormona luteinizante; 17-OHP, 17-hidroxiprogesterona; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central; T₄, tiroxina; TC, tomografía computarizada; TSH, tirotropina.

Modificada de Styne DM, Grumbach MM: Physiology and disorders of puberty. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: *Williams textbook of endocrinology*, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 25.41, p 1196-1197.

Las formulaciones de acción prolongada de los análogos de GnRH, que mantienen concentraciones bastante estables de fármaco durante semanas o meses, constituyen las preparaciones de elección para el tratamiento de la PPC. En Estados Unidos se dispone de los siguientes compuestos: 1) acetato de leuproreliada, a dosis de 0,2-0,3 mg/kg (7,5-15 mg) por vía intramuscular

una vez cada 4 semanas; 2) preparados de acción más prolongada de leuproreliada depot que permiten la administración de las inyecciones (11,25 o 30 mg i.m.) cada 90 días; 3) histrelinina, un implante subcutáneo de 50 mg cuyos efectos duran al menos 12 meses; y 4) triptorelin, 22,5 mg i.m. cada 6 meses. Otras preparaciones, como el acetato de goserelina, están aprobadas

para el tratamiento de la pubertad precoz en otros países. La acumulación recurrente estéril de líquido en las zonas de inyección es un efecto secundario local poco frecuente y se presenta en 1-3 % de los pacientes tratados con leuproliida depot. La rotura o el mal funcionamiento de la histrelina es muy poco frecuente. Otras opciones de tratamiento, que se suelen reservar para los niños que no toleran los productos recogidos antes, son las inyecciones subcutáneas de leuproliida acuosa, administradas una o dos veces al día (dosis total de 60 µg/kg/24 h), o la administración intranasal del agonista de GnRH nafareolina, 800 µg dos veces al día. La posibilidad de un cumplimiento irregular en la administración diaria, así como la variabilidad de la absorción intranasal de la nafareolina, pueden limitar el beneficio a largo plazo de estas preparaciones sobre la talla adulta. Los antagonistas de la GnRH no se han estudiado suficientemente y no están aprobados por la FDA. Los antagonistas de la GnRH, incluidos algunos nuevos compuestos orales, no se han investigado suficientemente en niños y no han sido aprobados por la FDA.

El tratamiento produce una disminución de la velocidad de crecimiento, generalmente hasta los valores correspondientes a la edad, y un descenso incluso mayor de la velocidad de maduración ósea. Algunos niños, en especial aquellos con edad ósea muy avanzada (puberal), pueden mostrar una desaceleración importante de su velocidad de crecimiento y una parada completa en la velocidad de maduración ósea. El tratamiento produce una mejoría de la talla prevista, aunque la talla adulta real de los pacientes tras el cierre epifisario ha sido, históricamente, de alrededor de 1 DE por debajo de la talla media de los padres. En las niñas, el desarrollo mamario puede regresar en aquellas en estadio II-III de Tanner pero tiende a mantenerse inalterado en niñas en estadio III-V del desarrollo, o puede incluso aumentar ligeramente debido al depósito progresivo de tejido adiposo. La cantidad de tejido glandular disminuye. El vello púbico suele permanecer estable en las niñas o puede progresar lentamente durante el tratamiento, reflejando el incremento gradual de los andrógenos suprarrenales. La menstruación, si está presente, desaparece. La ecografía pélvica muestra una disminución del tamaño ovárico y uterino. En los niños, se produce una disminución del tamaño testicular, una regresión variable del vello púbico y una disminución de la frecuencia de las erecciones.

Aparte de una disminución reversible de la densidad ósea (de significado clínico incierto), no se han documentado efectos adversos graves de los análogos de GnRH en los niños tratados por precocidad sexual. Si el tratamiento es eficaz, las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales disminuyen hasta niveles prepúberes (testosterona <10-20 ng/dl en niños; estradiol <5-10 pg/ml en niñas). Las concentraciones plasmáticas de LH y FSH, medidas con pruebas sensibles inmunométricas, disminuyen hasta <1 UI/l en la mayoría de los pacientes, aunque rara vez la LH vuelve a los verdaderos niveles prepúberes (<0,1 UI/l). Además, el incremento de FSH y LH como respuesta a la estimulación con GnRH disminuye hasta <2-3 UI/l. Los niveles plasmáticos de LH, FSH y de hormonas sexuales permanecen suprimidos de forma más completa y uniforme con los implantes de histerelina que con las inyecciones de agonistas de GnRH. El tratamiento se suelo suspender a la edad cronológica puberal, tras lo cual la pubertad se reanuda con rapidez. En las niñas, la menarqua suele aparecer de media a los 18 meses (rango 6-24 meses) tras el cese del tratamiento i.m. y algo más pronto tras retirar los implantes de histrelina. La adición de hormona del crecimiento humana a los agonistas de GnRH se ha empleado de forma experimental en los niños con pubertad precoz, edad ósea muy avanzada y predicción de talla baja. Los datos disponibles, aunque limitados, indican que la terapia combinada puede mejorar la talla adulta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

578.2 Pubertad precoz secundaria a lesiones orgánicas cerebrales

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

ETIOLOGÍA

Los **hamartomas hipotalámicos** son las lesiones cerebrales que con más frecuencia causan PPC (fig. 578.2). Esta malformación congénita está formada por un tejido nervioso de localización ectópica, dentro del cual las células gliales pueden producir factor de crecimiento transformante α , (TGF- α), que tiene la capacidad de activar el generador de pulsos de GnRH. En la RM, aparece como una masa pediculada pequeña unida al *tuber cinereum* o al suelo del tercer ventrículo o, con menos frecuencia, como una masa sésil (fig. 578.3) cuyo tamaño no varía durante años.

Otra gran variedad de lesiones o agresiones sobre el SNC, que generalmente afectan al hipotálamo por cicatrización, invasión o presión se ha asociado con la precocidad sexual dependiente de gonadotropinas (v. tabla 578.1).



Fig. 578.2 Evolución natural de la pubertad precoz asociada a una lesión del sistema nervioso central. Fotografías a los 1,5 (A) y 2,5 (B) años. El crecimiento acelerado, el desarrollo muscular, la maduración ósea y el desarrollo testicular eran compatibles con el grado de maduración sexual secundaria. En la fase temprana de la lactancia, el paciente comenzó a tener períodos frecuentes de movimientos rápidos, sin propósito; más adelante, tenía episodios de risa incontrolable con movimientos oculares. A los 7 años mostraba labilidad emocional, comportamiento agresivo y tendencias destructivas. Aunque se sospechaba un hamartoma hipotalámico, no se pudo establecer el diagnóstico hasta que se dispuso de TC cuando el paciente tenía 23 años. Las epífisis se fusionaron a los 9 años; la talla final fue 142 cm. A los 24 años desarrolló un carcinoma embrionario en el retroperitoneo.

Entre ellas se incluyen las cicatrices postencefalíticas, la meningitis tuberculosa, la esclerosis tuberosa, el traumatismo craneoencefálico grave y la hidrocefalia aislada o asociada a mielomeningocele. La pubertad precoz dependiente de gonadotropinas se produce en el 26-29% de los niños con tumores dentro del hipotálamo o las vías ópticas, o en su proximidad. Los gliomas de bajo grado, que son las neoplasias de este tipo más frecuentes, son altamente prevalentes (15-20%) en los niños con neurofibromatosis de tipo 1 (NF-1) y constituyen el principal factor etiológico de la precocidad sexual central que se encuentra en un pequeño subgrupo (alrededor del 3%) de niños con NF-1.

Aproximadamente un 50% de los tumores de la región pineal son tumores de células germinales o astrocitomas; los demás comprenden una gran variedad de tumores con diferentes tipos histológicos. En los niños varones, los tumores de células germinales pineales o hipotalámicos pueden producir pubertad precoz por secreción de hCG, que estimula los receptores de LH de las células de Leydig de los testículos (v. cap. 578.5).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hamartomas hipotalámicos no varían de tamaño o crecen lentamente y pueden asociarse a convulsiones gelásticas o psicomotoras, aunque habitualmente su única manifestación es la pubertad precoz. Esta suele dar lugar a precocidad sexual rápidamente progresiva en niños muy jóvenes. En las lesiones que causan síntomas neurológicos, las manifestaciones neuroendocrinas pueden estar presentes durante 1-2 años antes de que el tumor pueda detectarse radiológicamente. Los signos o síntomas hipotalámicos, como la diabetes insípida, la adipsia, la hipertermia, el llanto o la risa no naturales, la obesidad y la caquexia, deben sugerir la posibilidad de una lesión intracraneal. Los signos visuales (proptosis, disminución de la agudeza visual, defectos del campo visual) pueden ser la primera manifestación de un glioma óptico.

La precocidad sexual es siempre isosexual y los patrones endocrinológicos suelen ser los encontrados en los niños sin lesiones orgánicas demostrables.



Fig. 578.3 RM de una lesión del sistema nervioso central en un niño con pubertad precoz central. Una niña de 6 años fue remitida por un desarrollo mamario en estadio IV y aceleración del crecimiento. Las concentraciones plasmáticas de hormona luteinizante y de estradiol se encontraban en los niveles del adulto. La imagen mediosagital potenciada en T1 muestra una masa hipotalámica iso intensa (puntas de flecha), típica de un hamartoma. (De Sharafuddin M, Luisiri A, Garibaldi LR, et al: MR imaging diagnosis of cerebral precocious puberty: importance of changes in the shape and size of the pituitary gland, Am J Roentgenol 162:1167-1173, 1994.)

En trastornos diferentes al hamartoma hipotalámico, puede haber un déficit de GH que puede estar enmascarado por el efecto promotor del crecimiento de los niveles aumentados de hormonas sexuales. La estadificación puberal de los varones sometidos a tratamientos gonadotóxicos como agentes alquilantes a dosis altas o radioterapia testicular no debe basarse en mediciones del volumen testicular, ya que este puede haberse visto afectado por la depleción de células germinales y de Sertoli provocada por el tratamiento. El desarrollo del vello púbico, el adelgazamiento escrotal y el tamaño del pene pueden ser mejores indicadores y, en caso de duda, los profesionales sanitarios no deben dudar en determinar las concentraciones séricas de LH y testosterona.

TRATAMIENTO

Los análogos de la GnRH (formas depot o implantes) son el tratamiento de elección de la PPC inducida por tumores. En un subgrupo de los pacientes con hamartoma hipotalámico asociado con convulsiones gelásticas o psicomotoras refractarias la radioterapia estereotáctica (radiocirugía mediante *gamma knife*) puede ser más eficaz y conlleva menos riesgos que la intervención neuroquirúrgica. Para otras lesiones neurológicas, el tratamiento depende de la naturaleza y la localización del proceso patológico. El tratamiento combinado con GH debe considerarse en los pacientes con déficit asociado de GH. La talla final dependerá también de otros factores como la carga de morbilidad del tumor primario, los efectos secundarios de los tratamientos oncológicos y las enfermedades crónicas asociadas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

578.3 Pubertad precoz tras radioterapia cerebral

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

Los niños tratados con radioterapia craneal a muy distintas dosis (18-50 Gy) presentan un mayor riesgo de desarrollar pubertad precoz dependiente de gonadotropinas. Se ha descrito una prevalencia del 6,6% de este trastorno en los niños tratados con radioterapia por tumores localizados fuera de la región hipotálamo-hipofisaria o de las vías ópticas. Otros factores de riesgo son la hidrocefalia, la exposición a la radiación a edad temprana (<5 años), el sexo femenino y el IMC más alto. Este trastorno se asocia con frecuencia

con un déficit de GH, y a veces con otros trastornos (radioterapia espinal, hipotiroidismo) que tienen un efecto negativo sobre el pronóstico de talla adulta. A menos que se preste una cuidadosa atención a los signos precoces de desarrollo puberal en estos niños, la combinación del déficit de GH y el efecto promotor del crecimiento de los esteroides sexuales con frecuencia produce una velocidad de crecimiento normal a expensas de una edad ósea rápidamente acelerada y de un potencial de talla adulta mermado. La estadificación puberal de los varones sometidos a tratamientos gonadotóxicos como agentes alquilantes a dosis altas o radioterapia testicular no debe basarse en la medición del volumen testicular (v. cap. 578.2).

TRATAMIENTO

Los análogos de GnRH son eficaces para detener la progresión puberal, pero el déficit concomitante de GH (y/o el déficit de hormona tiroidea) deben ser diagnosticados y tratados de forma precoz para mejorar el pronóstico de talla adulta.

De forma paradójica, puede desarrollarse un hipopituitarismo con déficit de gonadotropinas como consecuencia tardía de la radioterapia a dosis altas sobre el SNC, en pacientes con o sin antecedentes de pubertad precoz, que puede requerir tratamiento sustitutivo con esteroides sexuales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

578.4 Síndrome de pubertad precoz e hipotiroidismo

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

El inicio de la pubertad generalmente se retrasa en los niños con formas leves de hipotiroidismo. Sin embargo, hasta el 50% de los niños con hipotiroidismo profundo no tratado pueden desarrollar paradójicamente pubertad precoz. La **tiroditis de Hashimoto** es una causa frecuente de estas formas de hipotiroidismo. Los pacientes tienen las manifestaciones habituales del hipotiroidismo (v. cap. 581): los síntomas pueden ser difíciles de reconocer en niños con necesidades especiales. Los niños con pubertad precoz secundaria a hipotiroidismo presentan, al contrario que otros niños con precocidad sexual, una velocidad de crecimiento de la talla disminuida y edad ósea retrasada. Las niñas pueden presentar desarrollo de las mamas y sangrado menstrual; este último puede ocurrir incluso en niñas con un desarrollo mamario mínimo. La ecografía pélvica puede mostrar unos ovarios grandes, multiquísticos. Los niños presentan un aumento de tamaño de los testículos asociado a un crecimiento discreto o nulo del pene. No se produce desarrollo del vello púbico en ninguno de los sexos. El aumento de tamaño de la silla turca, típico del hipotiroidismo primario de larga evolución, puede apreciarse en una radiografía craneal o una RM. Los niveles plasmáticos de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) se encuentran muy elevados, con frecuencia por encima de 500 µU/ml, y los niveles plasmáticos de prolactina y estradiol se encuentran ligeramente elevados. Aunque la FSH plasmática es baja y la LH es indetectable, cuando se miden con pruebas específicas, parece que las excesivamente elevadas concentraciones de TSH interaccionan con el receptor de FSH (excedente de especificidad), por lo que se inducen efectos similares a los de FSH en ausencia de los efectos de LH sobre las gónadas. El efecto parecido a la FSH es suficiente para inducir la secreción ovárica de estradiol, mientras que en los varones se produce el aumento del tamaño testicular sin una secreción sustancial de testosterona. El tratamiento del hipotiroidismo logra un rápido restablecimiento bioquímico y clínico. En los meses posteriores al inicio de la administración hormonal tiroidea puede producirse la progresión hacia una pubertad central con un aumento rápido de la edad ósea, una complicación que podría justificar el retraso de la pubertad con análogos de la GnRH. La macrorquidia (volumen testicular >30 ml) puede persistir en los hombres a pesar del tratamiento adecuado con levotiroxina. Los niños con alto riesgo de hipotiroidismo primario, especialmente aquellos con necesidades especiales como los que tienen trisomía 21, deben ser evaluados al menos anualmente mediante determinación de concentraciones séricas de T₄ libre y de TSH.

578.5 Tumores secretores de gonadotropina coriónica

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

Los tumores secretores de hCG son una causa rara de pubertad precoz en varones. La secreción de hCG activa los receptores LHCG de las células de Leydig, dando lugar a producción de testosterona y virilización con mínimo

aumento del tamaño testicular. La histología testicular muestra una hiperplasia de células intersticiales sin espermatogénesis. Los niveles de testosterona plasmática están elevados, mientras que los de FSH y LH, medidos con técnicas inmunométricas específicas, están bajos. Las niñas con tumores secretores de hCG no presentan pubertad precoz porque los ovarios no pueden producir estradiol en ausencia de estimulación por FSH.

TUMORES HEPÁTICOS

Todos los casos de hepatoblastoma responsables de pubertad precoz isosexual publicados han sido varones, con una media de edad de aparición de 2 años (intervalo: 4 meses a 8 años). Un aumento del tamaño del hígado o una masa en el hipocondrio derecho puede sugerir el diagnóstico. Los niveles plasmáticos de hCG y de α -fetoproteína (AFP) suelen estar muy elevados y sirven como marcadores útiles para el seguimiento de los efectos del tratamiento. Al igual que sucede con otros carcinomas hepáticos, el pronóstico de supervivencia más allá de 1-2 años desde el momento del diagnóstico es malo.

TUMORES INTRACRANEALES

Los tumores de células germinales distintos del disgerminoma o mixtos, coriocarcinomas, teratomas y teratocarcinomas, entre otros, representan menos del 5% de los tumores intracraneales. En general se localizan en la región neurohipofisaria o pineal y pueden provocar una pubertad precoz en los varones si secretan hCG; con menos frecuencia se puede producir pubertad precoz en las niñas por un efecto masa. Se encuentran elevaciones significativas de hCG y de AFP en el líquido cefalorraquídeo, aunque pueden encontrarse elevaciones más modestas en la sangre. El tratamiento incluye radioterapia, quimioterapia y cirugía de reducción de volumen tumoral.

TUMORES DE OTRAS LOCALIZACIONES

Las localizaciones más infrecuentes son el mediastino, las gónadas e incluso las suprarrenales. En los niños con síndrome de Klinefelter se ha documentado que los tumores de células germinales mediastínicos causan pubertad precoz.

PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA

Las causas suprarrenales de pubertad precoz periférica se exponen en el capítulo 594 y las causas gonadales se analizan en los capítulos 602 y 605.

*La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.*

578.6 Síndrome de McCune-Albright

Luigi R. Garibaldi y Wassim Chemaitilly

El síndrome de McCune-Albright, o pubertad precoz con displasia fibrosa poliostótica y pigmentación anómala, es un síndrome de disfunción endocrina que se asocia con pigmentación cutánea parcheada y displasia fibrosa del sistema esquelético. Es una enfermedad infrecuente con una prevalencia entre 1/100.000 y 1/1.000.000. Es una causa clásica de pubertad precoz, y se caracteriza por una hiperfunción autónoma de una o más glándulas (entre las que pueden estar las glándulas hipófisis, tiroides y suprarrenales). Una mutación activadora de aminoácido en el gen GNAS1, que codifica la subunidad α de G_s, la proteína G que estimula la formación de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), produce la activación de receptores (receptores de ACTH, TSH, FSH y LH) que funcionan por un mecanismo dependiente de AMPc, así como a través de la proliferación celular. Como la mutación es poscigótica más que genómica, se expresa de forma diferente en los distintos tejidos (mosaicismo somático); de ahí la variabilidad en la expresión clínica y la limitada fiabilidad de las pruebas genéticas a partir de ADN leucocitario de tejidos no afectados. La pubertad precoz se ha descrito sobre todo en las niñas (fig. 578.4) y se caracteriza por quistes ováricos recurrentes, episodios de secreción de estrógenos y hemorragias vaginales con un escaso desarrollo mamario. La edad de inicio en las niñas afectadas suele ser de 3 a 6 años, pero se han descrito casos tan pronto como a los 4-6 meses. Las concentraciones séricas de LH y FSH están suprimidas y no existe respuesta a la estimulación con GnRH. Los niveles de estradiol varían entre bajos y muy elevados (>300 pg/ml), suelen ser cíclicos y se pueden correlacionar con el tamaño de los quistes. En los niños la pubertad precoz es menos frecuente. A diferencia del aumento de tamaño de los ovarios en las niñas, el aumento de los testículos en los niños suele ser simétrico. Se sigue de la aparición de crecimiento fálico y de vello púbico, como en la pubertad normal. La histología testicular ha mostrado focos o nódulos (a menudo detectables ecográficamente) de hiperplasia de las células de Leydig. En las

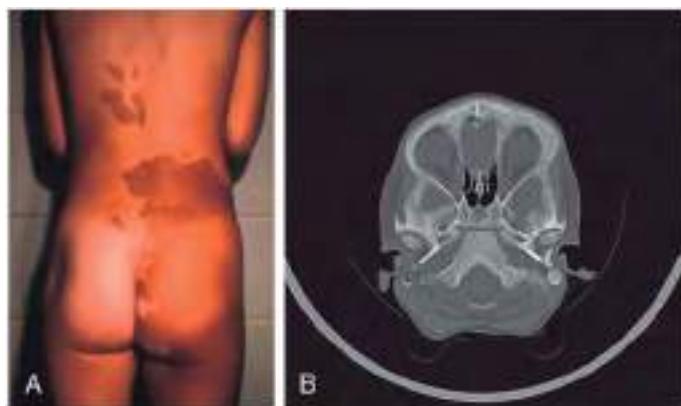


Fig. 578.4 Pubertad precoz asociada con síndrome de McCune-Albright (SMA). **A**, Niña de 5 años que presentaba desarrollo mamario en estadio III y sangrado vaginal. Obsérvese las extensas manchas de color café con leche, algunas de las cuales no cruzaban la línea media. **B**, Niña que presentaba ligero aumento de las mamas y sangrado vaginal, asociados a quistes ováricos, desde los 7 meses. No presentaba lesiones cutáneas y la serie ósea radiográfica y la gammagrafía ósea fueron negativas a los 4 años. El diagnóstico de SMA se estableció a los 5 años, cuando se realizó una TC por protuberancia de la zona frontal y el arco superciliar izquierdos, en la que se observó engrosamiento unilateral de los huesos craneales (**B**). Las lesiones craneales suelen ser hiperostóticas, mientras que las lesiones de huesos largos suelen mostrar un aspecto en vidrio esmerilado.

niñas y los niños, cuando la edad ósea alcanza el intervalo de edad puberal normal, comienza la secreción de gonadotropinas, provocando una PPC que predomina sobre la pubertad previa (independiente de gonadotropinas). En las niñas, las menstruaciones se vuelven más regulares, pero habitualmente no del todo, y se ha demostrado fertilidad.

En estos pacientes la progresión de la pubertad es variable. Los quistes ováricos funcionantes suelen desaparecer de forma espontánea; la indicación de aspiración o resección quirúrgica de los quistes es excepcional, aunque se puede producir una torsión ovárica. En las niñas con secreción persistente o recurrente de estradiol, los inhibidores de la aromatasa, que inhiben el paso final de la biosíntesis de estrógenos, como el letrozol (1,25-2,5 mg/día oral) han demostrado ser seguros y eficaces para limitar los efectos de los estrógenos sobre la maduración puberal y ósea. Estos mismos compuestos también se han empleado en niños combinados con antiandrógenos. Estos fármacos no están aprobados por la FDA para esta indicación. El tratamiento asociado con análogos de GnRH de acción prolongada está indicado solo en niños pequeños cuya pubertad ha cambiado de un mecanismo independiente de gonadotropinas a uno predominantemente dependiente de gonadotropinas. La torsión ovárica es una complicación grave de los quistes ováricos grandes.

MANIFESTACIONES EXTRAGONADALES

El hipertiroidismo que se produce en este trastorno suele ser clínicamente leve o subclínico, a diferencia del observado en la enfermedad de Graves. Se han descrito niveles ligeramente elevados de triyodotironina, niveles suprimidos de TSH y nódulos ecográficos. La tiroidectomía pocas veces es necesaria.

El síndrome de Cushing secundario a hiperplasia corticosuprarrenal nodular bilateral se ha observado solo en recién nacidos o lactantes. Los niveles de ACTH son bajos, y el cortisol está elevado y no se suprime por altas dosis de dexametasona. El trastorno se puede resolver espontáneamente; en caso contrario el tratamiento es la suprarreñectomía bilateral.

El aumento de secreción de GH es infrecuente y se manifiesta en la clínica por gigantismo o acromegalia. La velocidad de crecimiento es elevada (incluso en ausencia de pubertad precoz). Los niveles plasmáticos de GH están elevados, se incrementan durante el sueño y se suprime poco con la administración oral de glucosa. Los niveles plasmáticos de prolactina están elevados en la mayoría de los pacientes. Menos de la mitad tiene un tumor hipofisario demostrable. El tratamiento puede realizarse con octreotida o lanreotida, análogos de acción prolongada de la somatostatina, para reducir los niveles elevados de GH; o con pegvisomant, para antagonizar el efecto de la GH a nivel de su receptor.

La displasia fibrosa de (generalmente) múltiples huesos (poliostótica) representa una causa importante de morbilidad en este síndrome (fig. 578.5). Los huesos involucrados con mayor frecuencia son la base del cráneo y los fémures proximales, pero cualquier hueso puede verse afectado. Incluso



Fig. 578.5 Displasia fibrosa poliostótica en una mujer de 22 años. **A**, El fémur está expandido y arqueado en forma de «cayado de pastor». Las trabéculas femorales están sustituidas por una matriz en «vidrio esmerilado». **B**, Se observa esclerosis difusa en mano y muñeca con ligera expansión y transición poco definida entre la corteza y el espacio medular. (De Thapa MM, Kaste SC, Meyer JS: *Soft tissue bone tumors*. En Coley BD, editor: *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, ed 13, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig. 138.31.)

en ausencia de deformidades, varios investigadores recomiendan una TC craneal. El pronóstico es favorable en relación con la longevidad, pero las lesiones óseas pueden producir deformidades, fracturas de repetición, dolor y ocasionalmente compresión de los pares craneales.

El dolor óseo a menudo responde al pamidronato i.v. o a otros bifosfonatos. Las lesiones óseas extensas pueden estar asociadas con fosfaturia, debido a la sobrecreción de FGF 23, que provoca raquitismo u osteomalacia. Las manifestaciones extraglandulares de este síndrome son poco frecuentes, pero la afectación cardiovascular y hepática (colestasis neonatal grave) puede ser potencialmente mortal.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

578.7 Pubertad precoz masculina familiar independiente de gonadotropinas

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

Esta forma de pubertad precoz periférica infrecuente, autosómica dominante se transmite a la descendencia masculina por los pacientes varones afectados y las mujeres no afectadas portadoras del gen. Los signos de la pubertad aparecen hacia los 2-3 años de edad. Los testículos están solo ligeramente aumentados de tamaño. Las biopsias testiculares muestran maduración y, en ocasiones, marcada hiperplasia de las células de Leydig. Puede existir maduración de los túbulos seminíferos. Los niveles de testosterona están elevados de forma variable, aunque a menudo están muy aumentados, incluso con valores superiores a los de los adultos; sin embargo, los niveles basales de LH son prepúberes, no existe secreción pulsátil de LH y la LH no responde a la estimulación con GnRH o agonistas de la GnRH. La causa de la activación de las células de Leydig independiente de la estimulación con gonadotropinas es una mutación de aminoácido del receptor LHCG que produce una activación constitutiva de la producción de APMc. La maduración ósea puede estar muy avanzada; cuando alcanza el intervalo de edad puberal, la maduración hipotalámica cambia el mecanismo del desarrollo puberal hacia uno dependiente de gonadotropinas. Esta secuencia de acontecimientos es similar a la que se produce en los niños con síndrome de McCune-Albright (v. cap. 578.6) o en aquellos con hiperplasia suprarrenal congénita (v. cap. 576).

La pubertad precoz independiente de gonadotropinas se ha diagnosticado en algunos niños no emparentados con **seudohipoparatiroidismo tipo IA** y que tenían una mutación única de la proteína G_a. Esta mutación es inactivadora a la temperatura corporal normal y causa seudohipoparatiroidismo, pero a la temperatura más baja de los testículos es constitucionalmente

activadora, produciendo una estimulación de la adenil ciclase y de la síntesis de testosterona. Aunque esta mutación es diferente de la del receptor constitutivo de LH, que suele provocar pubertad precoz masculina familiar independiente de gonadotropinas, el resultado final es el mismo.

TRATAMIENTO

Los niños pequeños se han tratado con éxito con ketoconazol (10-15 mg/kg/día dividido cada 8 h), un fármaco antifúngico que inhibe la C-17,20 liasa y la síntesis de testosterona. Otros investigadores han empleado una combinación de antiandrógenos (como espironolactona, 50-100 mg dos veces al día; flutamida, 125-250 mg al día o dos veces al día, o bicalutamida, 25-50 mg diarios) y de inhibidores de la aromatasa (letrozol, 2,5 mg/día o anastrozol, 1 mg/día), ya que los estrógenos derivados de los andrógenos estimulan la maduración ósea. Estos tratamientos no son capaces de disminuir la testosterona plasmática hasta las concentraciones normales (prepúberes) o de contrarrestar completamente los efectos de las hormonas sexuales elevadas. Desaceleran, pero no detienen, la progresión de la pubertad y podrían no mejorar el pronóstico de la talla. Los niños cuyo generador de pulsos de GnRH ha madurado requieren un tratamiento combinado con agonistas de GnRH.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

578.8 Desarrollo precoz incompleto (parcial)

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

El desarrollo aislado de las mamas en las niñas y del vello sexual en ambos性, sin otros signos de pubertad, son las dos formas más frecuentes de precocidad incompleta y no son infrecuentes en la práctica pediátrica.

TELARQUIA PREMATURA

Este término se aplica a un trastorno transitorio esporádico aislado del desarrollo mamario que con más frecuencia aparece en los 2 primeros años de vida. En algunas niñas el desarrollo mamario está presente al nacer y persiste. Puede ser unilateral o asimétrico y con frecuencia es fluctuante. El crecimiento y la maduración ósea son normales y están ligeramente avanzados. Los genitales no muestran signos de estimulación estrogénica. El desarrollo mamario podría regresar después de los 2 años, con frecuencia persiste durante 3-5 años y excepcionalmente es progresivo. La menarquía se produce a la edad esperada y la reproducción es normal. Los niveles plasmáticos basales de FSH y la respuesta de FSH a la estimulación con GnRH pueden ser mayores que en las niñas controles normales. Los niveles plasmáticos de LH y estradiol son sistemáticamente menores que los límites detectables. La exploración ecográfica de los ovarios muestra un tamaño normal, pero no es infrecuente encontrar algunos quistes pequeños (<9 mm).

En algunas niñas el desarrollo mamario se asocia con signos definitivos de efectos estrogénicos sistémicos, como la aceleración del crecimiento o el avance de la edad ósea. La ecografía pélvica podría mostrar un aumento de tamaño de los ovarios o del útero. Este trastorno, denominado **telarquia exagerada o atípica**, es diferente de la pubertad precoz central, ya que regresa espontáneamente. La estimulación con leuproreliodo o GnRH induce una respuesta intensa de FSH, baja de LH y (solo después de leuproreliodo) un incremento moderado del estradiol a las 24 horas (media 60-90 pg/ml). La patogenia de las formas típica y exagerada de telarquia no está clara. Se ha propuesto la inactivación tardía del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, que está activo durante el periodo prenatal y posnatal precoz, el aumento de la sensibilidad periférica a los estrógenos, entre otras hipótesis, pero todavía no se han demostrado. La telarquia prematura es un trastorno benigno, pero puede ser el primer signo de una pubertad precoz verdadera o periférica, o puede estar causada por una exposición exógena a estrógenos. Además de una anamnesis detallada, debe determinarse la edad ósea cuando existan características poco frecuentes. Las concentraciones plasmáticas de FSH, LH y estradiol medidas al azar generalmente son bajas y no son diagnósticas. La ecografía pélvica o la prueba de estimulación con leuproreliodo no suelen estar indicadas. La observación continua es importante porque el trastorno no se diferencia con facilidad de la pubertad precoz verdadera. La regresión y la recurrencia sugieren la existencia de quistes foliculares funcionantes. La telarquia en pacientes mayores de 3 años suele deberse a un trastorno diferente a la telarquia precoz benigna.

PUBARQUIA PREMATURA (ADRENARQUIA)

El término adrenarquia prematura se aplica a la aparición de vello sexual antes de los 8 años en las niñas o de los 9 años en los niños sin otros signos de maduración. Es mucho más frecuente en niñas que en niños. La mayor

prevalencia de este cuadro en niñas afroamericanas y, en menor medida, latinoamericanas puede indicar que es necesario ajustar el punto de corte para definir *prematuro* en los distintos grupos étnicos en función de los datos epidemiológicos. El vello aparece en el monte de Venus y los labios mayores en las niñas y en la zona perineal y escrotal en los niños; el vello axilar generalmente aparece más tarde. El olor axilar tipo adulto es frecuente. Los niños afectados suelen tener una talla y una maduración ósea ligeramente avanzadas. La adrenarquia prematura es un evento de maduración temprana de la producción adrenal de andrógenos. Este fenómeno coincide con la maduración precoz de la zona reticular, una disminución asociada de la actividad de la 3 β -hidroxisteroide-deshidrogenasa y un aumento de la actividad de la C17,20-lisasa. Estos cambios enzimáticos producen unas concentraciones plasmáticas elevadas de los Δ^5 -esteroides (17-hidroxipregnolona y deshidroepiandrosterona) y, en menor medida, de los Δ^4 -esteroides (sobre todo androstendiona) en comparación con los controles de la misma edad. Los niveles de estos esteroides y de sulfato de deshidroepiandrosterona suelen ser comparables a los de niños en etapas tempranas de la pubertad normal. La adrenarquia prematura idiopática es un trastorno lento progresivo que no requiere tratamiento. Sin embargo, un subgrupo de pacientes con pubarquia precoz tiene uno o más signos relacionados con efectos sistémicos de los andrógenos, como una intensa aceleración del crecimiento, un aumento del tamaño del clítoris (en niñas) o del pene (en niños), acné quístico o edad ósea avanzada (>2 DE por encima de la media para la edad). En estos pacientes con **adrenarquia prematura atípica** está indicado realizar una prueba de estimulación con ACTH para medir los productos intermedios del metabolismo esteroideo (sobre todo las concentraciones de 17-hidroxiprogesterona sérica) para descartar una **hiperplasia suprarrenal congénita no clásica** debida a un déficit de 21-hidroxilasa. Los estudios epidemiológicos y de genética molecular han demostrado que la prevalencia del déficit no clásico de 21-hidroxilasa es aproximadamente el 3-6% de los niños no seleccionados que presentan pubarquia precoz; la prevalencia de otros déficits enzimáticos (p. ej., déficit de 3 β -hidroxisteroide deshidrogenasa o de 11 β -hidroxilasa) es extremadamente baja. Aunque la adrenarquia prematura idiopática se ha considerado una entidad benigna, los estudios longitudinales sugieren que alrededor del 50% de las niñas con adrenarquia prematura tienen un alto riesgo de **hiperandrogenismo** y de **síndrome de ovario poliquístico**, de forma aislada o, con más frecuencia, en combinación con otros componentes del denominado síndrome metabólico (resistencia a la insulina que puede progresar a una diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, hipertensión, aumento de la grasa abdominal) en la edad adulta. Aún está por demostrar con estudios más extensos si la progresión desfavorable al hiperandrogenismo puberal puede evitarse con fármacos sensibilizadores a la insulina (metformina 850-2.000 mg/día) o con modificaciones del estilo de vida (dieta, ejercicio). Se ha descrito un riesgo aumentado de adrenarquia prematura y de síndrome metabólico en los niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Esto parece que está asociado con la resistencia a la insulina y con una reserva reducida de las células β , quizás como consecuencia de una malnutrición fetal.

MENARQUIA PREMATURA

Se trata de una entidad infrecuente, mucho menos habitual que la telarquia o la adrenarquia prematuras, y es un diagnóstico de exclusión. En las niñas que presentan una hemorragia vaginal aislada en ausencia de otros caracteres sexuales secundarios, deben excluirse cuidadosamente causas más frecuentes, como la vulvovaginitis, la presencia de un cuerpo extraño (típicamente asociada a una secreción maloliente) o el abuso sexual, y causas infrecuentes, como el prolapsus uretral y el sarcoma botriode. La mayoría de las niñas con menarquia prematura idiopática tiene solo 1-3 episodios de hemorragia; la pubertad se produce en el momento habitual y los ciclos menstruales son normales. Los niveles plasmáticos de gonadotropinas son bajos, pero los niveles de estradiol pueden estar ocasionalmente elevados, probablemente debido a una secreción episódica de estrógenos por el ovario asociada a la presencia de quistes foliculares ováricos que se pueden observar en la ecografía.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

578.9 Precocidad de origen medicamentoso

Luigi R. Garibaldi y Wassim Chemaitilly

Existen varios fármacos capaces de inducir la aparición de caracteres sexuales secundarios (es decir, pubertad precoz periférica). Entre ellos están la ingestión accidental de estrógenos (incluidas píldoras anticonceptivas) y

la administración de esteroides anabolizantes. Los estrógenos exógenos pueden producir un oscurecimiento de las areolas que no suele observarse en la precocidad sexual central. La causa más frecuente de precocidad de origen medicamentoso se relaciona en este momento con el uso generalizado de geles o cremas de testosterona, que se aplican sobre la piel como tratamiento del hipogonadismo masculino, con la consiguiente virilización de mujeres y niños tras el contacto con la piel. La absorción sistémica a partir del lugar en que se aplicó el gel/crema puede dar lugar a concentraciones plasmáticas de testosterona de 50-100 mg/dl en los niños.

Con menos frecuencia, los estrógenos de los cosméticos, las espumas capilares y las cremas que aumentan el volumen mamario han causado desarrollo mamario en niñas y ginecomastia en niños tras ser absorbidos a través de la piel. Los aceites de lavanda y de árbol del té se han asociado a ginecomastia prepupal según varios autores. La genisteína, un compuesto de la soja, posee actividad estrogénica en ratones, pero los datos en seres humanos son contradictorios. Los cambios físicos desaparecen tras cesar la exposición a las hormonas. Es importante realizar una anamnesis cuidadosa sobre la posibilidad de exposición accidental o ingestión de hormonas sexuales.

578.10 Pubertad tardía o ausente

Peter M. Wolfgram

Para Hipofunción testicular, véase el capítulo 601.

Para Hipofunción ovárica, véase el capítulo 604.

La pubertad tardía es la falta de desarrollo de cualquier signo puberal a los 13 años en mujeres o a los 14 años en varones. Un umbral de corte más bajo podría ser adecuado en niños con antecedentes familiares claros de pubertad temprana¹.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La pubertad tardía o ausente se puede deber a:

- ◆ Retraso constitucional: una variante de la normalidad.
- ◆ Hipogonadismo hipogonadotrópico: niveles bajos de gonadotropinas debido a un defecto del hipotálamo y/o la hipófisis ([tablas 578.3 y 578.4](#)).
- ◆ Hipogonadismo hipergonadotrópico: niveles elevados de gonadotropinas por falta de retroinhibición debido a un problema gonadal (v. [tablas 578.3 y 578.4](#)). Las niñas pueden presentar ausencia aislada de adrenarquia con desarrollo normal de las mamas.

Retraso constitucional del crecimiento y la pubertad

Esta es la causa más frecuente de pubertad tardía y se considera una variante de la normalidad. Suele diagnosticarse más en varones, probablemente por un sesgo en el patrón de remisión. Su causa es desconocida, pero alrededor del 50% de los pacientes afectados presentan un familiar de primer grado con pubertad y/o crecimiento tardío. Esta tendencia puede manifestarse en un hijo del mismo sexo del padre afectado o en un hijo del sexo opuesto. Los pacientes suelen consultar en la adolescencia temprana, cuando otros compañeros están comenzando a desarrollarse y presentar estirones, pero el paciente no. La talla suele encontrarse en el tercer percentil o por debajo (v. cap. 573). En los casos clásicos, el niño afectado tiene una talla normal a nacer y presenta una ralentización de la velocidad de crecimiento entre los 6 meses y los 2 años de edad, que da lugar a talla baja, y una velocidad de crecimiento posterior normal o casi normal a lo largo del percentil de talla del niño. La exploración física no muestra datos reseñables y, dependiendo de la edad, el niño puede presentar retraso de la pubertad. La prueba diagnóstica fundamental es la edad ósea, que se encuentra moderadamente retrasada respecto a la edad cronológica. Puede haber también antecedentes de dentición tardía. Sin intervención, la talla adulta final suele alcanzar la talla diana o se aproxima a ella. Sin embargo, los niños con retraso constitucional pueden experimentar un menor estirón puberal que sus compañeros y, por tanto, puede que no alcancen su talla genética potencial.

Hipogonadismo hipogonadotrópico

Diversas agresiones al SNC pueden alterar la producción de gonadotropinas. El generador de pulsos de GnRH puede verse interferido por algunas sustancias, como un exceso de prolactina (con o sin hipotiroidismo), o por

¹Partes de este capítulo se han publicado previamente en Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al, editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis*. Philadelphia, 2018, Elsevier.

Tabla 578.3 Clasificación de la pubertad tardía y del infantilismo sexual

<p>Retraso idiopático (constitucional) del crecimiento y la pubertad (activación tardía del generador de pulsos de LRF hipotalámico)</p> <p>Hipogonadismo hipogonadotrópico: infantilismo sexual relacionado con deficiencia de gonadotropinas</p>	<p>Desnutrición Anorexia nerviosa Bulimia Amenorrea psicógena Pubertad alterada y menarquia tardía en atletas y bailarinas de ballet (amenorrea por ejercicio)</p>
<p>TRASTORNOS DEL SNC</p>	
<p>Tumores</p>	
<p>Craneofaringiomas Geminomas</p>	
<p>Otros tumores de células germinales</p>	
<p>Gliomas hipotalámicos y ópticos</p>	
<p>Astrocitomas</p>	
<p>Tumores hipofisarios (incluidos NEM-1, prolactinoma)</p>	
<p>Otras causas</p>	
<p>Histiocitosis de Langerhans</p>	
<p>Lesiones postinfecciosas del SNC</p>	
<p>Anomalías vasculares del SNC</p>	
<p>Radioterapia</p>	
<p>Malformaciones congénitas, sobre todo las asociadas a anomalías craneofaciales</p>	
<p>Traumatismos craneales</p>	
<p>Hipofisitis linfocítica</p>	
<p>DEFICIENCIA AISLADA DE GONADOTROPINAS</p>	
<p>Síndrome de Kallmann</p>	
<p>Con hiposmia o anosmia</p>	
<p>Sin anosmia</p>	
<p>Mutación del receptor de LHRH</p>	
<p>Hipoplásia suprarrenal congénita (mutación de DAX1)</p>	
<p>Deficiencia aislada de LH</p>	
<p>Deficiencia aislada de FSH</p>	
<p>Deficiencia de prohormona convertasa 1 (PC1)</p>	
<p>FORMAS IDIOPÁTICAS Y GENÉTICAS DE DEFICIENCIA MÚLTIPLE DE HORMONAS HIPOFISARIAS, INCLUIDA LA MUTACIÓN DE PROP1</p>	
<p>TRASTORNOS DIVERSOS</p>	
<p>Síndrome de Prader-Willi</p>	
<p>Síndromes de Laurence-Moon y de Bardet-Biedl</p>	
<p>Deficiencia funcional de gonadotropinas</p>	
<p>Enfermedades sistémicas crónicas y desnutrición</p>	
<p>Drepanocitosis</p>	
<p>Fibrosis quística</p>	
<p>Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)</p>	
<p>Enfermedades gastrointestinales crónicas</p>	
<p>Insuficiencia renal crónica</p>	

FSH, hormona foliculoestimulante; hCG, gonadotropina coriónica humana; LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante; LRF, factor liberador de hormona luteinizante; NEM, neoplasia endocrína múltiple; SNC, sistema nervioso central.

De Styne DM, Grumbach MM: Physiology and disorders of puberty. In Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: *Williams Textbook of Endocrinology*, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 25.15, p 1129.

estrés, enfermedades crónicas, desnutrición o actividad física excesiva. El núcleo arcuato hipotalámico puede ser dañado por traumatismos, radiación, infecciones, infiltración, hipertensión intracranal o cirugía. Las masas más frecuentes que pueden afectarlo son craneofaringiomas, gliomas y quistes. Algunas enfermedades o malformaciones congénitas pueden permitir una producción de GnRH suficiente para el desarrollo infantil pero no para las necesidades puberales.

Síndrome de Kallman

Este síndrome combina una disminución o ausencia de sentido del olfato con una deficiencia de gonadotropinas. Otras manifestaciones son la ceguera para los colores, comunicaciones interauriculares y anomalías estructurales renales (agenesia renal unilateral). La forma ligada al X se debe a una mutación del gen *KAL*; existen formas autosómicas recesiva y dominante.

Las deficiencias de LH y FSH pueden ser aisladas o secundarias a deficiencia de múltiples hormonas hipofisarias. Esta última situación puede deberse a afectación de la hipófisis por traumatismos, radiación, infecciones, drepanocitosis, compresión por infiltrados o tumores, o procesos autoinmunitarios. Para diferenciar un defecto hipofisario primario de otro secundario a un defecto hipotalámico, el profesional clínico debe recordar que todas las hormonas hipofisarias, excepto la prolactina, son estimuladas

por hormonas liberadoras hipotalámicas; la prolactina es inhibida por un factor hipotalámico inhibidor de prolactina. Por tanto, si se observa falta de todas las hormonas hipofisarias, incluida la prolactina, el problema reside en la hipófisis. Si la prolactina está presente, o incluso elevada, pero se observa falta de otras hormonas hipofisarias, el problema se sitúa por encima de la glándula hipofisaria, a nivel del tallo o del hipotálamo. En el caso de las deficiencias aisladas de LH y FSH la alteración primaria puede afectar a las neuronas hipofisarias o hipotalámicas productoras de GnRH; se han observado también alteraciones aún más altas. En concreto, los defectos de las moléculas necesarias para la migración neuronal correcta (incluido el gen *KAL*) o la falta de las señales necesarias para las neuronas productoras de GnRH (defectos de la kisspeptina o la neurocincina B y sus receptores) pueden provocar deficiencia de LH y FSH por secreción alterada de GnRH.

Hipogonadismo hipergonadotrópico: varones

Si los testículos son pequeños, pueden haber sido dañados por torsión, drepanocitosis, infección, enfermedades autoinmunitarias, quimioterapia o radiación, y pueden ser incapaces de responder a la estimulación por LH y FSH. Si la edad ósea es mayor de 10 años y el hipotálamo probablemente haya madurado, las concentraciones séricas de LH y FSH pueden ser altas.

Tabla 578.4 Base molecular de los trastornos del desarrollo asociados a hipogonadismo hipogonadotrópico

GEN	FENOTIPO	FENOTIPO COMPLEJO
HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO AISLADO		
<i>Síndrome de Kallmann o IHH normósmico (con el mismo gen mutante)</i>		
KAL1 (Xp22.3)	Síndrome de Kallmann ligado al X	Anosmia/hiposmia, agenesia renal, discinesia
FGFR1 (KAL2) (8p11.2)	Síndrome de Kallmann autosómico dominante (\pm recesivo)	Anosmia/hiposmia, labio/paladar hendido
FGF8 (ligando de FGFR1) (10q25)		
NELF (9p34.3)	Autosomal dominante (?) Síndrome de Kallmann	
PROK2 (3p21.1)	Síndrome de Kallmann autosómico recesivo	
PROKR2* (20p12.3)		
CHD7 (8p12.1)	Autosomal dominante (algunos casos)	Síndrome CHARGE incluye hiposmia
Hipogonadismo hipogonadotrópico aislado normósmico		
GNRH1 (8p21-11.2)	Autosomal recesivo	
GNRHR* (4q13.2-3)	Autosomal recesivo (\pm dominante)	
GPR54* (19p13.3)	Autosomal recesivo	
SNRPN		Síndrome de Prader-Willi Obesidad
Falta de función de la región 15q11-q13 paterna o disomía uniparental materna		
LEP (7q31.3)	Autosomal recesivo	Obesidad
LEPR (1p31)	Autosomal recesivo	Obesidad
NR0B1 (DAX1) (X21.3-21.2)	Recesivo ligado al X	Hipoplasia suprarrenal
TAC3 (12q13-12)	Autosomal recesivo	
TACR3 (4q25)	Autosomal recesivo	
Deficiencias múltiples de hormonas hipofisarias		
PROP1 (POU1F1)	Deficiencia autosómica recesiva de GH, PRL, TSH y LH/FSH (con menor frecuencia, deficiencia de ACTH de inicio más tardío)	
HESX1 (RPX)	Autosomal recesivo; y mutaciones heterocigóticas Deficiencias hipofisarias múltiples, incluida la diabetes insípida, pero LH/FSH poco frecuente	Displasia septoóptica
LHX3	Autosomal recesiva; GH, PRL, TSH, FSH/LH	Columna cervical rígida
PHF6	Ligada al X; GH, TSH, ACTH, LH/FSH	Síndrome de Börjeson-Lehmann: retraso mental; facies

*Receptor acoplado a proteína AG.

ACTH, hormona adrenocorticotropa; CHD7, factor de remodelación de cromatina; DAX1, región crítica de inversión del sexo-hiperplasia congénita suprarrenal del cromosoma X, gen 1; FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; FSH, hormona foliculoestimulante; GH, hormona del crecimiento; GNRH, hormona liberadora de gonadotropinas; GPR54, receptor acoplado a proteína G-kisspeptina 54; HESX1, gen homeobox expresado por las células ES; IHH, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático; LEP, leptina; LH, hormona luteinizante; LHX3, gen lim homeobox 3; NELF, factor liberador de hormona luteinizante embrionaria nasal; NR0B1, familia 0 de receptores nucleares, grupo B, miembro 1; PHF6, gen plant homeodomain-like finger; PRL, prolactina; PROK2, prokinética 2; PROP1, profeta de Pit-1; R, receptor; SNRPN, pequeño polipéptido de ribonucleoproteína nuclear SmN; TAC3, neurokinina 3; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

De Styne DM, Grumbach MM: Physiology and disorders of puberty. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: *Williams textbook of endocrinology*, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 25.19, p 1138.

Cuando el tamaño testicular es prepupal y hay LH presente pero no aumenta la testosterona, puede existir algún problema con el receptor de LH.

Síndrome de Klinefelter

Afecta a 1 de cada 500 varones y a menudo se acompaña de un cariotipo 47,XXY; otras manifestaciones frecuentes son inteligencia limitada, ginecomastia del adolescente (a menudo marcada) y testículos pequeños y firmes. El volumen testicular no suele superar los 5 ml (en torno al 25% del volumen medio adulto). Los pacientes, generalmente altos y delgados, con hábito eunucoide, pueden presentar pubertad tardía. La virilización puede ser incompleta, el tamaño del pene suele ser inferior a la media y la tasa de infertilidad es cercana al 100%.

Hipogonadismo hipergonadotrópico: mujeres

En este trastorno, el ovario puede ser incapaz de sintetizar estrógenos (un defecto metabólico heredado, generalmente asociado a exceso de mineralocorticoides e hipertensión), puede presentar alguna alteración morfológica (disgenesia) o puede haber sido dañado por alguno de los factores citados como productores de lesión testicular, y por la galactosemia.

El ovario puede ser normal pero no responder a las gonadotropinas. Si hay gonadotropinas presentes pero no resultan eficaces, es que existe algún problema con el receptor de FSH.

Síndrome de Turner

Las dos manifestaciones más frecuentes del síndrome de Turner son la talla baja (que afecta a los miembros en mayor medida que al tronco) y la insuficiencia ovárica. El linfedema y el cuello alado son características diagnósticas presentes en la recién nacida. Otras manifestaciones son el tórax en escudo, cubito valgo, cuarto metacarpiano corto, uñas hipoplásicas, anomalías renales y defectos del corazón izquierdo (coartación aórtica, válvula mitral bicúspide, etc.). En torno al 50% de las niñas afectadas no muestran ningún signo excepto talla baja, y por ello suelen identificarse más tarde. Alrededor del 20% puede presentar pubertad espontánea con ovarios funcionantes durante al menos un breve periodo de tiempo, que depende en gran medida del cariotipo, pero la tasa de infertilidad es superior al 99%.

Niñas con adrenarquia tardía o ausente

Si una niña presenta desarrollo adelantado de las mamas pero sin signos androgénicos, puede presentar algún defecto de los receptores de andrógenos, como ocurre en el **síndrome de insensibilidad a los andrógenos** (feminización testicular). En niñas, los andrógenos proceden sobre todo de las glándulas suprarrenales (adrenarquia). Si la edad ósea no supera los 8 años, momento en el que suele amentar la DHEAS, la adrenarquia puede simplemente retrasarse (adrenarquia tardía). Sin embargo, si la edad ósea está adelantada, existirá un defecto de la producción de andrógenos. Además,

puede existir algún problema congénito de la síntesis de andrógenos por una deficiencia enzimática o por lesión de las suprarrenales de causa autoinmunitaria, infecciosa o hipoxica. En estos últimos casos serán evidentes otros signos de insuficiencia suprarrenal.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA PUBERTAD TARDÍA

Una velocidad de crecimiento normal, con pubertad tardía, pero no ausente, y con antecedentes familiares de desarrollo tardío sugieren el diagnóstico de retraso constitucional del crecimiento y la pubertad, que es la causa más frecuente. La correlación entre la edad ósea y el estadio puberal del paciente confirma la impresión clínica, no siendo necesarias más pruebas.

La evaluación inicial debe incluir:

- ◆ anamnesis: traumatismos, enfermedades, medicaciones (p. ej., estimulantes, quimioterapia), radiación, infecciones, desnutrición, problemas autoinmunitarios, drepanocitosis, estrés psíquico, registros del crecimiento, galactosemia
- ◆ revisión de los síntomas: problemas visuales, cefaleas, vómitos, incapacidad para detectar los olores (hiposmia o anosmia), edad al comienzo de los signos androgénicos, edad al comienzo de los signos estrogénicos, genitales pequeños al nacer, signos de insuficiencia suprarrenal primaria como hiperpigmentación, necesidad de usar desodorantes, necesidad de lavarse el pelo con mayor frecuencia
- ◆ antecedentes familiares: cronología del desarrollo estatural y puberal materno y paterno, hermanos y primos con retraso del desarrollo
- ◆ exploración física: signos de enfermedades crónicas, temperatura, presión arterial, peso, circunferencia cefálica, edad dental, pigmentación cutánea (hiperpigmentación), vello púbico y axilar, olor corporal adulto,

piel y cabellos grasos, campos visuales, papillas ópticas, capacidad de detectar olores, desarrollo mamario, cornificación/flujo vaginal, tamaño del pene, desarrollo escrotal, volumen testicular, estadio del vello púbico, estado neurológico, estado de ánimo, capacidad intelectual, rasgos dismórficos

Deben realizarse inicialmente pruebas de laboratorio para detectar enfermedades crónicas (hemograma completo, perfil de bioquímica, velocidad de sedimentación), hipotiroidismo (tiroxina libre y TSH) e hiperprolactinemia (nivel de prolactina). Si el crecimiento es lento, deben determinarse niveles del factor de crecimiento insulínico-1 (marcador de la actividad basal de la GH) y hay que considerar la determinación de GH. El profesional clínico debe determinar las concentraciones de testosterona en varones y de estradiol en mujeres.

Las determinaciones aleatorias de FSH y LH, y los resultados de una prueba de estimulación con GnRH pueden diferir entre hipogonadismo hipogonadotrópico e insuficiencia gonadal primaria ([figs. 578.6 y 578.7](#)). Los niveles altos de gonadotropinas apoyan el diagnóstico de insuficiencia gonadal primaria. A continuación se realiza un cariotipo (síndrome de Klinefelter en varones y síndrome de Turner en mujeres). A menudo se emplea la prueba de estimulación con GnRH, con determinación de los niveles séricos de LH a las 1-2 horas. Esta prueba se basa en que los niños en la fase puberal presentarán un aumento significativo de LH sérica respecto a la basal. Por desgracia, la prueba de la GnRH no ayuda a distinguir entre retraso constitucional e hipogonadismo hipogonadotrópico ya que, en ambos casos, la respuesta de LH es escasa debido a la falta de sensibilización de los gonadotropos por la GnRH endógena. Sin embargo, los niños con retraso constitucional con el tiempo acaban desarrollando una respuesta puberal adecuada a la estimulación con GnRH.

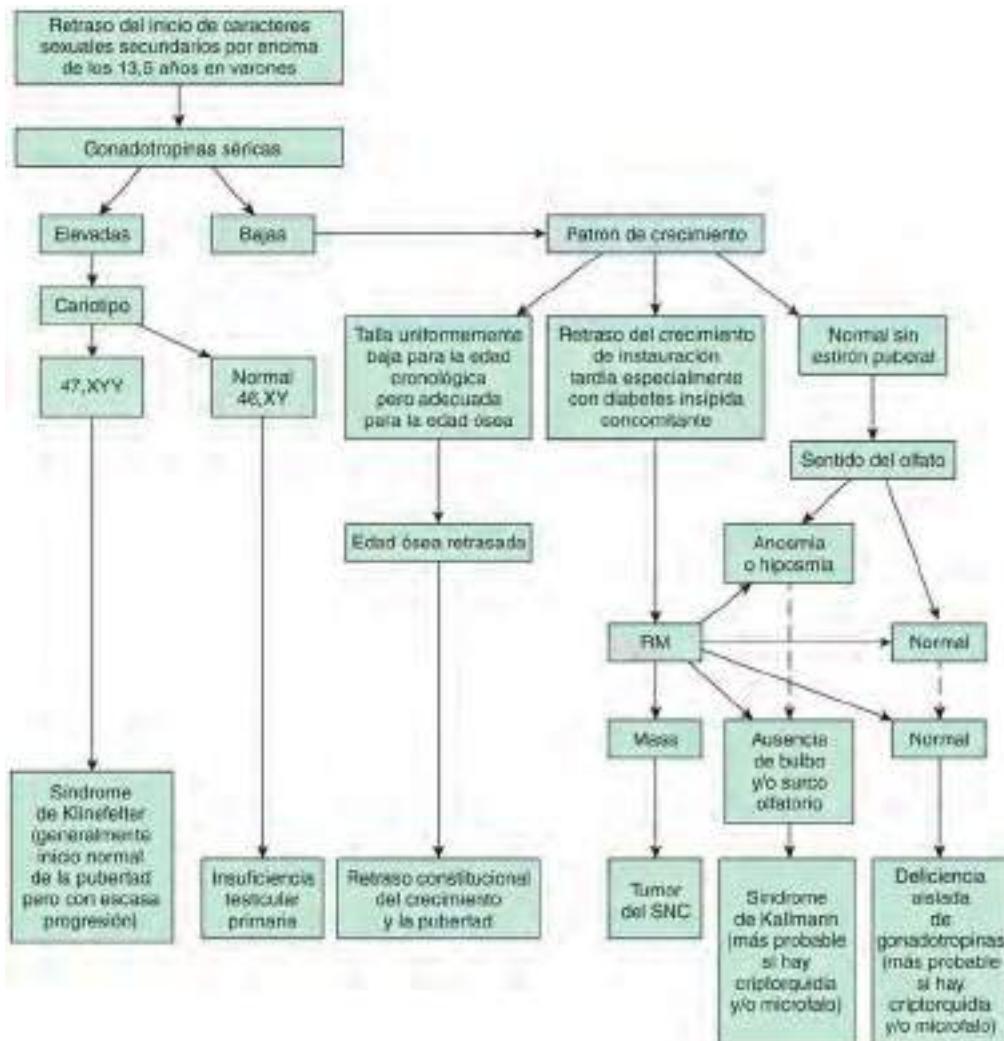


Fig. 578.6 Algoritmo diagnóstico para la evaluación de la pubertad retrasada en varones. RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central. (De Styne DM, Grumbach MM: Physiology and disorders of puberty. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: Williams textbook of endocrinology, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 25.48.)

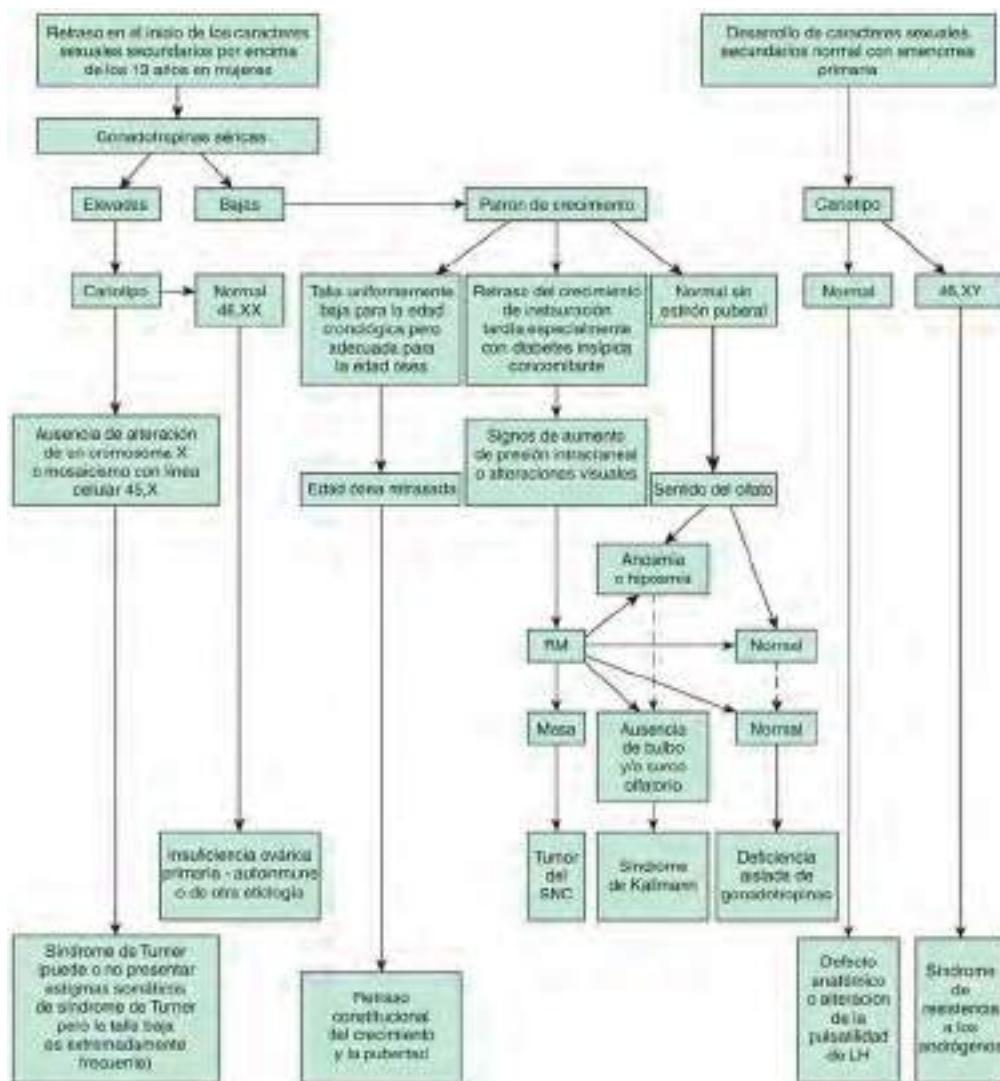


Fig. 578.7 Algoritmo diagnóstico para la evaluación de la pubertad retrasada en niñas. RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central. (De Styne DM, Grumbach MM: Physiology and disorders of puberty. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: Williams textbook of endocrinology, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 25.49, p 1157.)

Si se sospecha un síndrome de Kallmann, la resonancia magnética puede mostrar alteraciones en la región olfatoria. Si una mujer 46,XX presenta insuficiencia ovárica de causa desconocida, se realiza una determinación de anticuerpos antiováricos y se puede emplear la sustancia inhibidora mülleriana para valorar la reserva folicular y la fertilidad potencial. La prueba de estimulación con hCG para evaluar la capacidad de producir testosterona, y la concentración sérica de sustancia inhibidora mülleriana (secretada por las células de Sertoli) son útiles para determinar si existe tejido testicular funcional.

TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD TARDÍA

Si la pubertad tardía es fisiológica no hay necesidad médica de iniciar la administración de esteroides sexuales. Lo más adecuado es mantener una actitud expectante. Los adolescentes varones con retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo que tienen talla baja, escaso desarrollo y afectación psicológica a menudo pueden beneficiarse de un ciclo corto de tratamiento con testosterona. Este se suele administrar en forma de testosterona intramuscular de acción prolongada a dosis de 50-100 mg cada 3-4 semanas durante un tiempo de 3 a 12 meses. El tratamiento se suele iniciar en torno a los 13 años de edad y, si es posible, cuando los testículos presentan un volumen de 6-8 ml. Estas dosis estimulan el aumento de talla y peso, permiten una virilización adecuada (aumento del crecimiento de vello púbico y axilar, y del tamaño del pene) y no suelen suprimir la secreción hipofisaria de FSH y LH, por lo que permiten la progresión simultánea de la pubertad endógena (crecimiento testicular). De este modo el paciente se aproxima a sus compañeros, sin que se produzca un avance indebido de la edad ósea. El acné es el principal efecto secundario y la talla definitiva no se ve alterada. Se espera que, tras concluir el tratamiento, el varón seguirá creciendo y desarrollándose con rapidez, y que perciba al tratamiento con testosterona

como un empujón para la pubertad endógena. Se puede administrar también un ciclo corto de esteroides anabolizantes, como oxandrolona o fluoximesterona, a dosis bajas, en varones prepúberales y puberales, o de estradiol a bajas dosis, en niñas prepúberales y puberales con desarrollo constitucional.

El tratamiento del hipogonadismo trata de simular la fisiología normal, mediante la administración progresiva de testosterona en varones y de estrógenos y progesterona en mujeres. En los varones con hipogonadismo, la testosterona parenteral se inicial a dosis de 50 mg cada 3-4 semanas, que se incrementan de 50 en 50 mg a lo largo de 2-3 años. La mayoría de los varones adultos reciben 200 mg cada 3-4 semanas, cifra basada en una tasa de producción diaria de testosterona en el varón adulto de 6 mg. Algunos varones adultos se tratan con 300 mg cada 2 semanas. Los varones adultos pueden emplear testosterona en parches, que a menudo provocan irritación local, o en gel, pero en adolescentes en crecimiento se suele prescribir testosterona intramuscular.

En mujeres se administran estrógenos diarios durante un año. Esto puede hacerse en forma de estrógenos conjugados a dosis de 0,3 mg diarios durante los 6 primeros meses y 0,625 mg diarios durante los 6 meses siguientes, o con una pauta análoga de etinil estradiol, o con un parche semanal de 17 β -estradiol. Esta duración no supone un riesgo indebido de hiperplasia u tumores uterinos, pero a partir de 2 años de tratamiento (o antes si se produce algún manchado menstrual), debe añadirse progesterona. Entre las opciones a considerar al añadir la progesterona están continuar con píldoras solo de estrógenos (estrógenos conjugados o etinil estradiol) o con parches de 17 β -estradiol junto con acetato de medroxiprogesterona, o cambiar a la paciente a anticonceptivos orales convencionales. Si la paciente no toma un anticonceptivo oral convencional, el estrógeno (píldora o parche) se prescribe los días 1-23 del calendario mensual, y se añade acetato de medroxiprogesterona los días 10-23. De este modo se suele producir una hemorragia

por retirada entre el día 23 y el final del mes, aunque puede existir cierta variabilidad cronológica entre las pacientes.

Los pacientes de ambos性 con hipogonadismo hipogonadotrópico son potencialmente fértiles, pero el tratamiento aislado con esteroides sexuales no suele ser suficiente para iniciar la gametogénesis. Existe, no obstante, raros casos de varones en quienes la reposición de testosterona, por sí sola, ha estimulado la espermatogénesis. La forma habitual de inducir la fertilidad en ambos性 consiste en añadir tratamiento cíclico con gonadotropinas o un tratamiento con bomba de GnRH a la edad en la que se desea la concepción. *Por último, si el hipogonadismo hipogonadotrópico está presente como componente de un hipopituitarismo, es fundamental sustituir adecuadamente todas las hormonas deficitarias.* Por su parte, los pacientes con hipogonadismo primario presentan una lesión gonadal intrínseca y suelen ser estériles.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 2

Trastornos de la glándula tiroideas

Capítulo 579

Desarrollo y fisiología de la glándula tiroideas

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

DESARROLLO FETAL

La tiroides fetal se origina a partir de una evaginación del intestino anterior en la base de la lengua (agujero ciego). Emigra a su localización normal sobre el cartílago tiroideo hacia la semana 8-10 de gestación. La forma bilobulada de la glándula tiroidea fetal es apreciable desde la semana 7 de gestación y la formación de los característicos folículos y coloide tiroideos se observa hacia la semana 10. La síntesis de tiroglobulina se produce desde la semana 4, la captación de yodo hacia la semana 8-10 y la síntesis y secreción de tiroxina (T_4) y, en menor medida, de triyodotironina (T_3) tienen lugar desde la semana 12 de gestación. Existen pruebas de que varios factores de transcripción –como NKX2.1, FOXE1 y PAX8– son importantes en la morfogénesis y diferenciación tiroidea, y posiblemente también en su migración caudal hasta su localización final. Estos factores se unen a los promotores de los genes de la tiroglobulina y de la tiroperoxidasa (TPO) y de esta forma influyen en la producción de hormonas tiroideas. Las neuronas hipotalámicas sintetizan hormona liberadora de tirotropina (TRH) y la secreción de tirotropina (TSH) es evidente hacia las 10-12 semanas de gestación. La maduración del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo se produce durante la segunda mitad de la gestación, pero las relaciones normales de retroalimentación no están maduras aproximadamente hasta los 1-3 meses de vida posnatal. Otros factores de transcripción, incluidos PROP1 y POU1F1, son importantes para la diferenciación y el crecimiento de las células tirotropas, junto con las somatotropas y las lactotropas.

FISIOLOGÍA TIROIDEA

La función principal de la glándula tiroideas es sintetizar T_4 y T_3 . La única función conocida del yodo es la síntesis de estas hormonas. La ingesta diaria recomendada de yodo es 110-130 µg para los lactantes, 90-120 µg para los niños y 150 µg para los adolescentes y adultos.

La ingesta mediana de yodo en Estados Unidos se redujo aproximadamente un 50% entre las décadas de 1970 (320 µg/l) y 1990 (145 µg/l), aunque

parece haberse estabilizado (2009-2010 = 144 µg/l). Con independencia de la forma química ingerida, el yodo acaba alcanzando la glándula tiroideas en su forma ionizada de yoduro [I]. El tejido tiroideo tiene avidez por el yoduro y es capaz de captarlo (con un gradiente de 100:1), transportarlo y concentrarlo en la luz folicular para la síntesis de hormona tiroidea. La entrada de yoduro desde la circulación hasta la célula folicular de la tiroideas se lleva a cabo mediante un cotransportador de sodio-yoduro (NIS). El yoduro difunde a través de la célula hasta la membrana apical, donde se transporta hacia el coloide por acción de la pendrina (y probablemente al menos por otro transportador no identificado).

Para formar hormona tiroidea, el yoduro inorgánico captado debe organificarse en residuos de tirosina de la tiroglobulina de la luz folicular. Esta reacción está catalizada por la TPO y requiere H_2O_2 , producido por la enzima DUOX2, cuya expresión depende a su vez del factor de maduración de oxidasa dual 2 (DUOX2). La tiroglobulina es una gran glucoproteína homodimérica con un peso molecular aproximado de 660 kDa que contiene 138 residuos de tirosina. La yodación de unas 14 de estas tirosinas forma monoyodotirosina (MIT) o diyodotirosina (DIT). Dos moléculas de DIT se unen para formar una molécula de T_4 o una molécula de DIT y una de MIT se unen para formar T_3 . Una vez formadas, las hormonas se almacenan como tiroglobulina en el coloide de la luz folicular, listas para ser secretadas por la tiroideas. Las hormonas T_4 y T_3 se liberan cuando el coloide es captado por endocitosis por las células foliculares y la tiroglobulina es degradada por proteasas y peptidasas endosómicas.

En los adultos la glándula tiroideas produce alrededor de 85 µg de T_4 y 6-7 µg de T_3 al día. Solo el 20% de la T_3 circulante es secretado por la tiroideas; el resto se produce por desyodación de T_4 en tejidos extratiroideos por las yodotirosina desoyodinasas (tipos 1 y 2). En la hipófisis y el cerebro, alrededor del 80% de la T_3 requerida se produce localmente a partir de la T_4 mediante la desyodinasa tipo 2. Aunque los niveles sanguíneos de T_3 son 1/50 respecto a los de T_4 , la T_3 es la hormona tiroidea fisiológicamente activa, ya que su afinidad por el receptor de hormonas tiroideas es 10-15 veces mayor que la de la T_4 .

Las hormonas tiroideas aumentan el consumo de oxígeno, estimulan la síntesis de proteínas, influyen en el crecimiento y la diferenciación, y afectan al metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las vitaminas. La entrada de T_3 y T_4 en las células es facilitada por transportadores específicos de hormona tiroidea, entre los que destaca por su importancia el transportador de monocarboxilato 8 (MCT8). Una vez dentro de la célula, T_4 se convierte en T_3 por acción de la 5'-desyodasa de tipo 1 o 2. Posteriormente se produce la entrada de T_3 intracelular en el núcleo, donde se liga a los receptores para las hormonas tiroideas. Los receptores de hormonas tiroideas son miembros de la superfamilia de receptores de hormonas esteroideas, que incluyen receptores de glucocorticoides, andrógenos, estrógenos, progesterona, vitamina D y retinoides. Cuatro isoformas diferentes del receptor de hormonas tiroideas (α_1 , α_2 , β_1 y β_2) se expresan en los distintos tejidos, aunque se desconoce si $TR\alpha_2$ tiene alguna función fisiológica. Los receptores de hormonas tiroideas tienen un dominio de unión al ligando que se une a T_3 , a una región bisagra y a un dominio de unión al ADN (dedo de zinc) que se une a los elementos de respuesta al receptor de hormonas tiroideas. La unión de T_3 al receptor de hormonas tiroideas provoca el reclutamiento de moléculas coactivadoras, la transcripción de ARN mensajero y la síntesis de proteínas. De este modo, los múltiples niveles de regulación de la señalización de hormonas tiroideas, incluidos la desyodación, el transporte transmembrana y la expresión del receptor de hormonas tiroideas facilitan la modulación, específica para cada tejido, de la acción de las hormonas tiroideas en función de la concentración de T_4 circulante.

Aproximadamente un 70% de la T_4 circulante está firmemente unida a la globulina transportadora de tiroxina (TBG) y el riesgo, en su mayor parte, se encuentra unida a la albúmina y la prealbúmina (también llamada *transferrina*). Solo el 0,03% de la T_4 plasmática no está ligada y constituye la T_4 libre. Aproximadamente el 50% de la T_3 circulante está unido a la TBG y el otro 50% está unido a la albúmina, mientras que solo el 0,3% de la T_3 no está ligado y representa la T_3 libre. Como la concentración o la unión de la TBG se modifica en muchas circunstancias clínicas, debe considerarse su estado al interpretar los niveles totales de T_4 o de T_3 .

REGULACIÓN TIROIDEA

La glándula tiroideas está regulada por la TSH, una hormona glucoproteica secretada por la hipófisis anterior. La unión al receptor de TSH activa la adenil ciclasa en la glándula tiroidea y estimula todos los pasos en la biosíntesis de hormonas tiroideas, desde la captura de yodo a la liberación de hormonas tiroideas (v. fig. 572.1). La TSH es un heterodímero compuesto de subunidades α y β . La subunidad α es común a la hormona luteinizante, la hormona foliculoestimulante y la gonadotropina coriónica humana, mientras

que la especificidad de cada hormona viene dada por la subunidad β correspondiente. La síntesis y liberación de TSH son estimuladas por la TRH, un tripéptido que se sintetiza en el hipotálamo y se secreta dentro de la hipófisis. En las situaciones en las que hay una producción disminuida de hormonas tiroideas, la TSH y la TRH están aumentadas, mientras que el aumento de la concentración de hormonas tiroideas inhibe la producción de TSH y TRH. Aunque se pueden medir concentraciones de TSH séricas, las concentraciones circulantes de TRH son muy bajas, salvo en el periodo neonatal.

En los tejidos periféricos se produce un nuevo control del nivel de hormonas tiroideas circulantes. En muchas enfermedades no tiroideas, las concentraciones de T_3 circulantes disminuyen debido a la reducción de la producción extratiroidea de T_3 por la desyodasa tipo 1 y al aumento de la inactivación de T_4 (a T_3 inversa) y de T_3 (aT_2) por la desyodasa tipo 3. Estos cambios pueden ser inducidos por factores como el ayuno, la malnutrición crónica, la enfermedad aguda y algunos fármacos. Estos factores aumentan la conversión por la 5'-desyodasa de tipo III de T_4 a T_3 inversa. Aunque los niveles de T_3 pueden estar disminuidos de forma significativa, los niveles de T_4 libre y de TSH permanecen normales. Los niveles disminuidos de T_3 pueden representar una adaptación fisiológica, que se traduce en una tasa baja de consumo de oxígeno, de uso de sustratos y de otros procesos catabólicos.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

579.1 Estudios de las hormonas tiroideas

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

HORMONAS TIROIDEAS PLASMÁTICAS

Existen métodos para medir todas las hormonas tiroideas en plasma: T_4 , T_4 libre, T_3 y T_3 libre. La metabólicamente inactiva T_3 reversa (3,5,3'-triyodotironina) también está presente en el plasma, pero la medición de la rT_3 rara vez es clínicamente útil. Existe una gran disponibilidad de análisis directos de T_4 libre y generalmente son fiables en pacientes sanos; sin embargo, estos análisis pueden no ser tan fiables durante una enfermedades agudas o en caso de alteraciones graves de la unión a las hormonas tiroideas. Por tanto, en estas situaciones puede ser preferible medir la T_4 total y un índice de unión a TBG, o bien medir la T_4 libre mediante la técnica de referencia, que es el la diálisis de equilibrio. Muchas pruebas de T_3 libres están poco estandarizadas y su utilidad clínica es limitada. Al interpretar los resultados de todos los estudios tiroideos debe tenerse en cuenta la edad, especialmente en el recién nacido.

La tiroglobulina es una glucoproteína que se secreta a través de la superficie apical de las células foliculares tiroideas hacia el coloide. Pequeñas cantidades escapan hacia la circulación y son cuantificables en plasma. Los niveles de tiroglobulina aumentan con la estimulación por TSH y disminuyen con la supresión de la TSH. Los niveles de tiroglobulina sérica están elevados en el recién nacido, en los pacientes con enfermedad de Graves y otras formas de enfermedad tiroidea autoinmunitaria y en aquellos con bocio endémico. También pueden producirse grandes elevaciones de la tiroglobulina en los pacientes con carcinoma diferenciado de la tiroide. Los lactantes atíreóticos presentan niveles muy disminuidos de tiroglobulina en plasma.

Los niveles de TSH sérica son la prueba más sensible para valorar la disfunción tiroidea primaria. Están aumentados en el hipotiroidismo primario y suprimidos en el hipertiroidismo. Tras el periodo neonatal, los niveles normales de TSH son menores de 5 mUI/l. En el hipotiroidismo central, la TSH sérica puede estar por debajo de los valores normales, aunque con frecuencia se encuentra de forma «inadecuada» dentro de los límites normales al margen de que la concentración de T_4 sérica o T_4 libre sea normal. Aunque puede encontrarse en concentración normal, la TSH tiene menos actividad biológica en los pacientes con hipotiroidismo central. La disponibilidad de ensayos sensibles para TSH y T_4 libre hacen innecesaria la estimulación con TRH en el diagnóstico de la mayoría de los pacientes con trastornos tiroideos.

GLÁNDULA TIROIDES FETAL Y DEL RECIÉN NACIDO

La T_4 sérica y la T_4 libre fetal aumentan de forma progresiva desde la mitad de la gestación hasta acercarse a 9,5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ y 1,4 ng/dl a término, respectivamente. Los niveles fetales de T_3 están bajos antes de la semana 20 y después aumentan de forma gradual hasta unos 60 ng/dl a término. Sin embargo, los niveles de T_3 inversa (forma inactiva de T_3) son altos en el feto (300 ng/dl en la semana 30) y disminuyen hasta 200 ng/dl a término. Los niveles plasmáticos de TSH aumentan de forma gradual hasta 6 mUI/l a término. Aproximadamente un tercio de la T_4 materna atraviesa la placenta y llega al feto. La T_4 materna participa en el desarrollo fetal, especialmente del cerebro,

antes de que comience la síntesis fetal de hormonas tiroideas. Por tanto, un feto hipotiroido puede estar protegido parcialmente hasta el parto por la T_4 materna si la madre es eutiroidea, pero tiene riesgo de sufrir lesiones neurológicas si la madre es hipotiroida. La cantidad de T_4 que atraviesa la placenta generalmente no es suficiente para interferir con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en el neonato.

Al nacer existe una liberación aguda de TSH, con concentraciones plasmáticas máximas que alcanzan las 70-100 mUI/l a los 30 minutos del parto en los lactantes a término. Se produce una rápida reducción a lo largo de las siguientes 24 horas y una disminución más gradual en los 5 días siguientes hasta <10 mUI/l. El incremento agudo de TSH produce un aumento dramático de los niveles de T_4 hasta aproximadamente 16 $\mu\text{g}/\text{dl}$ y de T_3 hasta aproximadamente 300 ng/dl ~4 horas. Esta T_3 parece que deriva sobre todo de la elevada conversión periférica de T_4 a T_3 . Los niveles de T_4 disminuyen de forma gradual durante las primeras 2 semanas de vida hasta 10-12 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Los niveles de T_3 disminuyen durante la 1.^a semana de vida por debajo de 200 ng/ml . Las concentraciones plasmáticas de T_4 libre son 0,9-2,3 ng/dl en la lactancia y disminuyen hasta 0,7-1,8 ng/dl en la infancia. Las concentraciones plasmáticas de T_3 libre son aproximadamente 180-760 pg/dl en la lactancia y disminuyen hasta 230-650 pg/dl en la infancia. Los niveles de T_3 reversa se mantienen altos durante 2 semanas (200 ng/dl) y disminuyen sobre la semana 4 hasta 50 ng/dl . En los lactantes pretermino los cambios en la función tiroidea tras el nacimiento son cualitativamente similares, pero cuantitativamente menores que los que se producen en los lactantes a término. Las concentraciones plasmáticas de T_4 y T_3 están disminuidas en proporción a la edad gestacional y al peso al nacer.

LOBULINA TRANSPORTADORA DE TIROXINA SÉRICA

Las hormonas tiroideas son transportadas en el plasma ligadas principalmente a la TBG, una glucoproteína sintetizada en el hígado. La estimación de la unión a TBG es necesaria ocasionalmente porque la TBG está elevada o disminuida en varias situaciones clínicas, con efectos sobre el nivel de tiroxina total. La TBG liga alrededor del 70% de la T_4 y el 50% de la T_3 . Los niveles de TBG aumentan en el embarazo, en el periodo neonatal, en las hepatitis y con la administración de estrógenos (anticonceptivos orales), modulares selectivos de los receptores de estrógenos, heroína o metadona, mitotano y 5-fluorouracilo. Los niveles de TBG disminuyen con los andrógenos, los esteroides anabólicos, los glucocorticoides, el ácido nicotínico y la l-asparaginasa. Estos efectos son el resultado de la modulación de la síntesis hepática de TBG. Los niveles de TBG pueden estar muy disminuidos por descenso de la producción en enfermedades hepáticas o debido a pérdidas intestinales masivas (enteropatías perdedoras de proteínas), o urinarias (síndrome nefrótico congénito). Los niveles disminuidos o elevados de TGB también aparecen como rasgos genéticos (v. cap. 580).

Algunos fármacos, como la furosemida, los salicilatos, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y la heparina, así como los ácidos grasos libres, inhiben la unión de T_4 y T_3 a la TBG. Además, la fenitoína, la carbamazepina, el fenobarbital y la rifampicina pueden reducir los niveles de T_4 al estimular la conjugación y excreción de T_4 mediadas por el citocromo P450 hepático.

ESTUDIOS GAMMAGRÁFICOS

La disponibilidad de determinaciones de alta sensibilidad de la función tiroidea ha reducido la necesidad de realizar estudios de captación de radioyodo, salvo en determinadas situaciones clínicas. La capacidad de la tiroide de captar y organizar el yoduro puede ser evaluada midiendo la captación del isótopo radiactivo I^{123} (vida media 13 horas), usando dosis de yodo radiactivo (0,1-0,5 mCi) que solo son una fracción de las que antiguamente se empleaban con el I^{131} . El tecnecio (Tc^{99m}) es un isótopo radiactivo útil en los niños porque, a diferencia del yodo, es captado, pero no organizado, por la glándula tiroidea y tiene una vida media de solo 6 horas. La gammagrafía tiroidea puede estar indicada en casos de disgenesia tiroidea, para detectar el tejido tiroideo ectópico y para evaluar posibles nódulos tiroideos autónomos (calientes). Los estudios diagnósticos deberían realizarse con Tc^{99m} en forma de perteconetato o con I^{123} porque tienen la ventaja de una menor exposición a la radiación y una obtención de gammagrafías de alta calidad. El tratamiento con yodo radiactivo, que puede emplearse en niños como tratamiento del hipertiroidismo de Graves o para el carcinoma diferenciado de tiroides, se basa en el I^{131} , con una semivida más prolongada (8 días) y mayor efecto citotóxico.

ECOGRAFÍA TIROIDEA

Las exploraciones ecográficas tiroideas pueden determinar la localización, el tamaño y la forma de la tiroide, así como las características de los nódulos tiroideos. La ecografía puede ser útil también para estudiar lactantes con sospecha de disgenesia tiroidea, pero su sensibilidad es dependiente del usuario

y no resulta fiable para detectar las glándulas tiroideas ectópicas. La ecografía es útil en la identificación de la posición de la tiroide normal en los niños con sospecha de quistes del conducto tirogloso. En los niños con tiroiditis autoinmune, la ecografía puede mostrar una ecoestructura heterogénea. La ecografía es más precisa que la exploración física en la estimación del tamaño de la glándula tiroidea y en la valoración de nódulos tiroideos. Algunas características de los mismos, como márgenes irregulares, microcalcificaciones, hipoeogenicidad y forma más alta que ancha, aumentan la probabilidad de que un nódulo tiroideo sea maligno, aunque ninguna de estas características es sensible o específica al 100%.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 580

Trastornos de la globulina transportadora de tiroxina

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

Las alteraciones de los niveles de la globulina transportadora de tiroxina (TBG) no se asocian a enfermedades clínicas y no requieren tratamiento. Generalmente se descubren de forma casual por el hallazgo de niveles de tiroxina (T_4) anormalmente bajos o altos, y puede ser un motivo de confusión en el diagnóstico del hipo o hipertiroidismo.

El **déficit congénito de TBG** es un rasgo dominante ligado al X. Se descubre con frecuencia mediante los programas de detección selectiva de hipotiroidismo neonatal que miden sobre todo los niveles de T_4 . Los pacientes afectados tienen niveles bajos de T_4 total (generalmente menores de 4 µg/dl) y una captación aumentada de triyodotironina (T_3) por resina, pero los niveles de T_4 libre y de tirotropina (TSH) son normales. El diagnóstico se confirma por el hallazgo de niveles plasmáticos bajos o indetectables de TBG. No es necesario ningún tratamiento, pero puede ser necesario realizar pruebas a los miembros potencialmente afectados de la familia para evitar diagnósticos incorrectos de hipotiroidismo en el futuro. El déficit de TBG aparece en 1 de cada 1.700 recién nacidos varones, de los cuales el 36% tiene niveles de TBG < 1 mg/dl. Formas más leves de déficit de TBG se presentan en aproximadamente 1/15.000 niñas recién nacidas que son portadoras heterocigóticas. El déficit completo de TBG (TBG plasmática < 0,5 mg/dl) en niñas es extremadamente raro. Se han descrito más de 40 mutaciones diferentes en el gen de la TBG, que producen disminución de los niveles de

Tabla 580.1

Causas adquiridas de deficiencia y exceso de globulina transportadora de tiroxina (TBG)

REDUCCIÓN DE TBG	AUMENTO DE TBG
Andrógenos	Estrógenos
Esteroides anabolizantes	Moduladores selectivos del receptor de estrógenos
Glucocorticoides	Embarazo
Enfermedades hepatocelulares	Hepatitis
Enfermedad grave	Porfiria
Síndrome nefrótico	Heroína, metadona
Enteropatía con pérdida de proteínas	Mitotano
Ácido nicotínico	5-fluorouracilo
L-Asparaginasa	Perfenazina

TBG o reducen la afinidad de la TBG por la T_4 . En la [tabla 580.1](#) se resumen las causas de deficiencia adquirida de TBG.

El **exceso de TBG** es también una alteración infensiva de herencia dominante ligada al X, que se presenta en alrededor de 1/25.000 personas. Se ha observado sobre todo en adultos, pero los programas de detección neonatal descubren el trastorno en el recién nacido. Los niveles de T_4 están elevados, los niveles de T_3 están elevados de forma variable, la TSH y la T_4 libre son normales y la captación de T_3 por resina está disminuida. Los niveles elevados de TBG confirman el diagnóstico. En los recién nacidos afectados se han encontrado niveles de T_4 tan altos como 95 µg/dl, que disminuyen hasta 20-30 µg/dl tras 2-3 semanas. Estos niveles tan elevados de T_4 podrían estar relacionados, en parte, con los niveles normalmente elevados de TBG en los recién nacidos, presumiblemente por efecto de los estrógenos maternos. Los pacientes afectados son eutiroideos, pero pueden estar indicados estudios familiares para advertir a otros miembros de la familia afectados. La [tabla 580.1](#) resume las causas de exceso adquirido de TBG.

La **hipertiroxinemia disalbúminémica familiar** es un trastorno autosómico dominante que puede ser confundido con el hipertiroidismo. Los pacientes presentan una variante anómala de la albúmina con una afinidad muy elevada por la T_4 que da lugar a concentraciones séricas aumentadas de T_4 . Los niveles de T_3 son normales o están solo ligeramente elevados. Sin embargo, los niveles de T_4 libre, T_3 libre y TSH son normales, y los pacientes afectados son eutiroideos.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 581

Hipotiroidismo

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

El hipotiroidismo es un estado de insuficiente hormona tiroidea circulante. El hipotiroidismo se debe, casi siempre, a una producción deficiente de hormona tiroidea, ya sea por un defecto de la propia glándula tiroidea (hipotiroidismo primario) o como resultado de una deficiente estimulación por parte de la tirotropina (TSH) (hipotiroidismo central o secundario; [tabla 581.1](#)). El hipotiroidismo puede manifestarse desde el nacimiento (congénito) o ser adquirido, aunque algunos casos adquiridos se deben a defectos congénitos en los cuales la manifestación del hipotiroidismo es tardía.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

La mayoría de los casos de hipotiroidismo congénito se deben a la formación anómala de la glándula tiroidea (disgenesia tiroidea) y una minoría se deben a errores innatos de la síntesis de hormona tiroidea (dishormonogénesis) u otras causas más raras. La mayoría de los niños con hipotiroidismo congénito se detecta en los programas de detección selectiva neonatal en las primeras semanas después del nacimiento, antes de que se desarrollen síntomas y signos clínicos evidentes. En los niños que nacen en zonas que carecen de programas de cribado los lactantes con afectación grave suelen manifestarse en las primeras semanas de vida, aunque en lactantes con hipotiroidismo más leve las manifestaciones clínicas pueden no ser evidentes durante meses.

Epidemiología

La incidencia mundial del hipotiroidismo congénito según los programas nacionales de detección selectiva neonatal se estimó inicialmente como de 1 por cada 4.000 lactantes en todo el mundo. Durante las últimas décadas, la incidencia aparente ha aumentado hasta uno de cada 2.000 fundamentalmente debido a que los algoritmos de cribado más estrictos han permitido la detección de casos de hipotiroidismo más leves. Los estudios realizados en Estados Unidos describen que la incidencia es menor en afroamericanos y mayor en habitantes de las islas del Pacífico y asiáticos, hispanos y nativos americanos comparados con los niños de raza blanca.

Etiología

Véase la [tabla 581.1](#).

Hipotiroidismo primario

Disgenesia tiroidea. La causa más frecuente de hipotiroidismo congénito permanente es la disgenesia tiroidea, que representa el 80-85% de los casos. En alrededor del 33% de los casos de disgenesia no existe tejido

Tabla 581.1 Clasificación etiológica del hipotiroidismo congénito

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO

Defectos del desarrollo fetal de la tiroides (disgenesias)

- Agenesia
- Hipoplasia
- Ectopia

Defectos en la respuesta a la tirotropina (TSH)

- Anticuerpos bloqueantes de los receptores de TSH
 - Mutaciones de receptor de TSH (TSHR)
 - Defectos de Gsα (GNAS)-seudohipoparatiroidismo
- Defectos en la síntesis de hormonas tiroideas (dishormonogénesis)
- Defecto del transporte de yoduro de la sangre a la célula folicular: mutación del gen del cotransportador sodio-yoduro (NIS)
 - Defecto en el transporte de yoduro de la célula folicular al coloide: síndrome de Pendred (SLC26A4)
 - Defectos de la organificación del yoduro: tiroperoxidasa (TPO), oxidasa dual 2 (DUOX2), factor de maduración de la oxidasa dual 2 (DUOXA2)
 - Defecto de la síntesis de tiroglobulina: (TG)
 - Defecto de la desyodación: yodotirosina desyodasa (IYD)
 - Defecto en el transporte de hormonas tiroideas: mutación del gen del transportador de monocarboxilato 8 (SLC16A2)-ligado al X

Déficit de yodo (bocio endémico)

Exceso de yodo

Medicación materna

- Yoduros, amiodarona
- Metimazol, propiltiouracilo
- Yodo radiactivo (^{131}I)

HIPOTIROIDISMO CENTRAL (SECUNDARIO)

Deficiencia aislada de TSH

- Mutación del gen de la subunidad β de TSH (TSHβ); según la mutación, TSH puede ser baja, normal o elevada
 - Mutación del receptor de TRH (TRHR)
 - Mutación de IGFS-1, hipotiroidismo central y macrorquidia ligados al X (deficiencia de prolactina y deficiencia variable de GH)
- Múltiples deficiencias congénitas de hormonas hipofisarias
- Mutaciones de POU1F1-deficiencia de TSH, GH y prolactina
 - Mutaciones de PROP-1-deficiencia de TSH, GH, LH, FSH, prolactina y, variablemente, de ACTH
 - Mutaciones de HESX1-deficiencias variables de TSH, GH, LH, FSH, prolactina y ACTH
 - Mutaciones de otros genes: OTX2, LHX3, LHX4, SOX3, FGF8, FGFR1, GLI2, LEPR

ACTH, hormona adrenocorticotropa; FSH, hormona foliculoestimulante; GH, hormona del crecimiento; LH, hormona luteinizante; TRH, hormona liberadora de tirotropina.

tiroideo presente (**agenesia**). En el otro 66% de los lactantes se encuentra tejido tiroideo rudimentario, bien sea en posición normal (**hipoplasia**) o en localizaciones **ectópicas**, en cualquier lugar a lo largo de la ruta embrionaria de descenso del toroíde, desde la base de la lengua (tiroídes lingual) hasta su posición normal. La disgenesia tiroidea es dos veces más frecuente en el sexo femenino.

La causa de la disgenesia tiroidea es, en gran medida, desconocida. La disgenesia tiroidea suele ser esporádica, pero se han descrito casos familiares. Se observan anomalías del desarrollo tiroideo, como los quistes del conducto tiroglosa y las hemiagenesias tiroideas, en el 8-10% de los familiares de primer grado de lactantes con disgenesia tiroidea. Sin embargo, no está claro si esto constituye una verdadera susceptibilidad genética, sobre todo dado el alto grado de discordancia en la disgenesia tiroidea entre gemelos monocigóticos.

Alrededor del 2 al 5% de los casos de disgenesia tiroidea se deben a defectos genéticos en uno de varios factores de transcripción importantes para la morfogénesis y diferenciación de la tiroides, como NKX2.1 (antes TTF1), FOXE1 (antes TTF-2) y PAX8. NKX2.1 se expresa en la glándula tiroidea, el pulmón y el sistema nervioso central, y las mutaciones recesivas de NKX2-1 causan disgenesia tiroidea, distres respiratorio y problemas neurológicos como corea y ataxia, a pesar del tratamiento precoz con hormona tiroidea. Las mutaciones recesivas de FOXE1 causan disgenesia tiroidea, cuello rizado o encrespado, paladar hendido y a veces atresia de coanas y epiglottitis bifida (**síndrome de Bamforth-Lazarus**). El gen PAX8 se expresa en tiroídes y riñones, y sus mutaciones dominantes se asocian a disgenesia tiroidea y malformaciones renales y ureterales..

Se han descrito mutaciones inactivadoras del receptor de tirotropina (TSHR) en pacientes con hipotiroidismo congénito, incluidos los casos de agenesia o hipoplasia tiroidea. Las mutaciones de TSHR pueden ser homocigotas, o heterocigotas, con o sin una mutación simultánea en otro gen de hipotiroidismo congénito (como DUOX2 o TG; v. más adelante). Los bebés con un defecto grave de TSHR tienen niveles elevados de TSH y se detectan por el cribado neonatal, mientras que los niños con un defecto leve pueden permanecer eutiroideos sin tratamiento. El hipotiroidismo congénito puede aparecer también en lactantes con seudohipoparatiroidismo tipo 1a. Estos pacientes presentan mutaciones somáticas inactivadoras de la subunidad α estimuladora, G_a, de la proteína G (GNAS), dando lugar a señalización alterada del receptor de TSH (v. cap. 590).

Trastornos de la síntesis de hormonas tiroideas (dishormonogénesis). Varios defectos de la biosíntesis de la hormona tiroidea suponen el 15% de los casos de hipotiroidismo congénito permanente detectados en los programas de detección selectiva neonatal (1/30.000-1/50.000 recién nacidos vivos). Estos defectos se suelen transmitir de forma autosómica recesiva. Dado que la glándula tiroidea responde con normalidad a la estimulación por la TSH elevada, casi siempre existe bocio. Cuando el defecto sintético es incompleto el inicio del hipotiroidismo puede retrasarse años.

Trastornos del transporte de yoduro. Los trastornos de la captación de yoduro son muy raros y se deben a mutaciones del cotransportador de sodio-yoduro (NIS), responsable de concentrar el yoduro en la glándula tiroidea. Entre los varios casos descritos, se han encontrado 9 lactantes emparentados de la secta huterita y aproximadamente el 50% de los casos procede de Japón. La consanguinidad es un factor en cerca del 30% de los casos.

En el pasado, el hipotiroidismo clínico, con o sin bocio, se desarrollaba con frecuencia en los primeros meses de vida y el trastorno se detectaba en los programas de detección selectiva neonatal. En Japón, sin embargo, la aparición del bocio y del hipotiroidismo puede retrasarse hasta después de los 10 años de edad, quizás por el alto contenido en yodo de la dieta japonesa.

En este trastorno, los mecanismos de concentración del yoduro son defectuosos en las glándulas tiroideas y salivales. A diferencia de otros defectos de la síntesis de hormonas tiroideas, la captación de radioyodo y de perteclorato es baja; la relación de I^{123} entre saliva y plasma establecerá el diagnóstico, que se puede confirmar mediante la identificación de una mutación en el gen NIS. Este trastorno responde al tratamiento con dosis elevadas de yoduro potásico, pero es preferible el tratamiento con levoftiroxina.

El **síndrome de Pendred** es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por hipoacusia neurosensorial y bocio. El síndrome de Pendred es causado por una mutación en la proteína de transporte de cloruro-yoduro pendrina (SLC26A4) que se expresa en la tiroides y en la cóclea, y es la causa más frecuente de sordera sindrómica. La pendrina permite el transporte de yoduro a través de la membrana apical de la célula folicular al coloide, donde se organiza y se incorpora a los residuos de tirosina de la tiroglobulina. Los pacientes con una mutación del gen de la pendrina presentan también defectos en la organificación del yoduro y una descarga positiva con perclorato. Las mutaciones de la pendrina son una causa genética relativamente frecuente de sordera neurosensorial, aunque algunos pacientes diagnosticados debido a su trastorno auditivo no presentan bocio ni disfunción tiroidea. Este hallazgo ha hecho que se especule que la pendrina puede no ser el único transportador apical de yoduro de la tiroides, aunque hasta ahora no se ha identificado ningún otro transportador.

Defectos de la organificación del yoduro. Los defectos de la organificación de yoduro son el tipo de defecto más frecuente en la síntesis de hormona tiroidea. Después de que el yoduro es captado por la tiroides, es rápidamente oxidado a yodo reactivo, que se incorpora a la tiroglobulina en residuos de tirosina. Estas reacciones son catalizadas por la enzima esencial tiroperoxidasa (TPO) y precisa de H_2O_2 generado localmente y de hematina (un cofactor enzimático). Los defectos pueden afectar a cualquiera de estos componentes, y existe una considerable heterogeneidad clínica y bioquímica. En el programa holandés de cribado neonatal se encontraron 23 lactantes con un defecto completo de organificación (1/60.000 nacidos vivos), pero su prevalencia en otras áreas es desconocida. Un hallazgo característico en los pacientes con este defecto es una marcada descarga de radiactividad tiroidea cuando se administra perclorato o tiocianato 2 horas después de la administración de una dosis de prueba de radioyodo (el perclorato descarga el 40-90% del yodo radiactivo en comparación con <10% en las personas sanas). Se han descrito numerosas mutaciones del gen de la TPO en los niños con hipotiroidismo congénito.

La enzima oxidasa dual 2 (DUOX2) produce el H_2O_2 necesario para la organificación del yoduro. Las mutaciones de DUOX2 pueden producir hipotiroidismo congénito permanente o transitorio. Previamente, se creía que las mutaciones monoalélicas de DUOX2 provocan una afectación

transitoria, y las mutaciones bialélicas provocan una afectación permanente, pero en algunos casos se ha observado lo contrario, por lo que esta relación sigue sin aclararse. Se han descrito mutaciones de *DUOX2* en el 15-40% de los pacientes con aparente dishormonogénesis, con tasas de mutación tan altas como el 50-60% en algunos estudios de China y Corea del Sur. Se requiere de factor de maduración de oxidasa dual 2 (*DUOXA2*) para que se exprese la actividad enzimática de *DUOX2*, y las mutaciones recesivas del gen *DUOXA2* son una causa rara de hipotiroidismo congénito.

Defectos de la síntesis de tiroglobulina. Los defectos de la síntesis de tiroglobulina se caracterizan por hipotiroidismo congénito con bocio y niveles bajos o indetectables de tiroglobulina circulante. Se ha descrito más de 40 mutaciones diferentes del gen de la tiroglobulina (*TG*).

Defectos de la desyodación. La monoyodotirosina y la diyodotirosina son normalmente liberadas de la tiroglobulina junto con tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3). El gen *IYD* (antes llamado *DEHAL1*) codifica la enzima tiroidea yodotirosina desyodasa, que desyoda estos intermedios y permite que el yodo liberado se recicle para la síntesis de hormonas tiroideas. La excreción urinaria de monoyodotirosina y diyodotirosina en pacientes con mutaciones raras de *IYD* hace que desarrollen con rapidez una grave deficiencia de yodo, que provoca hipotiroidismo y bocio, que pueden aparecer poco después del nacimiento o meses o años más tarde.

Defectos del transporte de hormonas tiroideas. El paso de las hormonas tiroideas a las células está facilitado por transportadores específicos. Las mutaciones del transportador MCT8 (*SLC16A2*), localizado en el cromosoma X dificultan la entrada de T_4 y T_3 en las células. Esto provoca manifestaciones neurológicas graves, como retraso grave del desarrollo, una menor masa muscular, disartria, movimientos atetoides e hipotonía, que evolucionan a una paraplejia espástica (**síndrome de Allan-Herndon-Dudley**). Este síndrome se caracteriza también por niveles séricos elevados de T_3 , pero bajos de T_4 , y niveles de TSH normales o ligeramente elevados.

Anticuerpos bloqueantes del receptor de tirotropina. Los anticuerpos maternos bloqueantes del TSHR (AcTRB) causan alrededor del 2% de los casos de hipotiroidismo congénito transitorio detectados en los programas de detección selectiva neonatal (1/50.000-100.000 lactantes). Los AcTRB maternos adquiridos a través de la placenta inhiben la unión de TSH a su receptor en el recién nacido. Este trastorno debe sospecharse cuando existan antecedentes de enfermedad tiroidea autoinmune materna, incluyendo la tiroiditis linfocitaria crónica, la enfermedad de Graves, el hipotiroidismo materno o el hipotiroidismo congénito de naturaleza transitoria en los hermanos anteriores. Sin embargo, los AcTRB pueden producir hipotiroidismo congénito en ausencia de antecedentes maternos. Cuando se sospeche esta situación deben determinarse los niveles maternos de AcTRB (medidos como inmunoglobulina inhibidora de la transportadora de tirotropina [TBII] durante el embarazo). Los lactantes afectados y sus madres pueden tener también anticuerpos estimuladores del receptor TSHR y anticuerpos anti-TPO. La ecografía mostrará típicamente un glándula tiroidea de posición normal pero pequeña; sin embargo, a menudo no se detectará tejido tiroideo en la gammagrafía con perteconato de tecnecio o I^{123} debido a que la alteración funcional del TSHR suprime la captación de yodo por la tiroide. La tiroglobulina sérica también es baja. Inicialmente es necesario el tratamiento con levotiroxina, aunque el hipotiroidismo remite en unos 3-6 meses, una vez eliminados los AcTRB de la circulación del lactante. El diagnóstico correcto de esta causa de hipotiroidismo congénito evita la instauración de tratamientos prolongados innecesarios y advierte al clínico de posibles recurrencias en futuros embarazos. El pronóstico es, en general, favorable, pero puede producirse un retraso del desarrollo en pacientes cuyas madres habían presentado un hipotiroidismo no sospechado (y no tratado) por los AcTRB durante la gestación.

Administración de radioyodo. Puede desarrollarse hipotiroidismo neonatal como consecuencia de la administración de radioyodo para tratamiento de la enfermedad de Graves o de un cáncer de tiroides en la madre durante un embarazo (generalmente no conocido). La glándula tiroidea fetal es capaz de captar yoduro a los 70-75 días de gestación. Por ello, se debe realizar una prueba de embarazo a cualquier mujer en edad fértil antes de recibir I^{131} , con independencia de los antecedentes menstruales o de anticoncepción indicados por la paciente. La administración de yodo radiactivo a mujeres durante la lactancia está también contraindicada porque se excreta con la leche.

Exposición al yodo. El hipotiroidismo congénito puede deberse a la exposición fetal a un **exceso** de yoduros. La exposición perinatal puede producirse con el uso de antisépticos yodados para preparar la piel para la incisión de la cesárea o para pintar el cuello uterino antes del parto. También se han descrito casos de hipotiroidismo en lactantes nutridos solo con leche materna de madres que habían consumido grandes cantidades

de yodo diario (hasta 12 mg) en forma de suplementos nutricionales o que habían consumido grandes cantidades de algas ricas en yodo. El hipotiroidismo inducido por yodo es transitorio una vez que la exposición cesa y no debe confundirse con las otras formas de hipotiroidismo congénito. En el recién nacido, sobre todo en los de bajo peso al nacer (BPN), los antisépticos tópicos que contienen yodo utilizados en el nido y perioperatoriamente pueden causar hipotiroidismo congénito transitorio, que puede detectarse con las pruebas de cribado neonatal. Los niños mayores pueden recibir un exceso de yodo con preparaciones patentadas empleadas para el tratamiento del asma o con la amiodarona, un fármaco antiarrítmico con alto contenido en yodo. En la mayoría de estos casos existe bocio (v. cap. 583).

Bocio endémico por déficit de yodo.

Véase el capítulo 583.3.

El déficit de yodo o bocio endémico es la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito en el mundo. La ingesta de yodo recomendada en adultos son 150 µg diarios, pero se debe aumentar a 220 µg durante el embarazo para cubrir las necesidades de yodo del feto. A pesar de los esfuerzos para la yodación universal de la sal, en muchos países existen obstáculos económicos, políticos y prácticos que siguen dificultando alcanzar este objetivo. Aunque en su conjunto la población norteamericana recibe, en general, suficiente cantidad de yodo, aproximadamente un 15% de las mujeres en edad fértil sufren una deficiencia de yodo. El déficit límite de yodo es más probable que cause problemas en los lactantes pretérmino, que dependen de una fuente materna de yodo para la síntesis de hormonas tiroideas normales y que a menudo reciben una cantidad insuficiente de yodo a partir de las leches artificiales habituales para lactantes pretérmino, que son bajas en yodo.

Hipotiroidismo central (secundario)

Déficit de tirotropina y de hormona liberadora de tirotropina. El déficit de TSH y el hipotiroidismo central pueden aparecer en cualquier trastorno asociado con defectos del desarrollo de la hipófisis o del hipotálamo (v. cap. 573). El hipotiroidismo central afecta a 1 de cada 16.000-30.000 lactantes, pero muchos casos no se detectan con el cribado neonatal, sobre todo porque muchos programas de cribado neonatal están diseñados para detectar solo el hipotiroidismo primario. La mayoría (75%) de los lactantes afectados tiene déficits de múltiples hormonas hipofisarias y puede presentar hipoglucemia, ictericia persistente, micropene o criotorquidia (en varones) o defectos de la línea media como labio leporino, paladar hendido o hipoplasia mediofacial.

La deficiencia congénita de TSH puede deberse a mutaciones de genes que codifican factores de transcripción esenciales para el desarrollo hipofisario o para la diferenciación de las células tirotropas. Las mutaciones de *POU1F1* provocan deficiencia de TSH, hormona del crecimiento y prolactina. Los pacientes con mutaciones de *PROPI* también presentan deficiencia de TSH, hormona del crecimiento prolactina, así como deficiencia de hormona luteinizante y de hormona foliculoestimulante, y déficit variable de hormona adrenocorticotropa. Las mutaciones de *HESX1* se asocian con déficits de TSH, hormona del crecimiento, prolactina y hormona adrenocorticotropa, y se encuentran en algunos pacientes con hipoplasia del nervio óptico (**síndrome de displasia septoóptica**; v. cap. 609).

El déficit congénito aislado de TSH es un trastorno infrecuente. La causa genética más común es una mutación de *IGSF1*, un gen de función poco conocida, que da lugar a un síndrome congénito ligado al X con hipotiroidismo central y macrorquidia. Suele existir deficiencia de prolactina y algunos pacientes presentan también deficiencia de hormona del crecimiento. Los pacientes con mutaciones del gen que codifica la subunidad β de la TSH (*TSHB*) presentan hipotiroidismo central con niveles de TSH muy bajos, aunque en algunos casos los niveles de TSH son normales o elevados. En algunos de estos casos los niveles de subunidad α de TSH están elevados. Las mutaciones del gen del receptor de TRH (*TRHR*) son una causa infrecuente de hipotiroidismo congénito central, en unas pocas familias. En este trastorno, ni la TSH ni la prolactina responden a la estimulación con TRH.

Función tiroidea en niños pretérmino y de bajo peso al nacer

La función tiroidea posnatal en niños pretérmino y de BPN es cualitativamente similar, pero cuantitativamente reducida comparada con los recién nacidos a término. La T_4 en sangre de cordón está disminuida de forma proporcional a la edad gestacional y al peso al nacimiento. La elevación posnatal de TSH está reducida y los lactantes más prematuros o con marcado PBN experimentan una disminución de la T_4 plasmática durante la primera semana de vida, a diferencia de los lactantes a término, en los cuales la T_4 aumenta en este periodo. La T_4 plasmática aumenta de forma gradual, hasta

Tabla 581.2 Genes y desarrollo tiroideo

GEN	FENOTIPO TIROIDEO	OTRAS CARACTERÍSTICAS
TTF-2/FOXE-1	Atireosis	Paladar hendido, atresia de coanas, cabello ensortijado, epiglotis bifida
TTF-1/NKX2.1	Desde atireosis hasta glándula normal	Síndrome de distrés respiratorio, retraso del desarrollo/hipotonía, ataxia/coreoatetosis
PAX-8	Desde atireosis hasta glándula normal	Quistes dentro de vestigios tiroideos, malformaciones renales y de las vías urinarias
GLIS3	Desde atireosis hasta glándula normal	Glaucoma congénito, sordera, anomalías hepáticas/renales y pancreáticas
TSHR	Desde atireosis hasta glándula normal	Ninguna
NKX2.5	Atireosis, ectopia	Defectos cardiacos

FOXE-1, Forkhead box E1; GLIS3, GLIS family zinc finger 3; PAX-8, paired box 8; TSHR, receptor de hormona estimulante de la tiroides; TTF-1, factor de terminación de la transcripción 1; TTF-2, factor de terminación de la transcripción 2.

De Kim G, Nandi-Munshi D, Diblasi CC: Disorders of the thyroid gland. En Gleason CA, Juul SE, editors: *Avery's diseases of the newborn*, ed 10, Philadelphia, 2018, Elsevier. Table 98.3, p 1396.

los niveles observados en los lactantes a término, en torno a las 6 semanas de vida. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de T_4 libre parecen verse menos afectadas que las de T_4 total y los niveles de T_4 libre, cuando se determinan mediante diálisis de equilibrio, los niveles suelen ser normales. Los niños pretermino y de BPN también tienen una elevada incidencia de elevaciones tardías de TSH y un aparente hipotiroidismo primario transitorio. Entre los mecanismos que explican estos cambios de la función tiroidea en los lactantes pretermino y de BPN pueden estar la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-tiroidea, la pérdida de la contribución de la hormona tiroidea materna, normalmente presente en el tercer trimestre; enfermedades graves y complicaciones de la prematuridad; y la exposición a fármacos que pueden afectar a la función tiroidea (p. ej., dopamina y glucocorticoides).

Manifestaciones clínicas

Antes de instaurarse los programas de cribado neonatal, el hipotiroidismo congénito raramente se reconocía en el recién nacido, puesto que la mayoría de los lactantes afectados están asintomáticos al nacer, incluso cuando existe una agenesia completa de la glándula tiroidea. Esto se debe al paso transplacentario de T_4 materna, lo que hace que los niveles fetales sean un 33% de lo normal al nacer. A pesar de esta contribución materna de T_4 , los niños con hipotiroidismo primario presentan niveles elevados de TSH y, en su mayoría, niveles bajos de T_4 ; por ello, son identificados en los programas de cribado neonatal.

Dado que normalmente los síntomas no están presentes al nacer, el clínico depende de las pruebas de detección selectiva neonatal para el diagnóstico del hipotiroidismo congénito. Sin embargo, algunos niños no se someten al cribado neonatal y se producen errores de laboratorio, por lo que los pediatras deben estar muy alerta antes posibles síntomas y signos de hipotiroidismo. El peso y la longitud al nacer son normales, pero el perímetrocefálico puede estar ligeramente incrementado debido al mixedema cerebral. Las fontanelas anterior y posterior están muy ensanchadas, y la presencia de este signo en el momento del parto puede ser la pista para reconocer de forma temprana el hipotiroidismo congénito (solo un 3% de los recién nacidos normales tienen una fontanela posterior mayor de 0,5 cm). Puede producirse ictericia prolongada (hiperbilirrubinemia indirecta) debido al retraso de la maduración de la glucuronidación hepática. Los lactantes afectados lloran poco, duermen mucho, tienen poco apetito y están generalmente letárgicos. Las dificultades en la alimentación, en especial la letargia, la pérdida de interés, la somnolencia y los episodios de sofocación durante la lactancia, pueden estar presentes durante el primer mes de vida. Las dificultades respiratorias, debidas en parte a la macroglosia, incluyen episodios de apnea, respiración ruidosa y obstrucción nasal. Puede haber estreñimiento, que habitualmente no responde al tratamiento. El abdomen es grande y es frecuente la existencia de hernia umbilical. La temperatura puede ser más baja de lo normal, con frecuencia <35 °C, y la piel, sobre todo la de las extremidades, puede estar fría y moteada. Puede haber edema en los genitales y las extremidades. El pulso es lento y son frecuentes los soplos cardíacos, la cardiomegalia y el derrame pericárdico asintomático. La anemia macrocítica es frecuente. El diagnóstico clínico del hipotiroidismo neonatal se suele retrasar porque los síntomas aparecen de forma gradual y pueden ser inespecíficos.

Aproximadamente el 10% de los lactantes con hipotiroidismo congénito asocia otras anomalías congénitas. Las más frecuentes son las anomalías cardíacas, pero se han descrito también en el sistema nervioso y a nivel ocular. Los niños con hipotiroidismo congénito pueden asociar pérdida de

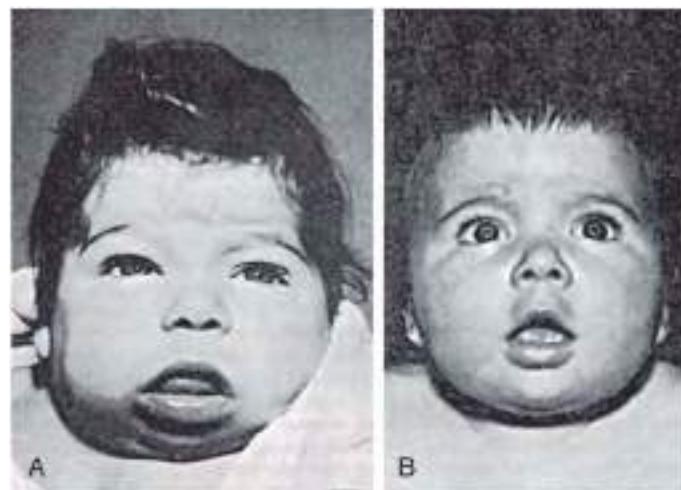


Fig. 581.1 Hipotiroidismo congénito en una lactante de 6 meses. La lactante comía poco en el periodo neonatal y tenía estreñimiento. Presentaba riorrea persistente y una lengua de gran tamaño; estaba muy letárgica y no tenía sonrisa social ni control cefálico. **A**, Obsérvese la cara edematosas, la expresión triste y el hirsutismo en la frente. Las pruebas mostraron una captación insignificante de radioyodo. El desarrollo óseo era propio de un recién nacido. **B**, Tras 4 meses de tratamiento, obsérvese la disminución del edema facial, la disminución del hirsutismo de la frente y la expresión de alerta.

la audición. Las mutaciones de ciertos genes implicados en el desarrollo de la glándula tiroidea provocan un hipotiroidismo congénito acompañado de otros rasgos sindrómicos (tabla 581.2). Las mutaciones de NKX2-1 se caracterizan por hipotiroidismo congénito, dificultad respiratoria y ataxia o incluso coreoatetosis. Las mutaciones de FOXE1 provocan hipotiroidismo congénito, pelo rizado o a modo de púas y paladar hendido. Las mutaciones de PAX-8 causan hipotiroidismo congénito y malformaciones genitourinarias, incluida la agenesia renal.

Si el hipotiroidismo congénito no se detecta y no se trata, las manifestaciones clínicas progresan. El retraso del desarrollo físico y mental se agrava con el tiempo y a los 3-6 meses de edad el cuadro clínico está totalmente desarrollado (fig. 581.1). Cuando solo existe un déficit parcial de hormona tiroidea, los síntomas pueden ser más leves, el síndrome y su inicio pueden ser tardíos. Aunque la leche materna contiene cantidades significativas de hormonas tiroideas, especialmente T_3 , es insuficiente para proteger al lactante con hipotiroidismo congénito y no tiene efectos sobre las pruebas de detección selectiva neonatal.

El crecimiento del paciente con hipotiroidismo congénito no tratado es lento, las extremidades son cortas y el perímetrocefálico es normal o grande. La fontanela anterior es grande y la posterior queda abierta. Los ojos están separados y el puente de la nariz ancha está deprimido. Las fisuras palpebrales son estrechas y los párpados están edematosos. La boca se mantiene abierta y la lengua gruesa y ancha protruye. La dentición se retrasa. El cuello es corto y grueso, y puede haber depósitos de grasa por

encima de las clavículas y entre el cuello y los hombros. Las manos son anchas y los dedos, cortos. La piel es seca y descamativa y existe poca transpiración. El mixedema afecta sobre todo a la piel de los párpados, el dorso de las manos y los genitales externos. La piel muestra una palidez general con una coloración cetrina. La carotinemia puede causar una coloración amarillenta de la piel, pero las escleras permanecen blancas. El cuero cabelludo está engrosado y el pelo es baste, frágil y escaso. La línea del cabello alcanza la parte inferior de la frente, que suele estar arrugada, especialmente cuando el lactante llora.

El desarrollo está generalmente retrasado. Los lactantes hipotiroides se muestran letárgicos y tardan en adquirir habilidades motrices gruesas y finas. La voz es ronca y no aprenden a hablar. El grado de retraso físico e intelectual aumenta con la edad. La maduración sexual puede estar retrasada o incluso ausente.

Los músculos son habitualmente hipotónicos, pero en casos excepcionales se produce una seudohipertrofia muscular generalizada (**síndrome de Kocher-Debré-Séméaigne**). Los niños afectados de mayor edad pueden tener un aspecto atlético debido a la seudohipertrofia, sobre todo en los músculos de la pantorrilla. Su patogenia es desconocida; los cambios histofisiológicos y ultraestructurales inespecíficos de la biopsia muscular se normalizan con el tratamiento. Los niños varones tienen más tendencia a desarrollar el síndrome, como se ha observado en hermanos nacidos de una pareja consanguínea. Los pacientes afectados tienen un hipotiroidismo de mayor duración y gravedad.

Algunos lactantes con hipotiroidismo congénito leve tienen una función tiroidea normal al nacer y no son identificados en los programas de cribado neonatal. En particular, algunos niños con tejido tiroideo ectópico (lingual, sublingual, subhioideo) producen una cantidad adecuada de hormona tiroidea durante un tiempo variable (años), hasta que el tejido tiroideo anómalo fracasa. Los niños afectados consultan por una masa que crece en la base de la lengua o en la línea media del cuello, habitualmente a la altura del hioides. De forma ocasional la ectopia tiroidea se asocia con **quistes del conducto tiroglosa**. La resección quirúrgica del tejido tiroideo en un paciente eutiroideo generalmente desencadena un hipotiroidismo debido a que muchos de estos pacientes no tienen otro tejido tiroideo.

Pruebas complementarias

En los países donde se lleva a cabo la detección sistemática neonatal, este es el principal método para identificar a los niños con hipotiroidismo congénito. La sangre obtenida en la prueba del talón entre los 1 y 5 días de vida se recoge en un papel de filtro que se envía al laboratorio central encargado del cribado. La mayoría de los programas de cribado miden el nivel de TSH, que detecta los lactantes con hipotiroidismo primario, incluidos aquellos con afectación más leve en quienes la TSH está elevada y la T_4 es normal. Sin embargo, este planteamiento puede no detectar trastornos más raros como el hipotiroidismo central o el hipotiroidismo primario congénito con elevación tardía de la TSH. Algunos programas de cribado comienzan midiendo los niveles de T_4 , seguido de la determinación automática de TSH cuando la T_4 es baja. Esta estrategia identifica a los lactantes con hipotiroidismo primario, a algunos con hipotiroidismo central o elevación tardía de TSH, y también a los lactantes con defectos de la globulina transportadora de tiroxina (una variante benigna). Todos los resultados del cribado de los recién nacidos deben interpretarse según el intervalo normal de valores para la edad del paciente, sobre todo en la primera semana de vida (tabla 581.3). Independientemente de la estrategia empleada para el cribado, algunos lactantes escapan a la detección debido a errores técnicos o humanos; los clínicos deben mantener la alerta sobre las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo.

Varios grupos de pacientes merecen vigilancia por hipotiroidismo congénito. Los bebés con trisomía 21 o defectos cardíacos tienen un mayor riesgo de hipotiroidismo congénito. Los gemelos monocigóticos generalmente son *discordantes* para el hipotiroidismo congénito, pero si son monocoríónicos, el hipotiroidismo fetal en el gemelo afectado puede ser compensado por el gemelo normal a través de su circulación fetal compartida. En tales casos, el gemelo afectado puede pasar desapercibido en la evaluación del recién nacido el primer día de vida y presentarse más tarde con hipotiroidismo no tratado. Los recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer tienen una mayor incidencia de hipotiroidismo congénito y es más probable que tengan un retraso en la elevación de la TSH que puede perderse en el examen inicial. Por tanto, en todos estos grupos de bebés, muchos programas de detección de recién nacidos realizan una segunda prueba de rutina 2-6 semanas después del nacimiento.

Los pacientes con hipotiroidismo congénito presentan niveles plasmáticos bajos de T_4 y T_4 libre. Los niveles plasmáticos de T_3 suelen ser normales y no son útiles en el diagnóstico. Si existe hipotiroidismo primario, los niveles de TSH están elevados, con frecuencia $>100 \text{ mU/l}$. Los niveles

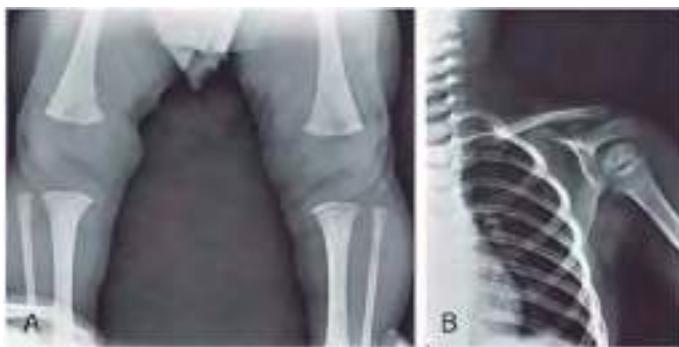


Fig. 581.2 Hipotiroidismo congénito. **A**, Ausencia de epífisis femorales distales en un lactante de 3 meses que nació a término. Este es un signo del inicio del estado hipotiroidoide durante la vida fetal. **B**, Disgenesia epifisaria en la cabeza del húmero en una niña de 9 años que fue tratada con hormona tiroidea de forma inadecuada.

plasmáticos de tiroglobulina son generalmente bajos en los niños con agenesia tiroidea, defectos del receptor de TSH (incluidas las mutaciones del gen *TSHR* y los *AcTRB*), o con defectos en la síntesis o secreción de la propia tiroglobulina. Por el contrario, los niveles de tiroglobulina suelen estar elevados en pacientes con tiroides ectópicos y con otros defectos de la síntesis de hormona tiroidea, aunque existe un amplio solapamiento entre los rangos.

El **retraso del desarrollo óseo** puede observarse radiológicamente al nacer en aproximadamente un 60% de lactantes con hipotiroidismo congénito e indica cierta deficiencia de hormona tiroidea durante la vida intrauterina. Las epífisis femoral distal y tibial proximal, presentes normalmente al nacer, con frecuencia están ausentes (fig. 581.2A). En los pacientes no tratados la discrepancia entre la edad cronológica y el desarrollo óseo aumenta con el tiempo. Las epífisis suelen tener múltiples focos de osificación (disgenesia epifisaria; v. fig. 581.2B). Es frecuente la deformidad (en «pico») de la 12.^a vértebra dorsal o de la 1.^a o 2.^a vértebra lumbar. Las radiografías del cráneo muestran fontanelas grandes y suturas amplias, y los huesos intersuturales (wormianos) son frecuentes. La silla turca puede ser grande y redondeada y, en casos excepcionales, puede existir erosión y adelgazamiento óseos. La formación y la erupción de los dientes pueden estar retrasadas. Puede existir cardiomegalia o derrame pericárdico.

La gammagrafía puede ayudar a esclarecer la causa subyacente en los lactantes con hipotiroidismo congénito, pero el tratamiento no debe retrasarse excesivamente por realizar este estudio. El yoduro sódico con I^{123} es mejor que el perteconetato sódico con Tc^{99m} para este propósito. La gammagrafía mostrará una glándula tiroidea ectópica, pero la ausencia de captación en los trastornos del receptor de TSH (incluido por *AcTRB*) o del NIS pueden confundirse con una agenesia tiroidea. Por otro lado, la exploración ecográfica de la glándula tiroideas puede documentar la presencia o ausencia de una glándula anatómicamente normal, pero puede no detectar algunas glándulas ectópicas detectables con la gammagrafía. La demostración de tejido tiroideo ectópico diagnostica la disgenesia tiroidea y establece la necesidad de tratamiento con T_4 de por vida. La no detección de tejido tiroideo sugiere una agenesia tiroidea. Una glándula tiroidea en situación normal con una captación normal o aumentada indica un defecto de la síntesis de hormona tiroidea. Antiguamente, para determinar la naturaleza bioquímica del defecto, los pacientes con hipotiroidismo congénito con bocio (presumiblemente por dishormonogénesis) eran sometidos a una evaluación extensa que incluía gammagrafía, pruebas de descarga con perclorato, estudios cinéticos, cromatografía y estudios del tejido tiroideo. Actualmente, muchos pueden evaluar mediante estudios genéticos dirigidos a identificar posibles defectos en la vía biosintética de las hormonas tiroideas; sin embargo, tratar de definir la etiología genética precisa puede ser costoso, resulta infructuoso en al menos el 40% de los casos y puede tener poca relevancia sobre el abordaje clínico.

Tratamiento

La levotiroxina ($L-T_4$) oral es el tratamiento del hipotiroidismo congénito. Aunque la T_3 es la forma biológicamente activa de la hormona tiroidea, el 80% de la T_3 circulante procede de la desyodación de la T_4 circulante y, por tanto, el tratamiento solo con $L-T_4$ restablece los niveles plasmáticos normales de T_4 y T_3 . La dosis de inicio recomendada de $L-T_4$ es de 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (37,5-50 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$ en la mayor parte de los lactantes a término) y, dentro de este rango, la dosis inicial puede ajustarse en función de la gravedad del hipotiroidismo. En los recién nacidos con hipotiroidismo más grave,

Tabla 581.3 Pruebas de función tiroidea

EDAD	VALOR DE REFERENCIA EN EE.UU.	FACTOR DE CONVERSIÓN	VALOR DE REFERENCIA DEL SI
TIROGLOBULINA TIROIDEA, PLASMA			
Sangre de cordón	14,7-101,1 ng/ml	×1	14,7-101,1 µg/l
Nacimiento-35 meses	10,6-92,0 ng/ml	×1	10,6-92,0 µg/l
3-11 años	5,6-41,9 ng/ml	×1	5,6-41,9 µg/l
12-17 años	2,7-21,9 ng/ml	×1	2,7-21,9 µg/l
TIROTROPINA, PLASMA			
<i>Prematuros (28-36 semanas)</i>			
1. ^a semana de vida	0,7-27,0 mUI/l	×1	0,7-27,0 mUI/l
<i>Niños a término</i>			
Nacimiento-4 días	1,0-17,6 mUI/l	×1	1,0-17,6 mUI/l
2-20 semanas	0,6-5,6 mUI/l	×1	0,6-5,6 mUI/l
5 meses-20 años	0,5-5,5 mUI/l	×1	0,5-5,5 mUI/l
GLOBULINA TRANSPORTADORA DE TIROXINA, PLASMA			
Sangre de cordón	1,4-9,4 mg/dl	×10	14-94 mg/l
1-4 semanas	1,0-9,0 mg/dl	×10	10-90 mg/l
1-12 meses	2,0-7,6 mg/dl	×10	20-76 mg/l
1-5 años	2,9-5,4 mg/dl	×10	29-54 mg/l
5-10 años	2,5-5,0 mg/dl	×10	25-50 mg/l
10-15 años	2,1-4,6 mg/dl	×10	21-46 mg/l
Adulto	1,5-3,4 mg/dl	×10	15-34 mg/l
TIROXINA, TOTAL, PLASMA			
<i>Niños a término</i>			
1-3 días	8,2-19,9 µg/dl	×12,9	106-256 nmol/l
1 semana	6,0-15,9 µg/dl	×12,9	77-205 nmol/l
1-12 meses	6,1-14,9 µg/dl	×12,9	79-192 nmol/l
<i>Niños prepuberales</i>			
1-3 años	6,8-13,5 µg/dl	×12,9	88-174 nmol/l
3-10 años	5,5-12,8 µg/dl	×12,9	71-165 nmol/l
<i>Adolescentes y adultos</i>			
>10 años	4,2-13,0 µg/dl	×12,9	54-167 nmol/l
TIROXINA, LIBRE, PLASMA			
Niños a término (3 días)	2,0-4,9 ng/dl	×12,9	26-63,1 pmol/l
Lactantes	0,9-2,6 ng/dl	×12,9	12-33 pmol/l
Niños prepuberales	0,8-2,2 ng/dl	×12,9	10-28 pmol/l
Adolescentes y adultos	0,8-2,3 ng/dl	×12,9	10-30 pmol/l
TIROXINA, TOTAL, SANGRE COMPLETA			
Cribado neonatal (papel de filtro)	6,2-22 µg/dl	×12,9	80-283 nmol/l
TRIYODOTIRONINA, LIBRE, SUERO			
Sangre de cordón	20-240 pg/dl	×0,01536	0,3-0,7 pmol/l
1-3 días	180-760 pg/dl	×0,01536	2,8-11,7 pmol/l
1-5 años	185-770 pg/dl	×0,01536	2,8-11,8 pmol/l
5-10 años	215-700 pg/dl	×0,01536	3,3-10,7 pmol/l
10-15 años	230-650 pg/dl	×0,01536	3,5-10,0 pmol/l
>15 años	210-440 pg/dl	×0,01536	3,2-6,8 pmol/l
CAPTACIÓN DE TRIYODOTIRONINA POR RESINA (T₃RU), SUERO			
Recién nacido	26-36%	×0,01	0,26-0,36 captación fraccional
Posteriormente	26-35%	×0,01	0,26-0,35 captación fraccional
TRIYODOTIRONINA, TOTAL, PLASMA			
Sangre de cordón	30-70 ng/dl	×0,0154	0,46-1,08 nmol/l
1-3 días	75-260 ng/dl	×0,0154	1,16-4,00 nmol/l
1-5 años	100-260 ng/dl	×0,0154	1,54-4,00 nmol/l
5-10 años	90-240 ng/dl	×0,0154	1,39-3,70 nmol/l
10-15 años	80-210 ng/dl	×0,0154	1,23-3,23 nmol/l
>15 años	115-190 ng/dl	×0,0154	1,77-2,93 nmol/l

Adaptada de Nicholson JF, Pesce MA: Reference ranges for laboratory tests and procedures. En Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors: *Nelson textbook of pediatrics*, ed 17, Philadelphia, 2004, WB Saunders, pp 2412-2413; TSH de Lem AJ, de Rijke YB, van toor H, et al: Serum thyroid hormone levels in healthy children from birth to adulthood and in short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 97:3170-3718, 2012; T₃ libre de Elmlinger MW, Kuhnel W, Lambrecht H-G, et al: Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T₄), triiodothyronine (T₃), free T₃, free T₄, thyroxine binding globulin (TBG), and thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med* 39:973-979, 2001.

definido por valores de $T_4 < 5 \mu\text{g/dl}$ y/o pruebas de imagen que confirmen la aplasia, se debería comenzar con la dosis más elevada del rango posológico. Es importante la normalización rápida de la función tiroidea (a ser posible en 2 semanas) para lograr un desarrollo neurológico óptimo.

La L-T₄ solo se comercializa en forma de comprimidos en EE.UU., aunque en Europa existe un preparado líquido aprobado. Los comprimidos se deberían triturar y mezclar con un pequeño volumen de líquido (1-2 ml). Los comprimidos de L-T₄ no deben mezclarse con fórmulas de proteínas de soja, concentrados de hierro o calcio, porque pueden inhibir la absorción de T₄. Aunque se recomienda administrar la L-T₄ en ayunas y evitar la comida durante 30-60 minutos, este abordaje no resulta práctico en los lactantes. Siempre que se mantenga un método de administración constante, será posible ajustar las dosis en función de los resultados de las pruebas tiroideas séricas para conseguir los objetivos terapéuticos deseados. Un estudio ha sugerido que la L-T₄ original podría ser superior a los preparados genéticos en niños con hipotiroidismo congénito grave.

Los niveles plasmáticos de T₄ o de T₄ libre y de TSH deben ser controlados en los intervalos recomendados (aproximadamente cada 1-2 meses durante los 6 primeros meses de vida, y posteriormente cada 2-4 meses entre los 6 meses y los 3 años). Los objetivos del tratamiento incluyen mantener el nivel sérico de TSH dentro del rango de referencia para la edad y el nivel de T₄ libre o total sérico en la mitad superior de los valores de referencia para la edad (v. tabla 581.3). Hay que tener cuidado de evitar el infratratamiento o sobretratamiento, ya que ambos pueden ocasionar alteraciones del desarrollo neurológico, incluido un cociente de inteligencia (CI) bajo.

Alrededor del 35% de los lactantes con hipotiroidismo congénito y una glándula tiroidea de localización normal presentan una afectación transitoria y no requieren tratamiento de por vida. En pacientes que pudieran tener un trastorno transitorio puede realizarse una prueba de L-T₄ durante 4 semanas a partir de los 3 años de edad durante 3-4 semanas para comprobar si la TSH se eleva significativamente, indicando la presencia de un hipotiroidismo permanente. Esto es innecesario en los lactantes con disgenesia tiroidea demostrada o en aquellos que han presentado previamente niveles elevados de TSH tras 6-12 meses de tratamiento debido a un mal cumplimiento terapéutico o a una dosis inadecuada de T₄.

Pronóstico

La hormona tiroidea es crucial para el normal desarrollo neurológico, sobre todo en los primeros meses posnatales. El diagnóstico y tratamiento precoz del hipotiroidismo congénito en la primera semana de vida es fundamental para prevenir daños cerebrales irreversibles, y consigue que el crecimiento lineal y el desarrollo sean normales. En la mayoría de los lactantes detectados mediante detección selectiva neonatal el desarrollo verbal, el desarrollo psicomotor y las puntuaciones globales de CI son parecidos al de los hermanos no afectados u otros compañeros de clase usados como control. Sin embargo, los lactantes con una afectación más grave, que son aquellos con niveles más bajos de T₄ y maduración esquelética más retrasada, pueden tener CI menores y otras secuelas neuropsicológicas, como descoordinación, hipotonía o hipertonia, o problemas de atención o del lenguaje, a pesar del diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado. Las pruebas psicométricas pueden mostrar problemas con el vocabulario y la comprensión lectora, la aritmética y la memoria. Alrededor del 10% de los niños tiene un déficit auditivo neurosensorial. Los estudios de pronóstico realizados en adultos que fueron diagnosticados y tratados durante la edad neonatal indicaron retraso del desarrollo social, menor autoestima y menor calidad de vida relacionada con la salud. Parece que este último efecto se asocia a los casos de peor evolución neurocognitiva y con malformaciones congénitas asociadas.

El retraso en el diagnóstico o el tratamiento, el fallo en la corrección de la hipotiroxinaemia inicial de forma rápida, el tratamiento inadecuado o la pobre adherencia al tratamiento en los primeros 2-3 años de vida pueden producir daños cerebrales de grado variable. Sin tratamiento, los lactantes con afectación grave presentan un retraso mental profundo y un retraso del crecimiento. Cuando el hipotiroidismo se inicia después de los 2 años de edad, la perspectiva de desarrollo neurológico normal es mucho mejor incluso si el diagnóstico y el tratamiento se retrasan, lo que indica que el desarrollo cerebral depende enormemente de la hormona tiroidea durante el primer año de vida.

HIPOTIROIDISMO ADQUIRIDO

Epidemiología

El hipotiroidismo afecta aproximadamente al 0,3% (1/333) de los niños en edad escolar. El hipotiroidismo subclínico (definido como TSH elevada con T₄ y T₄ libre normales) es más frecuente, presentándose aproximadamente en el 2% de los adolescentes. Las enfermedades tiroideas autoinmunitarias son la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido; un 6% de los niños

de 12-19 años tiene signos de enfermedad tiroidea autoinmune, y las niñas presentan el doble de probabilidad de verse afectadas que los varones. Aunque este trastorno aparece típicamente en la adolescencia, puede aparecer antes, incluso en el primer año de vida.

Etiología

La causa más frecuente del hipotiroidismo adquirido (tabla 581.4) es la tiroiditis linfocitaria crónica (también denominada tiroiditis de Hashimoto o autoinmunitaria; v. cap. 582). Los niños con trisomía 21, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, enfermedad celíaca o diabetes mellitus tipo 1 tienen un riesgo mayor de enfermedades tiroideas autoinmunes (v. cap. 582), igual que sucede en los que tienen **síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA)** (v. cap. 586). El SPA tipo 1 (SPA-1) es un trastorno autosómico recesivo raro causado por mutaciones del gen AIRE. Clásicamente se caracteriza por la triada de candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal primaria. La tiroiditis autoinmunitaria es una manifestación menos frecuente (menos del 10%), al igual que la diabetes mellitus de tipo 1, hipogonadismo primario, anemia perniciosa, vitíligo, alopecia, nefritis, hepatitis y disfunción gastrointestinal. El SPA tipo 2 (SPA-2) es mucho más frecuente que el SPA-1 y su patogenia combina factores genéticos y ambientales mal conocidos. El SPA-2 consiste en cualquier combinación de tiroiditis autoinmune (70%), diabetes mellitus de tipo 1, enfermedad celíaca, o manifestaciones menos frecuentes como insuficiencia suprarrenal primaria, hipogonadismo primario, anemia perniciosa y vitíligo. Los pacientes con cualquiera de estos otros trastornos autoinmunitarios presentan un riesgo elevado de desarrollar hipotiroidismo. Por ejemplo, en torno al 20% de los niños con **diabetes mellitus de tipo 1** desarrollan anticuerpos antitiroideos y en torno al 5% se convierten en hipotiroides.

En los niños con **trisomía 21**, se desarrollan anticuerpos antitiroideos en alrededor del 30%, y un hipotiroidismo subclínico o evidente en aproximadamente el 15-20%. En las niñas con **síndrome de Turner** se desarrollan anticuerpos antitiroideos en alrededor del 40%, y un hipotiroidismo subclínico o evidente en aproximadamente el 15-30%. Otras enfermedades autoinmunes con un mayor riesgo de hipotiroidismo incluyen el síndrome de dis regulación inmune-poliendoocrinopatía-enteropatía ligado al X (IPEX) y los trastornos parecidos a IPEX, las enfermedades relacionadas con la inmunoglobulina G4, el síndrome de Sjögren y la esclerosis múltiple. El **síndrome**

Tabla 581.4 Clasificación etiológica del hipotiroidismo adquirido

Autoinmune

- Tiroiditis linfocitaria crónica (tiroiditis de Hashimoto)
- Síndrome poliglandular autoinmune tipos I y II (SPA-1 y SPA-2)
- Celiaquía
- IPEX

Inducido por fármacos

- Exceso de yoduro: amiodarona, suplementos nutricionales, expectorantes
- Antiepilepticos: oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, valproato
- Fármacos antitiroideos: metimazol, propiltiouracilo
- Otros: litio, rifampicina, inhibidores de tirosina cinasa, interferón- α , estavudina, talidomida, aminoglutetimida, dopamina, amiodarona, tetraciclina

Tras la ablación

- Radioterapia (p. ej., tratamiento del cáncer, trasplante de médula ósea)
- Yodo radiactivo (^{131}I)
- Tiroidectomía

Enfermedades sistémicas infiltrativas

- Cistinosis
- Histiocitosis de células de Langerhans

Inactivación de la hormona tiroidea por grandes hemangiomas hepáticos (desyodasa tipo 3)

Disminución de sensibilidad a las hormonas tiroideas (mutaciones de MCT8, SEC16A2, THRA, THRB)

Enfermedad hipotálamo-hipofisaria con deficiencias de múltiples hormonas hipofisarias

- Tumores del sistema nervioso central (p. ej., craneofaringioma)
- Meningoencefalitis
- Irradiación craneal
- Traumatismo craneal
- Histiocitosis de células de Langerhans

IPEX, inmunodisregulación y poliendoocrinopatía ligadas al X.

de Williams se asocia con hipotiroidismo subclínico, pero este no parece de origen autoinmune, ya que no se observan anticuerpos antitiroideos.

Algunos fármacos pueden producir hipotiroidismo adquirido. Algunos fármacos que contienen yoduros (p. ej., expectorantes o suplementos nutricionales) pueden causar hipotiroidismo a través del efecto Wolff-Chaikoff (v. cap. 583). La amiodarona, un fármaco empleado para las arritmias cardíacas y que contiene un 37% de su peso de yodo, produce hipotiroidismo en alrededor del 20% de los niños tratados. En los niños tratados con amiodarona deben realizarse determinaciones seriadas de la función tiroidea.

Los antiepilépticos, como fenitoína, fenobarbital y valproato, pueden ocasionar una disfunción tiroidea, en general en forma de hipotiroidismo subclínico. En algunos casos, esto se debe a su efecto estimulante del metabolismo de P450 hepático y de la excreción de T₄. El anticonvulsivante oxcarbazepina puede producir hipotiroidismo (secundario) central. Los niños con una enfermedad de Graves tratados con fármacos antitiroideos (metimazol o propiltiouracilo) pueden desarrollar un hipotiroidismo. Otros fármacos que pueden producirlo son el litio, la rifampicina, los inhibidores de la tirosina cinasa, el interferón α , la estavudina, la talidomida y la aminoglutetimida.

Los niños sometidos a radioterapia, por ejemplo por una enfermedad de Hodgkin o por otras neoplasias malignas de la cabeza y el cuello, o antes del trasplante de médula ósea, con frecuencia tienen riesgo de daño tiroideo y de hipotiroidismo. Aproximadamente un 30% de estos niños presenta niveles elevados de TSH en el año posterior al tratamiento, y otro 15-20% progresará a hipotiroidismo en 5-7 años. Pueden desarrollar un hipotiroidismo central hasta un 10% de los niños sometidos a radioterapia craneovertebral.

La administración de **yodo radiactivo** como tratamiento ablativo o la **tiroidectomía** por una enfermedad de Graves o un cáncer de tiroides produce un hipotiroidismo, igual que sucede cuando se extirpa el tejido tiroideo ectópico. El tejido tiroideo de un quiste del conducto tiroglosa puede constituir la única fuente de hormona tiroidea y, en tal caso, la resección del quiste provoca hipotiroidismo. El estudio ecográfico o gammagráfico está indicado en estos pacientes antes de la cirugía.

Los niños con **cistinosis nefropática**, un trastorno caracterizado por el depósito intralisosómico de cistina en los tejidos corporales, presentan alteraciones adquiridas de la función tiroidea. El hipotiroidismo suele ser subclínico, pero puede ser manifiesto. Está indicada la valoración periódica de los niveles de TSH. A los 13 años de edad, dos tercios de estos pacientes requieren tratamiento sustitutivo con L-T₄.

La infiltración histiocitaria de la glándula tiroidea en los niños con **histiocitosis de células de Langerhans** (v. cap. 534.1) puede producir hipotiroidismo. Los niños con **infección por hepatitis C** crónica presentan un mayor riesgo de hipotiroidismo subclínico que no parece ser autoinmunitario.

El hipotiroidismo **consuntivo** puede presentarse en los niños con **hemangiomas** hepáticos de gran tamaño. Estos tumores pueden expresar cantidades masivas de la enzima desyodasa tipo 3, que convierte T₄ y T₃, respectivamente, en los metabolitos inactivos T₃ inversa y diyodotironina. Se produce hipotiroidismo cuando la secreción aumentada de hormona tiroidea es insuficiente para compensar su rápida inactivación.

Algunos pacientes con formas leves de hipotiroidismo congénito (disgenesia tiroidea o defectos genéticos de la síntesis de hormonas tiroideas) no muestran manifestaciones clínicas hasta la infancia. Aunque estos trastornos suelen detectarse en los programas de cribado neonatal, algunos defectos muy leves pueden no ser detectados y manifestarse más tarde con un hipotiroidismo aparentemente adquirido.

Cualquier enfermedad **hipotalámica** o **hipofisaria** puede producir un hipotiroidismo central adquirido (v. cap. 573). El déficit de TSH puede ser consecuencia de un tumor hipotálico-hipofisario (lo más frecuente en niños es un craneofaringioma) o del tratamiento del tumor. Otras causas serían la irradiación craneal, el traumatismo craneoencefálico o las enfermedades que infiltran la hipófisis, como la histiocitosis de células de Langerhans.

Manifestaciones clínicas

La desaceleración del crecimiento es generalmente la primera manifestación clínica del hipotiroidismo adquirido, pero este signo suele pasar inadvertido ([figs. 581.3 y 581.4](#)). El bocio es una característica inicial frecuente. En la tiroiditis linfocitaria crónica, la tiroides es típicamente firme y no doloroso, con una consistencia gomosa y una superficie agujurrada. La ganancia de peso es mayoritariamente por retención de líquidos (mixedema), no verdadera obesidad. Los cambios mixedematosos de la piel, el estreñimiento, la intolerancia al frío, la hipoactividad y un aumento de la necesidad de sueño se desarrollan de forma insidiosa. El rendimiento escolar generalmente no se ve afectado, incluso en niños con hipotiroidismo grave. Otras características pueden ser la bradicardia, la debilidad muscular o los calambres, el atrapamiento nervioso o la ataxia. La maduración esquelética está retrasada, con frecuencia de forma muy llamativa, y su intensidad refleja la duración del hipotiroidismo. Los adolescentes tienen típicamente una pubertad retrasada.

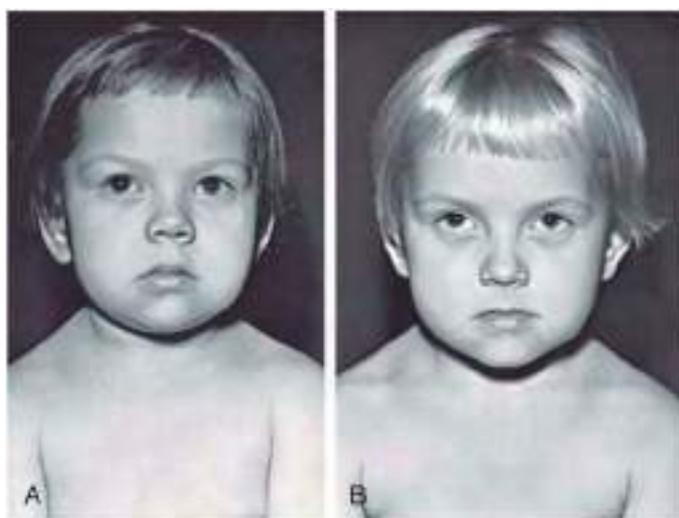


Fig. 581.3 A, Hipotiroidismo adquirido en una niña de 6 años. Fue tratada con una amplia variedad de antianémicos para una anemia refractaria durante 3 años. Presentó una interrupción casi completa del crecimiento, estreñimiento y carácter perezoso durante 3 años. La talla era equivalente a 3 años; la edad ósea era de 4 años. Tenía un aspecto cetrino y una cara inmadura, con un puente nasal poco desarrollado. El colesterol plasmático era 501 mg/dl; la captación de radioyodo, 7% a las 24 horas; la unión de yodo a proteínas, 2,8 mg/dl. B, Despues de un tratamiento de 18 meses, obsérvese el desarrollo nasal, el aumento del brillo y la menor pigmentación del cabello y la maduración de la cara. La talla equivalía a 5,5 años; la edad ósea era de 7 años. Se produjo una considerable mejoría en su estado general. La menarquía se produjo a los 14 años. La talla final fue 155 cm. Se graduó en el instituto. El trastorno se controló bien con L-tiroxina diaria.



Fig. 581.4 A, Este niño de 12 años con hipotiroidismo presenta talla baja (108 cm, <p3), mixedema generalizado, expresión aletargada, abdomen protuberante y cabello ralo. Las proporciones corporales son inmaduras para su edad (1,25:1). B, El mismo niño 4 meses después del tratamiento. Su altura se incrementó en 4 cm; obsérvese el marcado cambio del hábito corporal debido a la pérdida del mixedema generalizado, la mejoría del tono muscular y la expresión facial exultante. (De LaFranchi SH: Hypothyroidism, Pediatr Clin North Am 26:33-51, 1979.)

Tabla 581.5 Presentación clínica e implicaciones del hipotiroidismo

PRESENTACIÓN		SÍGNOS E IMPLICACIONES
Metabolismo general	Aumento de peso, intolerancia al frío, cansancio	Aumento del índice de masa corporal, mixedema*, hipotermia*
Cardiovasculares	Cansancio con el esfuerzo, disnea	Dislipemia, bradicardia, hipertensión, disfunción endotelial o aumento del grosor de íntima-media*, disfunción diastólica*, derrame pericárdico*, hiperhomocisteinemia*, cambios electrocardiográficos*
Neurosensoriales	Voz ronca, disminución del gusto, la visión o la audición	Neuropatía, disfunción coclear, disminución de sensibilidad olfatoria y gustativa
Neurológicas y psiquiátricas	Alteraciones de la memoria, parestesias, alteraciones del estado de ánimo	Alteraciones cognitivas, relajación tardía de reflejos tendinosos, depresión*, demencia*, ataxia*, síndrome del túnel carpiano y otros síndromes de atrapamiento nervioso coma mixedematoso*
Gastrointestinales	Estreñimiento	Disminución de la motilidad esofágica, hígado graso no alcohólico*, ascitis (muy raro)
Endocrinológicas	Infertilidad y subfertilidad, trastornos menstruales, galactorrea	Bocio, disregulación del metabolismo de la glucosa, infertilidad, disfunción sexual, hiperprolactinemia, hiperplasia hipofisaria*
Musculoesqueléticas	Debilidad muscular, calambres musculares, artralgias	Elevación de creatina fosfocinasa, síndrome de Hoffman*, fractura osteoporótica* (sobre todo por sobretratamiento)
Hemostáticas y hematológicas	Hemorragias, cansancio	Anemia leve, enfermedad de von Willebrand adquirida*, disminución de proteínas C y S*, aumento de anchura de distribución de los eritrocitos*, aumento del volumen plaquetario medio*
Piel y cabello	Piel seca, caída del cabello	Piel áspera, pérdida de la cola de las cejas*, palmas de las manos amarillentas*, alopecia areata*
Electrólitos y función renal	Deterioro de la función renal	Disminución de la velocidad de filtración glomerular estimada, hiponatremia*

*Presentación infrecuente.

De Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, et al: Hypothyroidism, Lancet 390:1550-1560, 2017, Table 1.

Las adolescentes mayores pueden presentar menometrorragia y algunas pueden desarrollar galactorrea debido a un aumento de la secreción de prolactina. De hecho, el hipotiroidismo primario de larga evolución puede provocar aumento de tamaño de la hipófisis, que puede llegar a causar problemas de visión. Se cree que esto se debe a una hiperplasia de las células tirotropas, pero puede ser confundido con un tumor hipofisario, sobre todo con un prolactinoma si la prolactina está elevada (v. cap. 573). Raramente, los niños pequeños con hipotiroidismo profundo pueden desarrollar caracteres sexuales secundarios (seudopubertad precoz), incluido desarrollo mamario o sangrado vaginal en las niñas y aumento del tamaño testicular en los niños. Se ha propuesto la hipótesis de que este fenómeno se debe a que las concentraciones anormalmente elevadas de TSH se unen al receptor de la hormona folículoestimulante y lo estimulan.

En el hipotiroidismo pueden observarse alteraciones analíticas como hiponatremia, anemia macrocítica, hipercolesterolemia y elevación de la creatina fosfocinasa. Las complicaciones observadas en el hipotiroidismo grave se resumen en la tabla 581.5 y todas ellas se normalizan con un adecuado tratamiento sustitutivo con T₄.

Estudios diagnósticos

En los niños con sospecha de hipotiroidismo deben realizarse mediciones plasmáticas de TSH y de T₄ libre. Como el rango normal de las pruebas de función tiroidea varía con la edad y es diferente en niños y en adultos, es importante comparar los resultados con intervalos de normalidad específicos para cada edad (v. tabla 581.3). La detección de tiroglobulina o anticuerpos TPO establece el diagnóstico etiológico de tiroiditis linfocitaria crónica (autoinmunitaria). En los casos de bocio secundario a una tiroiditis autoinmune, la ecografía muestra característicamente un aumento difuso de tamaño con ecogenicidad heterogénea; sin embargo, en general no existe indicación de ecografía salvo que en la exploración física exista sospecha de nódulo tiroideo. La determinación de la edad ósea mediante una radiografía puede indicar la duración y gravedad del hipotiroidismo, en función del grado de retraso de la edad ósea.

Tratamiento y pronóstico

La L-T₄ es el tratamiento en niños con hipotiroidismo. La dosis en relación con el peso disminuye progresivamente con la edad. Para niños de 1-3 años, la dosis media diaria de L-T₄ es 4-6 µg/kg/día; de 3-10 años es 3-5 µg/kg/día, y de 10-16 años es 2-4 µg/kg/día. El tratamiento debe monitorizarse con los niveles de T₄ libre y de TSH plasmáticas cada 4-6 meses, así como 4-6 semanas después de cada cambio de dosis y la TSH debe mantenerse dentro del intervalo de referencia para cada edad. En niños pequeños (menores de 3 años) debe determinarse también la T₄ libre y a ser posible debe mantenerse en la mitad superior del intervalo de referencia para la edad. En niños mayores con hipotiroidismo primario no es necesario medir la T₄ libre plasmática de forma rutinaria, aunque puede ser útil en ciertas situaciones, como para vigilar el cumplimiento correcto de la medicación. En niños con hipotiroidismo central, en los que los niveles de TSH, por definición, no reflejan la función tiroidea sistémica, debe vigilarse solo la T₄ libre, que se debe mantener en la mitad alta del rango normal para la edad.

Durante el primer año de tratamiento puede haber un deterioro en el rendimiento escolar, trastornos del sueño, inquietud, períodos cortos de atención y problemas de conducta, pero estos problemas son transitorios; avisar a las familias acerca de estas manifestaciones favorece el tratamiento adecuado. Algunos profesionales sanitarios creen que estos síntomas pueden mejorar parcialmente comenzando con dosis más bajas de T₄ y subiendo lentamente la dosis. La aparición de cefaleas persistentes o cambios en la vista obligan a valorar un posible seudotumor cerebral, una complicación infrecuente tras el inicio del tratamiento con L-T₄ en niños mayores (8-13 años).

En los niños mayores, después de completar el crecimiento de recuperación, la velocidad de crecimiento es un buen indicador de que el tratamiento es adecuado. En niños con un hipotiroidismo de larga evolución, el crecimiento de recuperación puede ser incompleto y la talla final puede verse comprometida irremediablemente (v. fig. 581.4).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 582

Tiroiditis

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

Se denomina tiroiditis a cualquier trastorno que provoque inflamación de la glándula tiroidea. La tiroiditis puede ser aguda o crónica y puede clasificarse según su etiología, características anatomo-patológicas y/o manifestaciones clínicas. La tiroiditis dolorosa se debe típicamente a infecciones o traumatismos, mientras que la tiroiditis indolora suele deberse a mecanismos autoinmunitarios o a exposición a fármacos.

Dependiendo de la etiología y de la fase de la enfermedad, los pacientes con tiroiditis pueden ser eutiroideos, hipotiroides o hipertiroides. El patrón clásico de función tiroidea en las formas transitorias de tiroiditis (como la tiroiditis subaguda y la tiroiditis indolora) es el hipertiroidismo, seguido de hipotiroidismo y posteriormente restablecimiento del eutiroidismo. El hipotiroidismo (niveles elevados de hormona tiroidea) causado por la tiroiditis no se debe al aumento de síntesis de hormona tiroidea (a diferencia de la enfermedad de Graves), sino al escape de hormona tiroidea preformada a la circulación desde la glándula dañada, que puede durar hasta 60 días. En algunos casos, el hipotiroidismo puede persistir después de la tiroiditis transitoria.

El tratamiento de los pacientes con tiroiditis tiene como objetivo aliviar el dolor y los síntomas de hipertiroidismo, como taquicardia, palpitaciones y temblores. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) suelen ser eficaces para aliviar el dolor de la tiroides. Si el dolor es intenso, se puede considerar un ciclo corto de esteroides (prednisona). Dado que el hipertiroidismo se debe a la liberación de hormona tiroidea preformada, los fármacos antitiroides no suelen ser efectivos. Resulta más útil el tratamiento con betabloqueantes (atenolol o propranolol) para ayudar a controlar los síntomas cardiovasculares. Deben realizarse pruebas de función tiroidea cada 6-8 semanas, y si el hipotiroidismo se prolonga o es muy sintomático, se puede considerar el reemplazo con hormona tiroidea.

TIROIDITIS CON DOLOR

La **tiroiditis infecciosa (supurativa) aguda** es poco frecuente en niños. Generalmente viene precedida por una infección respiratoria o faringitis, y afecta con mayor frecuencia al lóbulo izquierdo. La infección puede ser causada por organismos grampositivos o gramnegativos, y puede llegar a formar abscesos. Los microorganismos más comunes son el estreptococo α -hemolítico y el *Staphylococcus aureus*, seguidos de bacterias gramnegativas y bacterias anaerobias. Otros patógenos, como micobacterias, hongos y *Pneumocystis*, causan una infección menos aguda y se presentan principalmente en pacientes inmunodeprimidos. Las recaídas o la detección de flora bacteriana mixta sugieren que la infección surge de una **fístula del seno piriforme** o, con menor frecuencia, de un vestigio del **conducto tirogoso**. La tiroiditis infecciosa aguda se caracteriza por la aparición repentina de dolor cervical, hipersensibilidad de la glándula, hinchazón, eritema, disfagia y disminución de la movilidad del cuello. Es frecuente la presencia de fiebre, escalofríos, dolor de garganta y leucocitosis. La función tiroidea suele ser normal, pero puede haber hipertiroidismo debido al escape de hormona tiroidea preformada. La ecografía tiroidea puede detectar posibles abscesos, y la aspiración con aguja fina puede ayudar a identificar los microorganismos responsables. En caso de aparición de abscesos están indicados la incisión y el drenaje, y la administración de antibióticos parenterales. Una vez resuelta la infección, está indicado realizar una tomografía computarizada con contraste para buscar tractos fistulosos y, si se encuentra alguno, generalmente es necesaria su extirpación quirúrgica.

Se cree que la **tiroiditis subaguda** (enfermedad de Quervain, tiroiditis granulomatosa subaguda) tiene una etiología viral o posviral y suele ser transitoria. Por lo general, se presenta con fiebre baja, ligera hipersensibilidad tiroidea y datos analíticos de hipertiroidismo (TSH suprimida y elevación de T₄ y T₃) causada por escape de hormona tiroidea preformada desde la glándula inflamada a la circulación. Puede haber síntomas leves de hipertiroidismo, pero la captación de yodo radiactivo está deprimida en la fase hipertiroidea. La velocidad de sedimentación globular (VSG) se encuentra elevada. La evolución es variable, pero generalmente se caracteriza por cuatro fases: hipertiroidea, eutiroidea, hipotiroidea y restablecimiento del eutiroidismo, generalmente tras varios meses. Existe una fuerte asociación con el HLA-B35.

La **tiroiditis por radiación** puede ocurrir en niños que reciben tratamiento con radioyodo para la enfermedad de Graves. Entre 2 y 5 días después pueden aparecer dolor e hipersensibilidad tiroidea debido a la destrucción por la radiación de las células foliculares de la tiroides, con la consiguiente

liberación de hormona tiroidea preformada. El dolor de cuello responde a tratamientos antiinflamatorios.

La **tiroiditis inducida por la palpación o por traumatismos** puede ser el resultado de un traumatismo directo en la glándula tiroidea, generalmente por cirugía, accidentes, biopsia o, raramente, por una palpación vigorosa de la glándula tiroidea.

TIROIDITIS SIN DOLOR

Tiroiditis linfocitaria crónica

(tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmune)

La tiroiditis linfocitaria crónica es la causa más frecuente de enfermedad tiroidea en niños y adolescentes, y es la responsable de muchas de las glándulas tiroideas de gran tamaño previamente denominadas bocio *del adolescente o simple*. Es también la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido, con o sin bocio.

Un 1-2% de los niños en edad escolar y un 6-8% de los adolescentes tienen anticuerpos antitiroides positivos como prueba de una enfermedad tiroidea autoinmune.

Etiología

Esta enfermedad autoinmunitaria específica de órgano se produce por la herencia de genes de susceptibilidad implicados en la inmunorregulación y por estímulos ambientales todavía poco caracterizados. En una fase temprana de la enfermedad puede haber solo hiperplasia tiroidea; esta se sigue de infiltración por linfocitos y células plasmáticas entre los folículos y posterior atrofia de estos. La formación de folículos linfoides con centros germinales está casi siempre presente, y el grado de atrofia y fibrosis de los folículos varía. Determinados haplotipos del antígeno leucocitario humano (HLA) (HLA-DR4, HLA-DR5) se asocian con un aumento de riesgo de bocio y de tiroiditis, y otros (HLA-DR3) se relacionan con la variante atrófica de la tiroides.

También están presentes varios autoanticuerpos contra diferentes抗ígenos tiroideos. Los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (AcTPO) y los anticuerpos antitiroglobulina (AcTG) están presentes en el plasma del 95% de los niños con tiroiditis linfocitaria crónica y en muchos pacientes con enfermedad de Graves. Los AcTPO están implicados en la activación de la cascada del complemento y en la citotoxicidad dependiente de anticuerpos y mediada células. Los AcTG no parecen intervenir en la destrucción autoinmune de la glándula. Los anticuerpos bloqueantes del receptor de la tirotropina se relacionan con el desarrollo de hipotiroidismo y la atrofia tiroidea y se han demostrado en un 18% de los pacientes con un hipotiroidismo grave (TSH > 20 mU/l) causado por una tiroiditis autoinmunitaria. Los anticuerpos frente a la pendrina, una proteína de la membrana apical de las células foliculares tiroideas, se demuestran en el 80% de los niños con tiroiditis autoinmune. También se han identificado anticuerpos frente al cotransportador de sodio-yoduro (NIS), pero no está clara su importancia en la patogenia.

Manifestaciones clínicas

El trastorno es 2-4 veces más frecuente en las niñas que en los niños. Puede producirse durante los 3 primeros años de vida, pero pasa a ser mucho más frecuente tras los 6 años de edad y alcanza su pico de incidencia durante la adolescencia. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son el bocio y la desaceleración del crecimiento. El bocio puede aparecer de forma insidiosa y puede ser de tamaño variable. En la mayoría de los pacientes, la glándula tiroidea está aumentada de tamaño de forma difusa, es firme y no dolorosa a la palpación. En aproximadamente un 30% de los pacientes, la glándula es asimétrica y puede simular presentar nódulos. La mayoría de los niños afectados son clínicamente eutiroideos y están asintomáticos. Algunos tienen signos y síntomas de hipotiroidismo, pero otros que parecen clínicamente eutiroideos tienen signos bioquímicos de hipotiroidismo. Algunos niños tienen manifestaciones que sugieren hipertiroidismo, como temblores, nerviosismo, irritabilidad, aumento de sudoración e hiperactividad, y los estudios de laboratorio pueden mostrar que se encuentran en la fase de hashitoxicosis, caracterizada por hipertiroidismo secundario a destrucción autoinmunitaria de la tiroides. En la tiroiditis autoinmunitaria puede haber oftalmopatía incluso en ausencia de enfermedad de Graves.

La evolución clínica es variable. El bocio puede regresar de forma espontánea, o puede persistir invariable durante años mientras el paciente permanece eutiroideo. La mayoría de los niños que son eutiroideos en la presentación inicial permanecen eutiroideos, aunque un porcentaje de pacientes adquiere gradualmente hipotiroidismo con los meses o años. De los niños que inicialmente presentan un hipotiroidismo leve o subclínico (elevación plasmática de TSH, niveles normales de tiroxina [T₄] libre), alrededor del 35% vuelven a ser eutiroideos, aproximadamente el 50% continúa con un hipotiroidismo subclínico y hacia el 15% desarrolla un hipotiroidismo manifiesto (incremento del nivel de TSH sérica, T₄ libre por debajo de la normalidad) en el transcurso de 5 años.

La acumulación familiar de tiroiditis linfocitaria crónica es frecuente y la incidencia en los hermanos o los padres de los niños afectados puede ser de hasta un 25%. Los AcTPO y AcTG parecen heredarse de forma autosómica dominante en estas familias, con penetrancia reducida en los varones. La concurrencia en estas familias de pacientes con tiroiditis linfocitaria crónica, hipotiroidismo y enfermedad de Graves proporciona una prueba sólida de la relación básica entre estas tres entidades.

El trastorno se asocia a muchas otras enfermedades autoinmunes. La tiroiditis autoinmune se presenta en el 10% de los pacientes con **síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (SPA-1)**, que se caracteriza por una poliendoocrinopatía autoinmune, candidiasis y displasia ectodérmica (APECED). Los pacientes con SPA-1 presentan al menos dos elementos de la tríada de hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison y candidiasis mucocutánea. Este trastorno autosómico recesivo infrecuente aparece en la infancia y está causado por mutaciones del gen regulador autoinmune (*AIRE*) (v. cap. 586).

La enfermedad tiroidea autoinmunitaria se presenta en el 70% de los pacientes con **síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 (SPA-2)**. El SPA-2 consiste en la asociación de tiroiditis autoinmune con enfermedad de Addison (síndrome de Schmidt), diabetes mellitus tipo 1 (síndrome de Carpenter) u otros trastornos autoinmunitarios como anemia perniciosa, vitíligo y alopecia. Se detectan AcTPO en alrededor del 20% de los niños caucásicos y del 4% de los afroamericanos con diabetes mellitus de tipo 1. El SPA-2 aparece típicamente en niños mayores o en la edad adulta precoz. Su causa es desconocida, pero puede estar relacionada con factores genéticos predisponentes compartidos por todos estos trastornos autoinmunitarios (v. cap. 586). Se ha descrito también la tiroiditis autoinmune en niños con **un síndrome de enteropatía y poliendoocrinopatía por inmunodisregulación ligado al X (IPEX)**, que incluye diabetes de inicio precoz y colitis (v. cap. 586).

La tiroiditis linfocitaria crónica aparece con frecuencia en pacientes con celiaquía o con determinados trastornos cromosómicos, en especial con el síndrome de Turner (8-30%) y el síndrome de Down (7-10%). Los varones con síndrome de Klinefelter también parecen tener un mayor riesgo de enfermedad tiroidea autoinmune. En la **tabla 582.1** se comparan las características de la tiroiditis linfocitaria crónica con las de otros síndromes que cursan con tiroiditis.

Pruebas complementarias

Las pruebas de función tiroidea son con frecuencia normales, aunque el nivel de TSH puede estar ligero o incluso moderadamente elevado en algunos pacientes con un nivel de T_4 libre normal, lo que se denomina **hipotiroidismo subclínico**. El hecho de que muchos niños con tiroiditis linfocitaria crónica presentan bocio a pesar de niveles normales de TSH indica que el bocio se debe fundamentalmente a la infiltración linfocitaria de la glándula. Los niños pequeños con tiroiditis linfocitaria crónica tienen títulos de AcTPO,

pero el análisis de los AcTG es positivo en menos del 50%. Los AcTPO y AcTG se encuentran igualmente en adolescentes con tiroiditis linfocitaria crónica. Cuando se emplean ambas pruebas, se detecta alrededor del 95% de los pacientes con autoinmunidad tiroidea. Los niveles en niños y adolescentes son menores que los de los adultos con tiroiditis linfocitaria crónica y en los casos dudosos está indicado realizar mediciones repetidas porque los títulos podrían incrementarse durante la evolución de la enfermedad. En las mujeres adolescentes con hipotiroidismo franco, la determinación de los anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH puede identificar a las pacientes con riesgo futuro de tener bebés con un hipotiroidismo congénito transitorio.

Las gammagrafías tiroideas y la ecografía no suelen ser necesarias. Si se realizan, las gammagrafías tiroideas muestran una captación irregular, parcheada y en general baja del radioisótopo. La ecografía tiroidea muestra hipoeogenicidad dispersa en la mayoría de los pacientes, además de un gran número de ganglios linfáticos de aspecto hiperplásico benigno en el cuello. El diagnóstico definitivo puede establecerse mediante la biopsia tiroidea, que pocas veces está clínicamente indicada.

Tratamiento

Si existen signos de hipotiroidismo franco (aumento de TSH y con T_4 libre baja), está indicado el tratamiento con levotiroxina a las dosis específicas para la edad y el peso. El bocio generalmente muestra cierta disminución del tamaño, pero puede persistir durante años. En un paciente eutiroideo, el tratamiento con dosis supresivas de levotiroxina es poco probable que reduzca el tamaño del bocio de manera significativa. Los niveles de anticuerpos fluctúan tanto en los pacientes tratados como en los no tratados y persisten durante años. Como la enfermedad es autolimitada en algunos casos, la necesidad de tratamiento continuo puede reevaluarse periódicamente, sobre todo después de completados el crecimiento y el desarrollo puberal. Los pacientes no tratados también deben ser evaluados de forma periódica. Existe cierta controversia sobre el abordaje de los pacientes con hipotiroidismo subclínico. No se ha demostrado que este trastorno tenga consecuencias clínicas significativas, pero los estudios son pequeños y de calidad limitada. Por ello, muchos clínicos prefieren tratar a estos niños hasta que se complete el crecimiento y la pubertad, y después reevaluar su función tiroidea.

OTRAS CAUSAS DE TIROIDITIS

La **tiroiditis indolora** (tiroiditis silente) se caracteriza principalmente por hipertiroidismo transitorio, seguido a veces por hipotiroidismo y luego recuperación. Representa del 1 al 5% de los casos de hipertiroidismo. También puede aparecer en el período posparto, así como en respuesta a ciertos tipos de medicamentos (v. más abajo).

La **tiroiditis inducida por fármacos** puede deberse a determinados fármacos, como litio, amiodarona, interferón- α , interleucina-2 e inhibidores

Tabla 582.1 Características de los síndromes de tiroiditis

CARACTERÍSTICA	TIROIDITIS LINFOCITARIA CRÓNICA	TIROIDITIS INDOLORA	TIROIDITIS SUBAGUDA DOLOROSA	TIROIDITIS INFECCIOSA AGUDA	TIROIDITIS FIBROSANTE
Proporción de sexos (M:V)	4-6:1	2:1	5:1	1:1	3-4:1
Causa	Autoinmune	Autoinmune	Desconocida (probablemente viral)	Infecciosa (bacteriana)	Desconocida
Hallazgos patológicos	Infiltración linfocítica, centros germinales, fibrosis	Infiltración linfocítica	Células gigantes, granulomas	Formación de abscesos	Fibrosis densa
Función tiroidea	En general eutiroidismo; algunos hipotiroidismo	Hipertiroidismo y/o hipotiroidismo	Hipertiroidismo y/o hipotiroidismo	Generalmente eutiroidismo	Generalmente eutiroidismo
Anticuerpos TPO	Título alto, persistente	Título alto, persistente	Título bajo, o ausentes, o transitorio	Ausentes	Generalmente presentes
VSG	Normal	Normal	Alta	Alta	Normal
Captación de ^{123}I de 24 horas	Variable	<5%	<5%	Normal	Baja o normal

¹²³I, yodo 123; TPO, peroxidasa tiroidea; VSG, velocidad de sedimentación globular.

De Farwell AP, Braverman LE. Inflammatory thyroid disorders. *Otolaryngol Clin North Am* 4:541-556, 1996.

de la tirosina cinasa. Los pacientes que toman litio son susceptibles de presentar tanto hipotiroidismo inducido por litio como tiroiditis indolora. La amiodarona es un antiarrítmico que contiene una alta concentración de yodo y puede causar dos tipos de hipertiroidismo. El tipo 1 es hipertiroidismo verdadero (sobreproducción de hormona tiroidea) y generalmente se observa en pacientes con tendencia a la autoinmunidad tiroidea. El tipo 2 es una tiroiditis destructiva y provoca una liberación excesiva de hormona tiroidea preformada.

La **tiroiditis fibrosante** (tiroiditis invasiva o de Riedel) es muy rara en niños y se caracteriza por fibrosis extensa e infiltración de macrófagos y eosinófilos en la glándula tiroidea. La tiroides se agranda, se endurece y se adhiere a las estructuras circundantes. Por lo general, las pruebas de función tiroidea son normales y la aspiración con aguja fina puede revelar células mononucleares y tejido fibroso. Sin embargo, suele ser necesaria la biopsia para confirmar el diagnóstico. Los glucocorticoides pueden aliviar los síntomas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 583

Bocio

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

El bocio es un aumento de tamaño de la glándula tiroidea. El volumen normal de la tiroides al nacer es de en torno a 1 ml y aumenta con la edad y con el índice de masa corporal. Para evaluar el tamaño de la tiroides en niños mayores (>5 años) se puede emplear la regla del pulgar, según la cual cada lóbulo de la glándula tiroidea infantil tiene el tamaño aproximado de la falange distal del pulgar del niño. Los niños con aumento del tamaño de la tiroides pueden tener una función tiroidea normal (**eutiroidismo**), baja producción de hormonas tiroideas (**hipotiroidismo**) o exceso de producción de hormonas tiroideas (**hipertiroidismo**).

El bocio puede ser congénito o adquirido, endémico o esporádico. El bocio se debe a menudo a una secreción hipofisaria aumentada de tirotropina (TSH) en respuesta a niveles circulantes disminuidos de hormonas tiroideas. Las causas más frecuentes de bocio pediátrico son la inflamación (tiroiditis linfocitaria crónica) y, en áreas endémicas, la deficiencia de yodo (bocio endémico). Otras causas pueden ser errores congénitos de la síntesis de hormonas tiroideas (dishormonogénesis), anticuerpos estimuladores del receptor de tirotropina (AcTRS) en la enfermedad de Graves, ingestión materna de fármacos antitiroides, bociógenos, mutaciones del receptor de TSH o trastornos con secreción inadecuada de TSH. El aumento de tamaño de la tiroides también puede deberse a nódulos tiroideos u otros procesos infiltrativos. La mayoría de los bocios se descubren incidentalmente por parte del paciente o un cuidador, o en la exploración física. Siempre que se detecte un bocio debe investigarse su causa y se debe evaluar la función tiroidea.

583.1 Bocio congénito

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

El bocio congénito es habitualmente esporádico y se debe a un defecto de la síntesis fetal de tiroxina (T_4) que provoca hipotiroidismo neonatal y bocio. Este defecto puede ser intrínseco a la tiroides fetal o puede ser causado por la administración de fármacos antitiroides (metimazol o propiltiouracilo) o yoduros durante el embarazo para el tratamiento de la tirotoxicosis materna. Estos fármacos atraviesan la placenta y pueden interferir con la síntesis fetal de hormonas tiroideas. Las consecuencias para el recién nacido son más graves cuando un sobretratamiento con fármacos antitiroides condiciona también un hipotiroidismo concomitante en la madre, reduciendo así el aporte de hormona tiroidea materna disponible para el feto. Se pueden producir efectos sobre el feto incluso con dosis relativamente bajas de fármacos antitiroides, por ello, todas las madres tratadas con estos fármacos durante el tercer trimestre deberían ser sometidas a determinación de hormonas tiroideas plasmáticas perinatales aunque clínicamente se encuentren eutiroideas. Puede estar indicada la administración de hormona tiroidea a



Fig. 583.1 Bocio congénito en lactantes. **A**, Bocio congénito grande en un lactante nacido de una madre con tirotoxicosis que recibió tratamiento con yoduros y metimazol durante el embarazo. **B**, Otro niño diferente, de 6 semanas, con dificultad respiratoria progresiva y masa cervical desde el nacimiento. La operación mostró un bocio de gran tamaño que prácticamente rodeaba la tráquea. Obsérvese la desviación anterior y la compresión posterior de la tráquea. La tiroidectomía parcial resolvió completamente los síntomas. Es evidente por qué la traqueostomía no es un tratamiento adecuado para estos pacientes. No se encontró el motivo del bocio.

los lactantes afectados para tratar un hipotiroidismo clínico o para reducir el tamaño del bocio (sobre todo si provoca obstrucción de la vía aérea). El hipotiroidismo secundario a toma materna de fármacos antitiroides es transitorio y el tratamiento con hormona tiroidea puede ser interrumpido de forma segura después de que el fármaco antitiroides haya sido excretado por el recién nacido, habitualmente tras 1-2 semanas. Además de los fármacos antitiroides, otros medicamentos que contienen cantidades significativas de yodo pueden producir bocio congénito, como la amiodarona y algunos compuestos antitusigenos utilizados como tratamiento del asma.

El aumento de tamaño de la glándula tiroideas al nacer puede en ocasiones ser suficiente para causar una dificultad respiratoria que interfiere con la lactancia y que puede incluso causar la muerte. La cabeza debe mantenerse en hiperextensión extrema. En las gestantes que producen sobretratamiento con fármacos antitiroides, el diagnóstico prenatal de un bocio fetal incluso masivo puede corregirse a menudo con la sencilla retirada o disminución de dosis de la medicación materna, asociada o no a la inyección de hormona tiroidea intraamniótica. Cuando la obstrucción respiratoria posnatal es grave, está indicada la tiroidectomía parcial más que la traqueostomía (fig. 583.1).

El bocio casi siempre está presente en el lactante con hipertiroidismo de Graves neonatal. El aumento del tamaño tiroideo se debe al paso transplacentario de anticuerpos maternos estimulante del receptor de TSH (v. cap. 584.2). Estos bocios no suelen ser grandes y el lactante presenta síntomas clínicos de hipertiroidismo. La madre suele tener antecedentes de enfermedad de Graves, pero en ocasiones se puede descubrir el diagnóstico de la enfermedad de Graves materna por la valoración de un hipertiroidismo neonatal. Las mutaciones activadoras del receptor de TSH son también una causa infrecuente de bocio congénito con hipertiroidismo.

En casos de bocio congénito e hipotiroidismo en los que no se identifica un factor causal en los antecedentes de la madre o por consumo de fármacos, se debe sospechar un **defecto intrínseco de la síntesis** de hormona tiroidea (dishormonogénesis). Los programas de cribado neonatal encuentran hipotiroidismo congénito causado por este defecto en alrededor de 1/30.000 lactantes. Debe iniciarse inmediatamente el tratamiento con hormona tiroidea. Si se sospecha un defecto específico, pueden realizarse pruebas genéticas para identificar una mutación (v. cap. 581). El control ecográfico de los siguientes embarazos puede ser útil para detectar bocios fetales (v. cap. 115).

El **síndrome de Pendred** se caracteriza por bocio familiar y sordera neurosensorial. El síndrome está causado por una mutación de *SLC26A4*, que codifica la pendrina, un transportador de cloro-yoduro presente en la glándula tiroideas y en la cóclea. Los defectos de la pendrina originan una organificación anormal en la tiroides y puede causar un bocio al nacer, pero la forma más habitual de presentación es la hipoacusia neurosensorial, con desarrollo de un bocio eutiroideo en etapas posteriores de la vida.

El **déficit de yodo** como causa de bocio congénito es infrecuente en los países desarrollados, pero persiste en áreas endémicas aisladas (v. cap. 583.3). Es más importante el hallazgo de que un déficit grave de yodo en las fases iniciales del embarazo puede causar lesiones neurológicas durante

el desarrollo fetal, incluso en ausencia de bocio. Esto sucede porque el déficit de yodo puede producir hipotiroidismo materno y fetal combinado, lo que reduce la protección parcial de las hormonas tiroideas maternas transferidas al feto.

Cuando un bocio palpable es lobulado, asimétrico, de consistencia firme o de un tamaño inusualmente grande, debe incluirse en el diagnóstico diferencial el teratoma en la tiroides o en su proximidad (v. cap. 585).

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

583.2 Bocio intratraqueal

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

Una de las muchas posibles localizaciones ectópicas del tejido tiroideo es dentro de la tráquea. Cuando está presente, el tejido tiroideo intraluminal se encuentra bajo la mucosa traqueal y con frecuencia se continúa con la glándula tiroidea normal situada por fuera de la tráquea. Tanto el tejido tiroideo eutópico como el ectópico pueden aumentar su tamaño hasta formar un bocio. Por tanto, cuando se produce obstrucción de la vía respiratoria asociada a bocio, debe determinarse si la obstrucción es extra o intratraqueal. Si las manifestaciones obstructivas son leves, la administración de levotiroxina sódica generalmente reduce el tamaño del bocio. Cuando los síntomas son graves, está indicada la resección quirúrgica del bocio intratraqueal.

583.3 Bocio y cretinismo endémicos

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

ETIOLOGÍA

El bocio causado por el déficit de yodo se denomina bocio endémico, mientras que el cretinismo hace referencia a las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo grave en las primeras etapas de la vida. La asociación entre déficit dietético de yodo y el bocio endémico o el cretinismo está bien demostrada. La glándula tiroidea puede compensar un déficit moderado de yodo aumentando la eficacia de la síntesis de hormona tiroidea. El yodo liberado en los tejidos periféricos aumenta la velocidad de síntesis de hormonas tiroideas y produce una proporción más alta de triyodotironina (T_3) en relación a tiroxina (T_4). Este aumento de la actividad se logra mediante una hipertrofia e hiperplasia de la tiroides compensadoras. En las áreas donde el déficit de yodo es grave, estos mecanismos compensadores son insuficientes y puede producirse un hipotiroidismo. Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud indican que casi dos mil millones de personas no realizan en este momento una ingesta adecuada de yodo, incluido un tercio de los niños en edad escolar. Por tanto, a pesar de los grandes progresos en el esfuerzo global de reducir la deficiencia de yodo, sigue siendo la principal causa de discapacidad intelectual prevenible a nivel mundial.

Dado que el agua de mar es rica en yodo, el contenido de yodo del pescado y el marisco es también alto. El bocio endémico es, por tanto, infrecuente en las poblaciones costeras. El yodo es insuficiente en el agua y en las comidas originarias de las áreas del Pacífico occidental y de los Grandes Lagos en Estados Unidos. El déficit de yodo dietético es incluso mayor en algunos valles alpinos, el Himalaya, los Andes, el Congo y las tierras altas de Papúa Nueva Guinea. La sal yodada logra una excelente profilaxis frente al déficit de yodo y, en Estados Unidos y muchos otros países que han introducido programas de yodación de la sal, el bocio endémico ha desaparecido. También se contribuye a este aporte de yodo con los yoduros empleados en la panadería, los colorantes con yodo y los antisépticos yodados empleados en la industria lechera. La ingesta diaria recomendada de yodo en Estados Unidos es la siguiente:

- ◆ Lactantes menores de 6 meses: 110 µg/día.
- ◆ Lactantes de 7-12 meses: 130 µg/día.
- ◆ Niños de 1-8 años: 90 µg/día.
- ◆ Niños de 9-13 años: 120 µg/día.
- ◆ Niños de 14 años y mayores: 150 µg/día.
- ◆ Gestantes: 220 µg/día.
- ◆ Durante la lactancia: 290 µg/día.

Aunque la ingesta dietética de yodo en EE.UU. se considera adecuada de forma global, los informes más recientes de 2007 a 2010 de la NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) describen una mediana

de concentración urinaria de yodo en las mujeres norteamericanas no gestantes inferior a 150 µg/l. Esto indica una deficiencia leve de yodo y recuerda el riesgo de reaparición de la deficiencia de yodo en los países industrializados como consecuencia de una menor ingesta de sal. Es posible reducir estos riesgos mediante una monitorización continuada de la situación del yodo, el ajuste del grado de yodación de la sal y el aporte dirigido de suplementos en las poblaciones vulnerables (p. ej., fomento de las vitaminas prenatales que contienen yodo).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Si el déficit de yodo es leve, el aumento de tamaño de la tiroides generalmente no es detectable, excepto cuando hay un aumento de la demanda de síntesis de hormona tiroidea, como sucede durante los períodos de rápido crecimiento, como en la adolescencia y durante el embarazo. En las regiones con déficit moderado de yodo, el bocio observado en los niños escolares puede desaparecer con la maduración y reaparecer durante el embarazo o la lactancia. Los bocios por déficit de yodo son más frecuentes en las niñas que en los niños. En las áreas donde el déficit es grave, como en las hiperendémicas tierras altas de Papúa Nueva Guinea, casi la mitad de la población tiene bocios de gran tamaño y el cretinismo endémico es frecuente (fig. 583.2).

Los niveles plasmáticos de T_4 suelen ser bajos en las personas con bocio endémico, aunque el hipotiroidismo clínico es infrecuente. Esto ocurre en Papúa Nueva Guinea, el Congo, el Himalaya y Sudamérica. A pesar de los bajos niveles plasmáticos de T_4 , las concentraciones plasmáticas de TSH suelen ser normales o mostrar solo un aumento moderado, debido a que los niveles circulantes de T_3 están elevados. De hecho, los niveles de T_3 están elevados incluso en los pacientes con niveles normales de T_4 , lo que refleja el hecho de que el déficit de yodo condiciona una secreción preferente de T_3 por la tiroides y el aumento adaptativo de la conversión periférica de T_4 a T_3 .

El **cretinismo endémico** es la consecuencia más grave del déficit de yodo, y se produce solo en asociación geográfica con el bocio endémico. El término *cretinismo endémico* incluye dos síndromes diferentes, pero que se

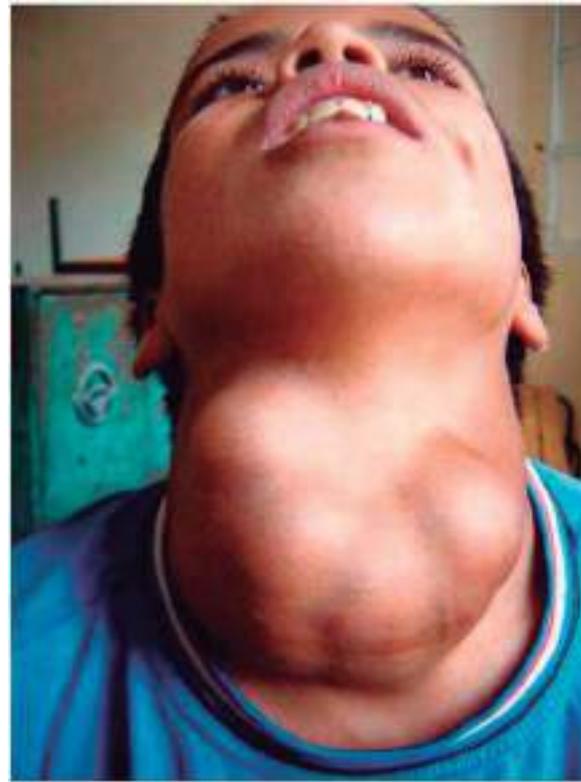


Fig. 583.2 Niño de 14 años con bocio nodular de gran tamaño; se trata de un caso de 2004, en una zona con déficit grave de yodo en el norte de Marruecos. Tenía compresión traqueal y esofágica y disfonía, probablemente por lesión de los nervios recurrentes. (De Zimmern MB, Jooste PL, Pandav CS: Iodine-deficiency disorders, Lancet 372:1251-1262, 2008, Fig. 2.)

solapan: un **tipo neurológico** y un **tipo mixedematoso**. La incidencia de los dos tipos varía entre las diferentes poblaciones. En Papúa Nueva Guinea se presenta casi exclusivamente el tipo neurológico, mientras que en el Congo predomina el tipo mixedematoso. Sin embargo, ambos tipos se encuentran en todas las áreas endémicas y algunos individuos tienen características intermedias o mixtas.

El **síndrome neurológico** se caracteriza por discapacidad intelectual, sordomudez, alteraciones en la bipedestación y la marcha, y signos piramidales, como el clonus del pie, signo de Babinski e hiperreflexia rotuliana. Las personas afectadas tienen bocio, pero presentan una afectación ligera o nula de la función tiroidea y un desarrollo puberal y una talla adulta normales. Las personas con el **síndrome mixedematoso** también tienen discapacidad intelectual, hipoacusia y síntomas neurológicos, pero, a diferencia del tipo neurológico, presentan retraso del desarrollo sexual y del crecimiento, mixedema y ausencia de bocio; los niveles plasmáticos de T_4 son bajos y los niveles de TSH están muy elevados. El retraso de la maduración ósea puede extenderse hasta la 3.^a década o más. La exploración ecográfica muestra atrofia tiroidea.

PATOGENIA

La patogenia del **síndrome neurológico** se ha atribuido al déficit de yodo materno y a la hipotiroxinemia durante el embarazo, lo que produciría hipotiroidismo fetal y posnatal. Aunque algunos investigadores han atribuido el daño cerebral a un efecto directo del déficit de yodo elemental en el feto, la mayoría cree que los síntomas neurológicos se deben a la hipotiroxinemia fetal y materna combinadas. Existen pruebas de la presencia de receptores de hormona tiroidea en el cerebro fetal tan pronto como a las 7 semanas de gestación. Aunque la glándula tiroideas fetal no comienza a producir cantidades significativas de hormona tiroidea hasta la mitad de la gestación, hay T_4 medible en el líquido celómico a las 6 semanas, casi seguro de origen materno. Estas líneas de evidencia apoyan el papel de las hormonas tiroideas maternas en el desarrollo del cerebro fetal durante el primer trimestre. Además, hay pruebas del paso transplacentario de hormona tiroidea materna hacia el feto, que normalmente alivia los efectos del hipotiroidismo fetal en el sistema nervioso en desarrollo en la segunda mitad del embarazo. Por tanto, el déficit materno de yodo afecta al desarrollo cerebral tanto en el primer trimestre como a lo largo del resto del embarazo. La ingesta de yodo después del nacimiento suele ser suficiente para una función tiroidea normal o mínimamente alterada.

La patogenia del **síndrome mixedematoso** que produce una atrofia tiroidea no se conoce bien. La búsqueda de factores ambientales adicionales que podrían inducir un hipotiroidismo posnatal continuo ha implicado al déficit de selenio, a los alimentos bociógenos, a los tiocianatos y a *Yersinia* (tabla 583.1). Los estudios en China occidental sugieren que la autoinmunidad tiroidea podría tener un papel. Algunos autores han sugerido que las inmunoglobulinas bloqueantes del receptor de TSH similares a las encontradas en los lactantes con hipotiroidismo congénito esporádico podrían jugar un papel en el cretinismo mixedematoso con atrofia tiroidea, pero no en el cretinismo eutiroideo; sin embargo, otro estudio no logró reproducir estos hallazgos, y el posible papel de las inmunoglobulinas bloqueantes del receptor de TSH sigue siendo incierto.

TRATAMIENTO

En muchos países en vías de desarrollo, la administración de una única inyección intramuscular de aceite de semilla de amapola yodado a las mujeres previene el déficit de yodo para los futuros embarazos durante aproximadamente 5 años. Esta forma de tratamiento administrada a los niños menores de 4 años con cretinismo mixedematoso produce un estado eutiroideo en 5 meses. Los niños mayores responden mal y los adultos nada a las inyecciones de aceite yodado, lo que indica una incapacidad de la glándula tiroidea para sintetizar la hormona; estos pacientes requieren tratamiento con T_4 . Mediante los esfuerzos de la Organización Mundial de la Salud y su programa de yodación universal de la sal, el número de hogares que tienen acceso a una sal bien yodada ha aumentado a nivel mundial de menos del 10% en 1990 a un 70% en 2012. En la provincia china de Xinjiang, donde los métodos habituales de suplementos yodados han fracasado, la yodación del agua de riego ha aumentado los niveles de yodo en el suelo, en los animales y en los seres humanos. En otros países, la sal yodada en los programas de alimentación escolar aporta a los niños las necesidades dietéticas de yodo. No obstante, existen en todo el mundo obstáculos políticos, económicos y prácticos que han limitado la penetración de la comida yodada en las dietas habituales.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Tabla 583.1 Bociógenos y sus mecanismos	
BOCIÓGENO	MECANISMO
ALIMENTOS	
Yuca, frijoles, semillas de lino, sorgo, batata	Contienen glucósidos cianogénicos que se metabolizan a tiocianatos, que compiten con el yodo por su captación por la tiroídes
Verduras crucíferas (repollo, col rizada, coliflor, brócoli, nabos y colza)	Contienen glucosinolatos; sus metabolitos compiten con el yodo por su captación por la tiroídes
Soja, mijo	Los flavonoides alteran la función de la peroxidasa
CONTAMINANTES INDUSTRIALES	
Perclorato	Inhibidor competitivo del simportador sodio-yoduro, disminuye el transporte de yodo hacia el interior de la tiroídes
Otros (p. ej., bisulfuros del procesamiento del carbón)	Reducen la captación tiroidea de yodo
Tabaquismo	El consumo de tabaco durante la lactancia se asocia con concentraciones reducidas de yodo en la leche materna; las altas concentraciones de tiocianatos debidas al tabaco podrían competir con el yodo por el transporte activo dentro del epitelio secretor de la mama
NUTRIENTES	
Déficit de selenio	La acumulación de peróxidos puede dañar la tiroídes, y el déficit de desyodasa altera la activación de hormonas tiroideas
Déficit de hierro	Reduce la actividad tioperoxidasa hemodependiente en la tiroídes y puede disminuir la eficacia de la profilaxis con yodo
Déficit de vitamina A	Incrementa la estimulación de TSH y el bocio porque disminuye la supresión del gen de la TSH-β mediada por vitamina A

TSH, tirotropina.

De Zimmernann MB, Jooste PL, Pandav CS: Iodine-deficiency disorders, *Lancet* 372:1251-1262, 2008, Table 1..

583.4 Bocio adquirido

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

El bocio adquirido suele ser esporádico y puede desarrollarse por varias causas. Los pacientes son generalmente eutiroideos, pero pueden ser hipotiroides o hipertiroideos. La causa más frecuente de bocio adquirido es la tiroiditis linfocitaria crónica (v. cap. 582). Causas más raras en niños son la tiroiditis esporádica indolora y la tiroiditis subaguda o dolorosa (enfermedad de De Quervain; v. cap. 582). El exceso de ingestión de yoduros y algunos fármacos, como la amiodarona y el litio, pueden producir bocio, al igual que los defectos congénitos de la hormonogénesis tiroidea. La presentación del trastorno en hermanos, el debut en edades tempranas y la posible asociación con hipotiroidismo (hipotiroidismo con bocio) son pistas relevantes en el diagnóstico de dishormonogénesis congénita.

BOCIO POR YODUROS

La administración excesiva de yoduro puede provocar bocio. Se encuentra yodo en expectorantes para la enfermedad reactiva de las vías respiratorias crónica o para la fibrosis quística. La mayoría de los niños con bocios inducidos por yodo presentan una tiroiditis linfocitaria crónica o un error congénito subclínico de la síntesis de hormona tiroidea. En una glándula tiroidea normal, la administración aguda de dosis altas de yodo inhibe la organificación del yodo y la síntesis de hormona tiroidea (efecto de Wolff-Chaikoff). Este efecto dura poco y no produce un hipotiroidismo permanente. Cuando la administración de yodo persiste, un mecanismo de

autorregulación limita la captación de yoduro y permite disminuir el nivel de yoduro en la tiroides y que la organificación normal se reestablece con normalidad. En los pacientes con bocio inducido por yodo, este mecanismo de escape no se produce, generalmente debido a una alteración subyacente en la biosíntesis de la hormona tiroidea.

Bocio por déficit de yodo

La deficiencia de yodo es la causa más común de bocio endémico en todo el mundo, pero la suplementación con sal yodada casi ha erradicado esta entidad en Estados Unidos. Una dieta muy pobre en yodo puede provocar bocio e hipotiroidismo en niños y adolescentes, o en recién nacidos de madres con déficit grave de yodo (concentración de yodo en la orina <50 mcg/l). Los niños con deficiencia moderada o grave de yodo y bocio presentan hipotiroidismo subclínico o leve, pero sus concentraciones plasmáticas de T_3 pueden ser normales o altas debido a la secreción preferente de T_3 por la tiroides. Se pueden tratar con suplementos de yodo o levotiroxina.

Bociógenos

Ciertos alimentos contienen sustancias bociógenas (v. tabla 583.1). Es poco probable que estas sustancias causen bocio cuando se consumen solas, pero pueden contribuir a la formación de bocio cuando la ingesta de yodo es muy escasa.

El **carbonato de litio** puede producir bocio e hipotiroidismo en niños. El litio disminuye la síntesis y liberación de T_3 y T_4 ; el mecanismo de producción del bocio o del hipotiroidismo es similar al descrito antes para el bocio por yoduros. El litio y el yoduro actúan de forma sinérgica para producir bocio, por lo que su uso combinado debe evitarse.

La **amiodarona**, un fármaco empleado para tratar las arritmias cardíacas, puede causar disfunción tiroidea con bocio porque es rica en yodo. También inhibe la desyodasa tipo 1, por lo que impide la conversión de T_4 a T_3 . La amiodarona puede provocar hipotiroidismo, sobre todo en los pacientes con una enfermedad autoinmune tiroidea subyacente; en otros pacientes puede producir hipertiroidismo por una tiroiditis transitoria o por el efecto Jod-Basedow (hipertiroidismo inducido por yodo).

BOCIO SIMPLE (BOCIO COLOIDE)

Algunos niños con bocio eutiroideo tienen bocios simples, un trastorno de causa desconocida no asociado con hipotiroidismo o hipertiroidismo y no causado por inflamación ni neoplasia. El bocio simple es más frecuente en las niñas, puede ser familiar y tiene un pico de incidencia durante la adolescencia. El examen histológico de la tiroides es normal o muestra tamaños foliculares variables, un coloide denso y un epitelio aplano. El tamaño del bocio es variable. Puede ser de consistencia firme, asimétrico o nodular. Los niveles de TSH son normales o bajos, las gammagrafías tiroideas son normales y no existen anticuerpos tiroideos. El diagnóstico diferencial con una tiroiditis linfocitaria puede no ser posible sin una biopsia, pero esta habitualmente no está indicada. Los bocios simples no tratados generalmente disminuyen de tamaño progresivamente en unos años. Los pacientes deben ser reevaluados de forma periódica porque algunos tienen una tiroiditis linfocitaria crónica con anticuerpos negativos y, por tanto, tienen riesgo de sufrir alteraciones de la función tiroidea (v. cap. 582).

BOCIO MULTINODULAR

El bocio multinodular suele manifestarse como un bocio de consistencia firme con una superficie lobulada y uno o más nódulos palpables únicos o múltiples. Pueden existir áreas de cambios quísticos, hemorragia y fibrosis. La incidencia de este trastorno ha disminuido mucho con el uso de sal enriquecida con yodo. Se cree que la causa es un estímulo bociogénico leve que actúa durante mucho tiempo. La exploración ecográfica puede mostrar múltiples nódulos que son no funcionantes en la gammagrafía tiroidea. Los estudios tiroideos suelen ser normales. Algunos niños con tiroiditis linfocitaria crónica desarrollan un bocio multinodular y, en tales casos, la TSH puede estar elevada y pueden existir anticuerpos tiroideos. Los niños pueden desarrollar un bocio tóxico multinodular, que se caracteriza por supresión de la TSH e hipertiroidismo. El trastorno puede aparecer en los niños con **síndrome de McCune-Albright** o con **mutaciones activadoras del receptor de TSH**. Si los nódulos hipofuncionantes en un bocio multinodular crecen hasta alcanzar un tamaño significativo (1 cm o más) se debería plantear una punción-aspiración con aguja fina para descartar malignidad (v. cap. 585).

BOCIO TÓXICO (HIPERTIROIDISMO)

Véase el capítulo 584.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 584

Tirotoxicosis

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

Aunque los términos hipertiroidismo y tirotoxicosis a menudo son intercambiables en la literatura, no son sinónimos. Se denomina **hipertiroidismo** específicamente a la síntesis y secreción excesiva de hormona tiroidea por la glándula tiroideas; por el contrario, se denomina **tirotoxicosis** a cualquier estado de exceso de hormona tiroidea circulante (y sus manifestaciones clínicas) independientemente de su fuente. Esta distinción tiene relevancia fisiológica y clínica ya que puedes estar indicados distintos tratamientos dependiendo del mecanismo causal del exceso de hormona tiroidea.

La **enfermedad de Graves** es la causa más frecuente de hipertiroidismo en niños (tabla 584.1). La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmune que da lugar a la producción de anticuerpos estimulantes del receptor de tirotropina (TSH), o AcTRTS, que se ligan a un receptor de TSH (TSHR) acoplado a proteína G y lo activan, dando lugar a aumento de la hormonogénesis tiroidea y a un crecimiento difuso de la glándula. Entre las causas no autoinmunitarias de hipertiroidismo están los nódulos tiroideos hiperfuncionantes y las mutaciones con ganancia de función del TSHR en la línea germinal (autosómicas dominantes o esporádicas). También pueden presentar hipertiroidismo algunos pacientes con **síndrome de McCune-Albright** debido a una mutación activadora de la subunidad estimuladora α de la proteína G. Estos pacientes pueden desarrollar también un bocio multinodular. Otras causas infrecuentes de hipertiroidismo son el hipertiroidismo inducido por yodo, los adenomas secretores de TSH, los bocios multinodulares tóxicos y el carcinoma tiroideo hiperfuncionante. La tirotoxicosis no debida a hipertiroidismo (es decir, no causada por la producción excesiva de hormona tiroidea por la glándula) puede deberse a tiroiditis (v. cap. 582) o a ingestión de hormona tiroidea exógena (tirotoxicosis facticia).

En el hipertiroidismo primario los estudios de laboratorio muestran supresión de la TSH plasmática y elevación de la tiroxina total (T_4) y triyodotironina (T_3) total plasmáticas. El hipertiroidismo causado por una secreción inadecuada de TSH suele deberse a una mutación dominante negativa del receptor β de hormona tiroidea (*THRB*), que provoca **resistencia a las hormonas tiroideas (RHT)**. Los tumores hipofisarios secretores de TSH son extremadamente infrecuentes en la población pediátrica. En los lactantes nacidos de madres con enfermedad de Graves, el hipertiroidismo es transitorio y se resuelve cuando se eliminan los AcTRTS de la circulación del recién nacido. El coriocarcinoma, la mola hidatiforme, el estruma ovárico y el cáncer funcional tiroideo pueden producir hipertiroidismo en adultos, pero se diagnostican muy raramente en niños.

584.1 Enfermedad de Graves

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Graves se presenta en alrededor del 0,02% de los niños (1:5.000) y es la causa más frecuente de hipertiroidismo pediátrico. Solo el 5% de todos los pacientes con hipertiroidismo son menores de 15 años. La enfermedad de Graves tiene un pico de incidencia a los 11-15 años de edad y es cinco veces más frecuente en mujeres. Muchos niños con enfermedad de Graves tienen antecedentes familiares de patología tiroidea autoinmune. Aunque infrecuente, se ha descrito la enfermedad de Graves entre las 6 semanas y los 2 años en niños nacidos de madres sin antecedentes de hipertiroidismo.

ETIOLOGÍA

El aumento de tamaño del timo, la esplenomegalia, las adenopatías, la linfocitosis periférica y la infiltración de la glándula tiroidea y los tejidos retroorbitarios con linfocitos y células plasmáticas, y la linfocitosis periférica son hallazgos bien establecidos en la enfermedad de Graves. En la glándula tiroidea predominan las células T colaboradoras ($CD4^+$) en agregados linfoides densos; en las áreas con menor densidad celular predominan las células T citotóxicas ($CD8^+$). El porcentaje de linfocitos B activados que infiltran la tiroides es más alto que en la sangre periférica. Se ha propuesto

Tabla 584.1 Mecanismos patogénicos y causas de tirotoxicosis

CAUSA	
Tirotoxicosis con hipertiroidismo (captación de yodo radiactivo normal o elevada)	
Efecto del aumento de estimulantes tiroideos	
Anticuerpos contra el receptor de TSH	Enfermedad de Graves
Secreción inadecuada de TSH	Adenoma hipofisario secretor de TSH; resistencia hipofisaria a las hormonas tiroideas
Exceso de secreción de hCG	Tumores trofoblásticos (coriocarcinoma o mola hidatiforme); hiperemesis gravídica
Función tiroidea autónoma	
Mutaciones activadoras del receptor de TSH o de la proteína G _s α	Adenoma solitario hiperfuncionante; bocio multinodular, hipertiroidismo no autoinmune familiar
Tirotoxicosis sin hipertiroidismo (captación de yodo radiactivo baja)	
Inflamación y liberación de hormona almacenada	
Destrucción autoinmune de la glándula tiroidea	Tiroiditis indolora; tiroiditis posparto
Infeción viral*	Tiroiditis subaguda (dolorosa) (tiroiditis de De Quervain)
Efecto tóxico de fármacos	Tiroiditis inducida por fármacos (amiodarona, litio, interferón α)
Infección bacteriana o fúngica	Tiroiditis supurativa aguda
Radiación	Tiroiditis rígida
Fuente extratiroides de hormona	
Ingesta excesiva de hormonas tiroideas	Hormona tiroidea exógena en exceso (iatrógeno o facticio)
Hipertiroidismo ectópico (hormona tiroidea producida fuera de la tiroide)	Estruma ovárico; metástasis funcionales de cáncer tiroideo
Ingestión de alimentos contaminados	Tirotoxicosis por hamburguesas
Exposición a exceso de yodo	
Efecto Jod-Basedow	

*La etiología no es definitiva.

G_s α, subunidad alfa de la proteína G; hCG, gonadotropina coriónica humana; TSH, hormona estimulante de la tiroide.

De De Leo S, Lee SY, Braverman LE: Hyperthyroidism, *Lancet* 388:906-916, 2016, Table 1.

que un fallo de las células T supresoras permite la expresión de las células T colaboradoras, sensibilizadas ante el antígeno TSH, que interacciona con las células B. Estas células se diferencian a células plasmáticas que producen AcTRS. Los AcTRS se unen al receptor de TSH y estimulan la producción de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), lo que produce hiperplasia tiroidea y síntesis descontrolada de hormona tiroidea. En algunos pacientes con enfermedad de Graves se producen **anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH (AcTRB)** que se unen al TSHR pero no lo activan. La evolución clínica de la enfermedad se correlaciona con la proporción entre anticuerpos estimulantes y bloqueantes.

La oftalmopatía que se produce en la enfermedad de Graves parece estar causada por anticuerpos contra antígenos compartidos por el tejido tiroideo y retroorbitario. Se han identificado receptores de TSH en los adipocitos retroorbitarios y podrían representar la diana para los anticuerpos. Los AcTRS se unen a los músculos extraoculares y a los fibroblastos orbitarios, y estimulan la síntesis de glucosaminoglucanos y de citocinas. Aunque el 50-75% de los niños con enfermedad de Graves presentan alguna alteración ocular, los síntomas son mucho más leves que en los adultos.

En la raza blanca, la enfermedad de Graves se asocia con el antígeno leucocitario humano (HLA) B8 y el HLA-DR3; este último conlleva un riesgo siete veces mayor de enfermedad de Graves. La enfermedad de Graves se asocia también con otros trastornos relacionados con el HLA-D3, como la enfermedad de Addison, la diabetes mellitus tipo 1, la miastenia grave y la enfermedad celiaca (**tabla 584.2**). El lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, el vitíligo, la púrpura trombocitopénica idiopática y la anemia perniciosa también se han descrito en los niños con enfermedad de Graves. En las agrupaciones de casos familiares, la enfermedad asociada con mayor frecuencia es la tiroiditis autoinmune. En niños japoneses, la enfermedad de Graves se asocia con distintos haplotipos HLA: HLA-DRB1*0405 y HLA-DQB1*0401. En la población china la región RNASET2-FGFR1OP-CCR6 en

Tabla 584.2 Trastornos asociados con hipertiroidismo

Diabetes mellitus de tipo 1	Anemia perniciosa
Enfermedad de Addison	Alopecia areata
Vitíligo	Miastenia grave
Psoriasis	Celiaquía
Trisomía 21	Artritis reumatoide
Síndrome de Turner	

6q27 y una región intergénica en 4p14 son importantes loci de sensibilidad. Los polimorfismos del gen TSHR y de numerosos genes inmunomoduladores, como FOXP3, IL2RA, CD40, CTLA4, PTPN22 y FCRL3, también se han asociado con una mayor susceptibilidad a la enfermedad de Graves.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La evolución clínica de la enfermedad de Graves es muy variable y suele tardar más tiempo en remitir que en los adultos. Dado que los síntomas se desarrollan de forma progresiva, el intervalo habitual que transcurre entre el inicio y el diagnóstico suele ser de 6-12 meses y puede ser más largo en los niños prepuberales que en los adolescentes. Muchos de los signos y síntomas de la enfermedad de Graves en los niños son similares a los observados en adultos (**fig. 584.1** y **tabla 584.3**). Sin embargo, los signos más precoces y las diferencias más marcadas en los niños pueden ser los relacionados con el crecimiento y los sistemas neuropsicológicos. Los temblores, las cefaleas, los trastornos afectivos, los trastornos de la conducta, las dificultades con el sueño, la disminución de la atención, la hiperactividad y la disminución del rendimiento escolar son, todos ellos, frecuentes en la infancia, y muchos

niños hipertiroides son remitidos para evaluación de un posible trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Los niños con hipertiroidismo pueden mostrar aceleración en la velocidad de crecimiento y maduración esquelética avanzada. El efecto sobre el crecimiento puede ser más marcado cuando el hipertiroidismo se presenta más temprano en la infancia. Con el tratamiento con fármacos antitiroides (AT), la velocidad de crecimiento y la edad ósea se aproximan a un patrón más normal. Se puede observar también un aumento del apetito con falta



Fig. 584.1 Adolescente de 15 años con enfermedad de Graves clásica. El cuadro clínico incluye bocio y exoftalmos. Fue tratada con fármacos antitiroides, a los que tuvo buena respuesta.

de ganancia de peso o incluso pérdida de peso. La poliuria y la defecación más frecuente (aunque no suele llegar a ser diarrea franca) contribuyen a los cambios de peso. Debido al mayor riesgo de trastornos autoinunitarios, debe considerarse realizar pruebas para la detección de diabetes de tipo 1, celiaquía y enfermedad inflamatoria intestinal en los pacientes que presenten estos síntomas.

La edad de inicio de la pubertad no parece verse alterada por el hipertiroidismo; sin embargo, las mujeres menstruantes pueden desarrollar amenorrea secundaria. El hipertiroidismo también se asocia a una mayor aromatización de los andrógenos a estrógenos, aunque no se observa ginecomastia en los varones.

La mayoría de los niños con enfermedad de Graves presentan un bocio difuso, pero el tamaño de la tiroides es variable. Suele ser liso y sin nódulos. En ocasiones es posible auscultar un soplo sobre una glándula muy aumentada de tamaño. En caso de existir exoftalmos, suele ser leve. Las manifestaciones oculares pueden producir dolor, eritema palpebral, quemosis, disminución de la función de la musculatura extraocular y disminución de la agudeza visual (por afectación corneal o del nervio óptico) ([tabla 584.4](#)). En niños con tirotoxicosis, la identificación de estos signos de oftalmopatía en el examen físico en el contexto de un bocio difuso es altamente sugestiva de la enfermedad de Graves. La mirada fija y la retracción palpebral son hallazgos oculares frecuentes causados por el aumento de la actividad simpática y se pueden observar en la tirotoxicosis por cualquier causa, no solo en la enfermedad de Graves ([fig. 584.2](#)). En general, los síntomas oculares de los niños con enfermedad de Graves tienden a ser más leves que en los adultos y mejoran con el establecimiento del eutiroidismo.

Los niños hipertiroides pueden presentar un aumento del gasto cardíaco. Algunas manifestaciones cardiacas frecuentes son taquicardia, palpitaciones, aumento de la presión arterial sistólica y aumento de la presión del pulso, mientras que la cardiomegalia, la insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular son complicaciones raras.

La piel es lisa, con rubor y sudoración excesiva. En algunos casos puede de haber vitíligo o psoriasis. La dermopatía de Graves es rara en niños y generalmente responde a los esteroides. Es frecuente la debilidad muscular proximal. La hormona tiroidea estimula la reabsorción ósea, lo que conduce a una baja densidad ósea y un mayor riesgo de fracturas en los pacientes con hipertiroidismo crónico. La densidad ósea se normaliza con el tratamiento.

La **tormenta tiroidea** es una forma extrema de hipertiroidismo que se manifiesta con un trastorno bioquímico grave, hipertermia, taquicardia, insuficiencia cardíaca e inquietud ([tabla 584.5](#)). Puede existir una progresión rápida hacia el delirio, el coma y la muerte. Las causas precipitantes pueden ser traumatismos, infecciones, tratamientos con yodo radiactivo o intervenciones quirúrgicas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la enfermedad de Graves, la TSH está suprimida y T_4 libre y T_3 libre están elevados. La mayoría de los pacientes con enfermedad de Graves de reciente diagnóstico tiene anticuerpos frente al receptor de tirotropina

Tabla 584.3 Manifestaciones clínicas de tirotoxicosis

	SÍNTOMAS	SIGLOS
Constitucionales	Pérdida de peso a pesar de aumento del apetito; síntomas relacionados con el calor (intolerancia al calor, sudoración y polidipsia)	Pérdida de peso
Neuromusculares	Tremores; nerviosismo; ansiedad; fatiga; debilidad; trastornos del sueño; dificultad de concentración	Tremor de extremidades; hiperactividad; hiperreflexia; debilidad de cinturas pélvica y escapular
Cardiovasculares	Palpitaciones	Taquicardia; hipertensión sistólica
Pulmonares	Disnea	Taquipnea
Gastrointestinales	Hiperdefecación; náuseas, vómitos	Dolor a la presión abdominal
Cutáneas	Aumento de la sudoración	Piel caliente y húmeda
Reproductivas		Trastornos menstruales
Oculares (enfermedad de Graves)	Diplopía; sensación de irritación ocular; tumefacción palpebral; dolor o molestia retroorbitaria	Proptosis; retracción palpebral; edema periorbitario; inyección y quemosis conjuntival; oftalmoplejía

De De Leo S, Lee SY, Braverman LE: Hyperthyroidism, *Lancet* 388:906-916, 2016, Table 2.

Tabla 584.4

Evaluación clínica del paciente con oftalmopatía de Graves

INDICADORES DE ACTIVIDAD*

- Dolor retrobulbar espontáneo
- Dolor al intentar mirar hacia arriba o abajo
- Eritema palpebral
- Eritema conjuntival
- Tumefacción palpebral
- Inflamación de la carúncula y/o el pliegue semilunar
- Edema conjuntival

INDICADORES DE GRAVEDAD

- Apertura palpebral (distancia entre los bordes palpebrales en mm con el paciente mirando en posición primaria, sentado relajado y fijación de la vista a distancia)
- Tumefacción palpebral (ausente/dudosa, moderada, grave)
- Eritema palpebral (ausente/presente)
- Eritema conjuntival (ausente/presente)
- Edema conjuntival (ausente, presente)
- Inflamación de carúncula o pliegue semilunar (ausente/presente)
- Exoftalmos (medido en milímetros mediante el mismo exoftalmómetro de Hertel y a la misma distancia intercantal para cada paciente)
- Escala de diplopía subjetiva[†]
- Afectación de los músculos oculares (ducciones en grados)
- Afectación corneal (ausencia/queratopatía punteada/úlcera)
- Afectación del nervio óptico (mejor agudeza visual corregida, visión de colores, papila óptica, defecto pupilar aferente relativo (ausente/presente), más campos visuales si se sospecha compresión del nervio óptico)

*Basado en los signos clásicos de inflamación de la oftalmopatía de Graves.

La escala de actividad clínica (CAS) es la suma (1 punto cada uno) de todos los elementos presentes; un CAS $\geq 3/7$ indica oftalmopatía activa.

[†]Escala de diplopía subjetiva: 0, sin diplopía; 1, intermitente (p. ej., diplopía en la posición primaria de la mirada, con el cansancio o al despertar); 2, inconstante (p. ej., diplopía con miradas extremas); 3, constante (p. ej., diplopía continua en posición primaria o de lectura).

De Davies TF, Laurberg P, Bahn RS: Hyperthyroid disorders. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editores: *Williams textbook of endocrinology*, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 12.4.



Fig. 584.2 Retracción de los párpados superiores en la posición primaria de la mirada (signo de Dalrymple). (De Kanski JJ: *Systemic diseases and the eye: signs and differential diagnosis*, London, 2001, Mosby.)

(AcTSHR) detectables. Los AcTSHR pueden medirse por dos métodos. La determinación de inmunoglobulina estimuladora de la tiroide (TSI) es un ensayo funcional que mide la presencia de anticuerpos capaces de estimular la generación de AMPc mediada por TSHR (AcTRS). La determinación de inmunoglobulina inhibidora de la unión de tirotropina (TBII) es un ensayo que mide la unión de anticuerpos al TSHR, independientemente de la actividad estimuladora (AcTRS) o inhibidora (AcTRB) del receptor. En un paciente con tirotoxicosis, ambos ensayos tienen una sensibilidad del 96-97% y una especificidad del 99% para la enfermedad de Graves.

Cuando la anamnesis, la exploración física y las pruebas de laboratorio no pueden establecer el diagnóstico, se puede medir la captación de radioyodo. ^{123}I es el radionúclido de elección para los estudios de captación y

Tabla 584.5

Criterios diagnósticos de tormenta tiroidea

	PUNTOS
TEMPERATURA °F (°C)	
99-99.9 (37.2-37.7)	5
100-100.9 (37.8-38.2)	10
101-101.9 (38.3-38.8)	15
102-102.9 (38.9-39.4)	20
103-103.9 (39.4-39.9)	25
$\geq 104.0 (>40.0)$	30
EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
Ausentes	0
Leves (agitación)	10
Moderados (confusión, psicosis, letargo extremo)	20
Graves (convulsiones, coma)	30
DISFUNCIÓN GASTROINTESTINAL-HEPÁTICA	
Ausente	0
Moderada (diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal)	10
Grave (ictericia no explicada)	20
DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR	
<i>Taquicardia</i>	
90-109	5
110-119	10
120-129	15
130-139	20
≥ 140	25
<i>Insuficiencia cardiaca congestiva</i>	
Ausente	0
Leve (edema maleolar)	5
Moderada (estertores bibasales)	10
Grave (edema pulmonar)	15
<i>Fibrilación auricular</i>	
Ausente	0
Presente	10
<i>Factor precipitante</i>	
Ausente	0
Presente	10

En adultos, una puntuación ≥ 45 es muy sugestiva de tormenta tiroidea; una puntuación de 25-44 es sugeritiva de tormenta tiroidea inminente; una puntuación <25 indica baja probabilidad de tormenta tiroidea. Los datos proceden de Burch y Wartofsky.

De De Leo S, Lee SY, Braverman LE: Hyperthyroidism, *Lancet* 388:906-916, 2016, Table 3.

gammagrafía tiroidea. La captación de radioyodo (típicamente evaluada a las 4 y 24 horas después de la administración de isótopos) es elevada en la enfermedad de Graves, mientras que es baja en otras causas de tirotoxicosis como tiroiditis o ingestión exógena de hormona tiroidea. Si se realiza también gammagrafía, en la enfermedad de Graves se observa un aumento difuso de captación de radioyodo por toda la glándula, mientras que en los nódulos tiroideos hiperfuncionantes se observa un aumento focal de la captación.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de tirotoxicosis es sencillo una vez considerado el diagnóstico. Los niveles elevados de T_4 o T_4 libre y de T_3 asociados con niveles suprimidos de TSH son habitualmente diagnósticos (v. tabla 584.1). La combinación de un bocio difuso y tirotoxicosis prolongada (> 8 semanas) se debe casi siempre a una enfermedad de Graves y la presencia de AcTSHR circulantes o de cambios oculares o cutáneos característicos es diagnóstica.

En los casos de tirotoxicosis cuya etiología no esté clara se puede medir la captación de radioyodo ^{123}I para distinguir entre hipertiroidismo (aumento de captación) y otras causas de tirotoxicosis, con lo cual se podrá determinar si los tratamientos antitiroides son adecuados. Si se palpa un nódulo tiroideo definido, se deberá realizar una gammagrafía con ^{123}I para descartar un posible nódulo tiroideo hiperfuncionante. Algunos niños con un bocio tóxico multinodular pueden tener una mutación activadora del receptor de TSH o un síndrome de McCune-Albright. Si existe pubertad precoz,

displasia poliostótica fibrosa o máculas café con leche, es probable que se trate de un síndrome de McCune-Albright. Los pacientes con resistencia a la hormona tiroidea (v. más adelante) tienen niveles elevados de T_4 y T_3 , pero los niveles de TSH están inapropiadamente elevados o son normales. Deben diferenciarse de los pacientes con tumores hipofisarios secretores de TSH, que tienen niveles plasmáticos elevados de la subunidad α común compartida por TSH, hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH) y gonadotropina coriónica humana (hCG). La mayor parte de las otras causas de T_4 plasmática elevada son infrecuentes, pero pueden dar lugar a un diagnóstico erróneo. Los pacientes con niveles elevados de **globulina transportadora de tiroxina o con hipertiroxinemia disalbúnémica familiar** tienen unos niveles altos de T_4 pero, normales de T_4 libre y de TSH, y se encuentran clínicamente eutiroideos. Unos pocos pacientes con mutaciones de *SLC16A2* (que codifica el transportador de la hormona tiroidea MCT8) o *THRA* (que codifica el receptor α de la hormona tiroidea) pueden debutar con una concentración sérica de T_3 alta, un nivel de TSH normal o alto y una concentración de T_4 sérica baja o normal-baja.

Cuando la tirotoxicosis está causada por una hormona tiroidea exógena (tirotoxicosis facticia), los niveles de T_4 libre y de TSH son los mismos que en la enfermedad de Graves, pero a diferencia de lo que sucede en la enfermedad de Graves, la tiroides es pequeña, el nivel de la tiroglobulina sérica es muy bajo, el tamaño tiroideo es pequeño y la captación de radioyodo ^{123}I se suprime.

TRATAMIENTO

Fármacos antitiroideos

La mayoría de los pediatras endocrinólogos recomienda un tratamiento médico inicial de la enfermedad de Graves con fármacos antitiroideos (FAT) más que con ablación con yodo radiactivo o con tiroidectomía casi total, aunque el yodo radiactivo cada vez se emplea más como tratamiento inicial en niños > 10 años. Cada opción terapéutica tiene sus ventajas e inconvenientes (tabla 584.6). El metimazol es el FAT de primera línea en niños con enfermedad de Graves y actúa bloqueando la organificación del yoduro necesario para sintetizar las hormonas tiroideas. El metimazol tiene una semivida sérica prolongada (6-8 h) que permite la dosificación una o dos veces al día. El propiltiouracilo es un FAT muy similar, que resulta efectivo en el hipertiroidismo, pero cuyo uso en niños se desaconseja debido a que puede causar insuficiencia hepática.

Los FAT pueden provocar reacciones adversas, y aunque en su mayoría son leves, algunas pueden amenazar la vida. Se producen efectos adversos leves en alrededor del 10-20% de los pacientes y efectos adversos más graves en el 2-5%. Las reacciones se dan sobre todo en los 3 primeros meses de vida, pero pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los exantemas urticariales transitorios son frecuentes y pueden tratarse con antihistamínicos o dejando un periodo breve sin tratamiento y después reiniciando el FAT. La agranulocitosis es una reacción adversa grave que se produce en el 0,1-0,5% de los pacientes y que puede provocar infecciones mortales. Por ello, en los pacientes en tratamiento con metimazol hay que

suspender esta medicación y realizarles un recuento de leucocitos ante cualquier episodio de fiebre significativa, faringitis o úlceras orales. Por otra parte, la granulocitopenia asintomática transitoria (<2.000/mm³) es un hallazgo frecuente en la enfermedad de Graves; no indica riesgo de agranulocitosis y no es motivo para suspender el tratamiento. Otras reacciones graves son la hepatitis (0,2-1%), el síndrome poliartrítico tipo lupus, la glomerulonefritis y la vasculitis positiva para anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos. La enfermedad hepática grave, incluyendo el fallo hepático que requiere trasplante, ha sido descrita con propiltiouracilo. El trastorno hepático más frecuentemente asociado con el metimazol es la ictericia colestática, que revierte cuando se suspende el fármaco. Los pacientes con efectos adversos graves deberían tratarse con yodo radiactivo o con tiroidectomía. En algunos casos infrecuentes de hipertiroidismo grave en los que no se puede emplear metimazol, se puede ofrecer un ciclo corto de tratamiento con propiltiouracilo para recuperar el eutiroidismo antes de administrar un tratamiento definitivo. Tanto metimazol como propiltiouracilo se han asociado a malformaciones congénitas en lactantes expuestos a estos fármacos intrauterinamente. La exposición a metimazol puede asociarse a aplasia cutánea, onfalocele, atresia de coanas y malformaciones del sistema urinario, mientras que propiltiouracilo puede asociarse a malformaciones de cabeza, cuello y sistema urinario.

La dosis inicial de metimazol es 0,5-1 mg/kg/24 h (máximo 40 mg/día), administrado una o dos veces al día. En la primera infancia deben emplearse dosis iniciales más bajas. Se requiere un seguimiento cuidadoso tras el inicio del tratamiento. La elevación de los niveles plasmáticos de TSH por encima de lo normal indica un exceso de tratamiento y exige reducir la dosis. La respuesta clínica se hace evidente en 3-4 semanas y suele lograrse un control adecuado en 3-4 meses. La dosis se reduce hasta el nivel mínimo requerido para mantener un estado eutiroideo.

La mayoría de los estudios describe una tasa de remisión de aproximadamente el 25% a los 2 años de tratamiento con fármacos antitiroideos. Algunos estudios han encontrado que los tratamientos más prolongados se asocian con tasas de remisión más elevadas, con tasas de remisión más altas, del 30-50% a los 4-10 años de tratamiento farmacológico. Las recidivas habitualmente aparecen a los 6-12 meses de interrumpido el tratamiento. En caso de recidiva, se puede reiniciar el tratamiento con FAT o realizar un tratamiento definitivo con radioyodo o tiroidectomía. En general, los varones adolescentes con un índice de masa corporal alto y los que tienen boclos pequeños y elevaciones ligeras de T_3 parecen tener remisiones más precoces; sin embargo, esto no se ha confirmado en estudios más amplios, debido a que los AcTRS tienden a persistir por más tiempo en los niños que en los adultos con enfermedad de Graves.

Las hormonas tiroideas potencian las acciones de las catecolaminas, con taquicardia, temblor, sudoración excesiva, retracción palpebral y mirada fija. Para ayudar a controlar los síntomas cardiovasculares es útil añadir a los FAT un betabloqueante adrenérgico como propranolol o atenolol. Sin embargo, estos fármacos no modifican la función tiroidea ni el exoftalmos. En la tabla 584.7 se enumeran otros tratamientos para la **tormenta tiroidea**.

Tabla 584.6 Tratamientos para la enfermedad de Graves

TRATAMIENTO	VENTAJAS	INCONVENIENTES	COMENTARIOS
Fármacos antitiroideos	No invasivos Menor coste inicial No hay riesgo de hipotiroidismo permanente Posibles remisiones	Tasa de remisión 30-50% (con tratamiento a largo plazo) Reacciones farmacológicas adversas Requiere un buen cumplimiento terapéutico	Tratamiento de elección en niños, adolescentes y en el embarazo Tratamiento inicial en casos graves o como preparación preoperatoria
Yodo radiactivo (^{131}I)	Curación del hipertiroidismo Tratamiento más coste-efectivo	Hipotiroidismo permanente Puede empeorar la oftalmopatía El embarazo debe diferirse 6-12 meses, se debe evitar la lactancia; pequeño riesgo potencial de exacerbación del hipertiroidismo	No hay evidencia de infertilidad, defectos congénitos, cánceres secundarios con las dosis recomendadas en la actualidad
Cirugía	Rápido y efectivo, (sobre todo en pacientes con bocio voluminoso)	Es el tratamiento más invasivo Posibles complicaciones (lesión del nervio laringeo recurrente, hipoparatiroidismo) Tratamiento más costoso Hipotiroidismo permanente Dolor, cicatriz	Puede usarse en el embarazo si aparecen efectos secundarios graves con los fármacos antitiroideos Útil cuando existe un nódulo sospechoso simultáneo o tiromegalía Alternativa en pacientes que no deseen el yodo radiactivo

Tabla 584.7

Tratamiento de la tormenta tiroidea en el adolescente

OBJETIVO	TRATAMIENTO
Inhibición de la formación y secreción de hormona tiroidea	Propiltiouracilo, 400 mg/8 h oral/i.v./SNG Solución saturada de yoduro potásico, 5 gotas cada 8 h
Bloqueo simpático	Propranolol, 20-40 mg cada 4-6 horas, o 1 mg intravenoso lento (repetir las dosis hasta reducir la frecuencia cardíaca); no está indicado en pacientes con asma o insuficiencia cardíaca no relacionada con la frecuencia cardíaca
Tratamiento con glucocorticoides	Prednisona, 20 mg intravenoso cada 12 h
Tratamiento de sostén	Líquidos intravenosos (según la indicación: glucosa, electrolitos, multivitamínicos) Control de la temperatura (mantas de enfriamiento, paracetamol, evitar los salicilatos) O_2 si es preciso Digital para la insuficiencia cardíaca y para enlentecer la respuesta ventricular; pentobarbital para la sedación Tratamiento del fenómeno precipitante (p. ej., infección)

De Goldman L, Ausiello D, editors: *Cecil Textbook of Medicine*, ed 22, Philadelphia, 2004, WB Saunders, p 1401.

Tratamiento definitivo

La ablación con radioyodo o la tiroidectomía están indicadas cuando el tratamiento médico no es posible por falta de cumplimiento por el paciente o por efectos secundarios graves de los FAT, cuando una prueba apropiada con tratamiento médico ha fracasado para mantener la remisión o cuando el paciente prefiere un tratamiento definitivo.

La ablación con radioyodo (^{131}I) es un tratamiento eficaz y relativamente seguro para la enfermedad de Graves en los niños. En los pacientes con una tirotoxicosis grave se debería recuperar el eutiroidismo con metimazol antes de la ablación con radioyodo para deplecionar la hormona preformada en la glándula y reducir el riesgo de brote de tirotoxicosis por la tiroiditis secundaria a radiación. Si un paciente toma algún FAT, debe ser suspendido 3-5 días antes de la administración de radioyodo para evitar que se inhiba la captación. El objetivo de la ablación con radioyodo es administrar una dosis de yodo radiactivo suficiente para asegurar la ablación completa del tejido tiroideo. Muchos centros miden la captación de radioyodo antes del tratamiento y posteriormente la utilizan para calcular la dosis de ^{131}I que permite administrar una dosis tiroidea absorbida superior a 150 $\mu\text{Ci}/\text{g}$ de tejido tiroideo (según la masa tiroidea estimada mediante exploración física o ecografía). Otra opción es administrar una dosis empírica fija de ^{131}I (en general 15 mCi). La ventaja teórica de las dosis calculadas es que definen la mínima dosis administrada que consigue el objetivo terapéutico en cada paciente. Este beneficio es más importante en los niños pequeños dado que la dosis de radiación absorbida en la médula y otros tejidos normales es inversamente proporcional al tamaño corporal. A partir de este concepto y el modelo teórico de exposición a la radiación, las guías de consenso actuales recomiendan evitar el uso de ^{131}I en niños menores de 5 años y usar dosis menores de 10 mCi en niños de 5 a 10 años. Al igual que sucede con otros tratamientos de la enfermedad de Graves, la ablación con radioyodo se asocia a una frecuencia de fracasos terapéuticos baja (5-20%). Los pacientes con un hipertiroidismo persistente de más de 6 meses de evolución tras el primer tratamiento con ^{131}I pueden recibir un nuevo ciclo de tratamiento.

La tiroidectomía es una técnica segura cuando la realiza un cirujano con experiencia. La cirugía tiroidea se lleva a cabo solo cuando el paciente ha alcanzado un estado eutiroideo tomando metimazol durante 2-3 meses. Se puede añadir al tratamiento una solución saturada de yoduro potásico (SSYP; 1-3 gotas 2-3 veces al día) durante 7-14 días antes de la cirugía para disminuir la vascularización de la glándula. Las complicaciones de la cirugía son infrecuentes en manos expertas y comprenden el hipoparatiroidismo (transitorio o permanente) y la parálisis de las cuerdas vocales. Cuando se decide realizar cirugía, debe realizarse una tiroidectomía total o casi

total, en vez de una resección subtotal menos amplia. La incidencia de recurrencia es baja y la mayoría de los pacientes se vuelven hipotiroides tras la intervención. Es fundamental derivar a los pacientes a un cirujano con amplia experiencia en tiroidectomía y una baja frecuencia personal de complicaciones.

La **oftalmopatía** de Graves suele remitir gradualmente y con independencia del hipertiroidismo, pero el control de la oftalmopatía es más fácil cuando se mantiene un eutiroidismo estable. La oftalmopatía grave puede requerir tratamiento con dosis altas de glucocorticoides, radioterapia orbitaria o cirugía orbitaria descompresiva. El tepratumumab, un anticuerpo monoclonal humano frente al receptor del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGR-1R), ha demostrado ser eficaz en adultos con oftalmopatía. El tabaquismo es un factor de riesgo para la oftalmopatía tiroidea y debe evitarse o interrumpirse para evitar la progresión de la afectación ocular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

584.2 Hipertiroidismo congénito

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La enfermedad de Graves neonatal está causada por el paso transplacentario de AcTRS a partir de madres con antecedentes de enfermedad de Graves. Estas madres pueden presentar enfermedad de Graves activa, enfermedad de Graves en remisión, o antecedentes de enfermedad de Graves tratada mediante ablación con radioyodo o tiroidectomía. Ocionalmente puede haber antecedentes maternos de tiroiditis linfocitaria crónica con hipotiroidismo. Los niveles altos de AcTRS generalmente producen un hipertiroidismo neonatal clásico, pero si la madre ha sido tratada con FAT, el inicio de los síntomas hipertiroidos puede retrasarse 3-7 días hasta que el FAT es metabolizado por el recién nacido. Si hay también AcTRB, el inicio del hipertiroidismo puede demorarse varias semanas o incluso puede desarrollarse un hipotiroidismo neonatal. El hipertiroidismo neonatal se produce en alrededor del 2% de los lactantes nacidos de madres con antecedentes de enfermedad de Graves. La taquicardia y el bocio fetales intrauterinos pueden sugerir el diagnóstico y se recomienda un control ecográfico estrecho de las madres con un hipertiroidismo no controlado, sobre todo en el tercer trimestre. Los títulos elevados de AcTRS séricos (más del triple del límite superior de la normalidad) o los antecedentes de niños previos con una disfunción tiroidea neonatal aumentan la probabilidad de enfermedad de Graves.

La enfermedad de Graves neonatal habitualmente remite de forma espontánea en 6-12 semanas, pero puede persistir durante más tiempo, en función del título y la velocidad de eliminación de los AcTRS (y de los AcTRB, si están presentes). En pocas ocasiones la enfermedad de Graves clásica neonatal puede no remitir y persistir durante varios años o más. Estos niños suelen tener antecedentes familiares de enfermedad de Graves. En estos lactantes, la transferencia de AcTRS maternos exacerba el inicio infantil de una enfermedad de Graves autónoma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos bebés nacidos con enfermedad de Graves neonatal son prematuros y presentan retraso del crecimiento intrauterino. Muchos también tienen bocio, que en algunos casos puede causar compresión traqueal si es muy grande. Otros signos y síntomas de enfermedad de Graves neonatal son bajo peso al nacer, mirada fija, edema periorbitario, retracción palpebral, hipertermia, irritabilidad, diarrea, dificultades para alimentarse, aumento de peso deficiente, taquicardia, insuficiencia cardiaca, hipertensión, hepatomegalia, esplenomegalia, colestasis, ictericia, trombocitopenia y hiperviscosidad (fig. 584.3). Los análisis de laboratorio muestran TSH sérica suprimida y niveles séricos elevados de T_4 , T_4 libre y T_3 . Los AcTRS están muy elevados al nacer y generalmente desaparecen en 3 meses. Si los síntomas y signos no se reconocen y tratan de inmediato se puede producir insuficiencia cardiaca y muerte. La craneosinostosis y el retraso del desarrollo pueden ser secuelas permanentes del hipertiroidismo.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como aparezcan síntomas para evitar complicaciones a corto y a largo plazo. El tratamiento consiste en metimazol oral (0,5-1 mg/kg/24 h administrados cada 12 horas) y en la administración intravenosa de un betabloqueante adrenérgico no selectivo, como propranolol, para reducir la hiperactividad simpática. En casos refractarios se puede añadir solución de Lugol o una solución de yoduro



Fig. 584.3 Hermanos gemelos con hipertiroidismo neonatal confirmado con pruebas de función tiroidea alteradas. El cuadro clínico incluye ausencia de tejido subcutáneo debido al estado hipermetabólico y mirada fija y ansiosa, con los ojos muy abiertos. Fueron diagnosticados de enfermedad de Graves neonatal, pero en realidad su madre no tenía enfermedad de Graves; tenían un hipertiroidismo persistente, no transitorio. A los 8 años de edad fueron tratados con radioyodo. Ahora se cree que tuvieron alguna otra forma de hipertiroidismo neonatal, como una activación constitutiva del receptor de hormona estimulante de tiroides (TSH).

potásico (1-2 gotas diarias). La primera dosis de yoduro debe administrarse al menos 1 hora después de la primera dosis de FAT para prevenir que el yoduro se utilice para la síntesis de más hormona tiroidea. Si el estado de tirotoxicosis es grave y progresiva a insuficiencia cardiaca, pueden estar indicados la sueroterapia, los corticoides y la digitalización. Cuando los niveles de hormonas tiroideas séricas comienzan a disminuir, la dosis de las medicaciones antitiroideas debe reducirse de forma gradual para mantener al lactante eutiroideo. En ocasiones puede ser necesario un método de bloqueo y sustitución, con FAT y hormona tiroidea simultáneos, para asegurar el eutiroidismo.

La mayoría de los casos de enfermedad de Graves neonatal remiten a los 3 meses de edad, pero en ocasiones, el hipertiroidismo neonatal persiste hasta la infancia. Tipicamente existen antecedentes familiares de hipertiroidismo. El hipertiroidismo neonatal, sin pruebas de enfermedad autoinmunitaria en el lactante o en la madre, puede deberse a una mutación en el gen del TSHR que produce una activación constitutiva del receptor. Esto puede trasmitirse de forma autosómica dominante o aparecer de forma esporádica. El hipotiroidismo neonatal ha sido también descrito en pacientes con síndrome de McCune-Albright, como resultado de una mutación activadora de la subunidad α estimuladora de la proteína G. En estas circunstancias el hipertiroidismo recidiva cuando se retiran los fármacos antitiroideos y estos niños deben ser eventualmente tratados con yodo radiactivo o con cirugía.

PRONÓSTICO

La maduración ósea avanzada, la microcefalia y el trastorno cognitivo se producen cuando se retrasa el tratamiento. El desarrollo intelectual es normal en la mayoría de los lactantes tratados con enfermedad de Graves neonatal, aunque algunos manifiestan problemas neurocognitivos debidos al hipertiroidismo intrauterino. En algunos lactantes, el hipertiroidismo intrauterino parece suprimir el mecanismo de retroalimentación hipotalámico-hipófiso-tiroideo, y desarrollan un hipotiroidismo central permanente o transitorio que requiere tratamiento con hormona tiroidea. El desarrollo neurocognitivo debe ser vigilado durante toda la infancia.

Resistencia a las hormonas tiroideas

Este trastorno *autosómico dominante* se debe a mutaciones en el gen **THRB**. Este receptor media la autorregulación normal de la hormona tiroidea en el hipotálamo y la hipófisis, y por ello los pacientes presentan niveles séricos elevados de T_4 y T_3 , a pesar de que los niveles séricos de TSH son inapropiadamente normales o elevados. Casi siempre hay bocio, pero los síntomas de la disfunción tiroidea varían mucho de unos individuos a otros. Puede haber manifestaciones clínicas de hipotiroidismo, como retraso del

desarrollo, retraso del crecimiento y maduración esquelética retrasada, así como ciertas manifestaciones clínicas de hipertiroidismo, como la taquicardia y la hiperreflexia. Los niños afectados también sufren más dificultades de aprendizaje y TDAH. Los síntomas clínicos, el bocio y los niveles elevados de hormona tiroidea pueden confundirse con una enfermedad de Graves, pero la resistencia a la hormona tiroidea (RHT) se confirma por la presencia de niveles de TSH normales o elevados (no suprimidos). Este trastorno debe diferenciarse de los tumores hipofisarios secretores de TSH, que no son familiares y que presentan niveles séricos elevados de la subunidad α de TSH. Los niveles elevados de T_4 en el cribado neonatal deberían hacer sospechar la posibilidad de RHT.

Se han identificado más de 100 mutaciones distintas del gen **THRB** en pacientes con RHT, con una escasa correlación entre genotipo y fenotipo, incluso entre los miembros afectados de la misma familia. Casi todas las mutaciones tienen un efecto negativo dominante en el que el receptor mutante interfiere con la actividad normal del receptor, lo que conduce a la enfermedad incluso en heterocigotos. Los individuos portadores de dos alelos mutantes se ven gravemente afectados. Se ha informado de una forma *autosómica recesiva* muy rara de este trastorno en individuos homocigotos para una delección del gen **THRB**.

Por lo general, no se requiere tratamiento a menos que haya crecimiento y retraso esquelético. Diversos tratamientos han tenido éxito en algunos pacientes, como levotiroxina y ácido triyodotiroacético. Los síntomas de hipertiroidismo pueden tratarse con bloqueantes β , pero los FAT o la ablación con yodo radiactivo no se suelen emplear porque aumentan los niveles de TSH y el tamaño del bocio.

Aunque la RHT debida a mutaciones del gen **THRB** se conoce desde hace décadas, hasta hace poco no se habían hallado pacientes con mutaciones en el gen **THRA**. Estas mutaciones también son dominantes negativas y causan enfermedad en portadores heterocigotos. Los síntomas clínicos son similares a los del hipotiroidismo primario no tratado, con displasia esquelética con baja estatura y macrocefalia, retraso del desarrollo, estreñimiento, bradicardia y anemia macrocítica. Las pruebas de función tiroidea en suero muestran alteraciones sutiles, con T_4 baja o normal-baja, T_3 alta o normal-alta (con cociente T_3/T_4 elevado) y TSH normal, así como el hallazgo característico de una T_3 inversa muy baja. No se ha determinado claramente el tratamiento de este trastorno.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 585 Carcinoma de tiroides

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma de tiroides es infrecuente en la infancia, con una incidencia anual en los niños menores de 15 años de alrededor de 4-5 casos/100.000. La incidencia de cáncer de tiroides infantil aumenta con la edad y alcanza su pico máximo en la adolescencia. Afecta con mayor frecuencia a las niñas que a los niños. En comparación con los adultos, los carcinomas de tiroides en la infancia se caracterizan por una frecuencia muy superior de metástasis y recidivas. A pesar de que a menudo ya es metastásico al ser diagnosticado, el cáncer de tiroides en niños suele tener un curso indolente y, si el tratamiento es adecuado, la mayor parte de los pacientes evolucionarán bien.

PATOGENIA

En todas las edades, la inmensa mayoría de los carcinomas diferenciados de tiroides son de origen folicular y en Norteamérica, el **carcinoma papilar** (85-90%) representa el tipo más frecuente. Aunque los rasgos histológicos son parecidos, los carcinomas de tiroides de la infancia son distintos desde una perspectiva genética a los equivalentes adultos. Aunque alrededor del 70% de los adultos con un carcinoma papilar de tiroides tienen mutaciones

somáticas patógenas en *BRAF* o *RAS*, estas mutaciones son poco frecuentes en los niños con carcinoma papilar de tiroides. Por el contrario, las translocaciones *RET-PTC*, que producen proteínas quiméricas que contienen los dominios tirosina cinasa de *RET* fusionados con las secuencias reguladoras de los genes de expresión ubicua, como *H1* y *ELE1*, son frecuentes en los carcinomas de tiroides infantiles. Después del carcinoma papilar de tiroides, el carcinoma folicular (10%) es el siguiente tipo más frecuente de cáncer tiroideo infantil. El **carcinoma medular** (2%) y el carcinoma anaplásico de tiroides son relativamente infrecuentes. Es interesante recordar que solo los carcinomas de tiroides de origen folicular (carcinomas papilares y foliculares) responden al tratamiento adyuvante con ^{131}I y la supresión de la tirotropina (TSH).

Hasta un 10% de los carcinomas tiroideos de origen folicular son familiares y se heredan de forma autosómica dominante. Los **síndromes familiares** asociados a un aumento del riesgo de neoplasia tiroidea son los síndromes de tumores hamartomatosos asociados a *PTEN* (síndromes de Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba y Proteus), caracterizados por macrocefalia, lesiones mucocutáneas (fibromas) y cáncer de mama, y tumores endometriales, y la poliposis adenomatosa familiar (mutación del gen *APC*). Las mutaciones en línea germinal del gen *DICER-1* son otra causa de neoplasia tiroidea pediátrica. La valoración de un niño con un nódulo tiroideo debería incluir una anamnesis médica y familiar para valorar las características de estos síndromes.

La glándula tiroideas de los niños es muy sensible a la exposición a la radiación externa, sobre todo a edades muy tempranas. Probablemente no existe una dosis mínima umbral; sin embargo, 1 Gy de exposición a radiación produce un riesgo relativo 7,7 veces mayor de cáncer de tiroides. En las últimas décadas, alrededor del 80% de los niños con cáncer de tiroides había recibido inapropiadamente radioterapia en el cuello y áreas adyacentes durante la lactancia para tratar enfermedades benignas como timo agrandado, amígdalas y adenoides hipertróficas, hemangiomas, nevus, dermatitis, tiña de la cabeza y adenitis cervical. Desde que no se emplea la radioterapia para entidades benignas, esta causa de cáncer tiroideo ha desaparecido. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo de los niños que han recibido radioterapia de forma apropiada en áreas del cuello por enfermedades neoplásicas ha hecho que actualmente esta causa de cáncer y nódulos tiroideos tenga una prevalencia creciente. Las dosis de radiación elevadas, la menor edad en el momento del tratamiento y el sexo femenino son factores que aumentan el riesgo de desarrollo de cáncer de tiroides. El riesgo relativo de cáncer de tiroides es máximo tras dosis de radicación de 5-30 Gy, por encima de las cuales el exceso de riesgo se reduce, pero no desaparece. Los datos de riesgo de cáncer a largo plazo son escasos, pero el 15-50% de los niños que han recibido radioterapia y quimioterapia por enfermedad de Hodgkin, leucemia, trasplante de médula ósea, tumores cerebrales y otras neoplasias malignas de la cabeza y el cuello tienen elevados los niveles de TSH en el primer año de tratamiento, y el 5-20% desarrolla un hipotiroidismo durante los siguientes 5-7 años. La mayoría de los grupos grandes de niños tratados tiene un 10-30% de incidencia de nódulos tiroideos benignos y un aumento de incidencia de cáncer de tiroides. Este último comienza a aumentar su incidencia a los 3-5 años tras la radioterapia y alcanza un pico a los 15-25 años. Se desconoce si existe un periodo tras el cual no se desarrollan más tumores. La administración de ^{131}I con objetivos diagnósticos o terapéuticos no parece aumentar el riesgo de cáncer de tiroides.

El cáncer tiroideo se ha descrito en niños con bocio congénito o tejido tiroideo ectópico. En estos pacientes, y en los niños con tiroiditis autoinmune e hipotiroidismo, la estimulación crónica con TSH podría desempeñar un papel patogénico. No está claro si la evolución del carcinoma de tiroides es distinta en estos pacientes respecto a la población general. Desde un punto de vista práctico, en los nódulos que se detectan en presencia de estos trastornos se debería realizar una valoración exhaustiva de los riesgos de cáncer, igual que en otros niños.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cáncer de tiroides suele descubrirse habitualmente al *palparse un nódulo* indoloro en la parte anterior del cuello. Un crecimiento rápido y un nódulo grande, firme y fijado a los tejidos adyacentes, la afonía, disfagia o las adenopatías cervicales deben hacer sospechar más un cáncer tiroideo. Las metástasis ganglionares cervicales son frecuentes, motivo por el que cualquier adenopatía cervical no explicada requiere una exploración de la glándula tiroideas.

Los pulmones son el lugar más frecuente de metástasis a distancia. Puede no haber manifestaciones clínicas atribuibles a metástasis pulmonares, y las pruebas de función pulmonar pueden ser normales incluso

en pacientes con metástasis macroscópicas francas. En la radiología aparecen infiltraciones miliares difusas o nodulares, típicamente más importantes en las bases posteriores. Las metástasis pueden ser confundidas con tuberculosis, histoplasmosis o sarcoidosis. Otras localizaciones de metástasis son el mediastino, la axila, los huesos largos, el cráneo y el cerebro. Casi todos los niños con cáncer de tiroides son eutiroideos, pero en pocas ocasiones el carcinoma es funcional y produce síntomas de hipertiroidismo.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes suelen tener una masa cervical y prácticamente todos tienen un nódulo tiroideo de tamaño significativo en la ecografía. Aunque existen varios rasgos radiológicos que se asocian de forma significativa al riesgo de cáncer tiroideo, ninguno tiene suficiente valor predictivo negativo para eliminar la necesidad de diagnóstico histológico. Dado que el carcinoma papilar de tiroides se caracteriza por alteraciones nucleares bien definidas en la citología, la punción-aspiración con aguja fina es el método más adecuado para evaluar a los niños con nódulos. En la mayoría de los casos es necesario una intervención de biopsia para confirmar el diagnóstico de carcinoma de tiroides y determinar la extensión de la enfermedad.

TRATAMIENTO

El tratamiento principal del carcinoma de tiroides es la extirpación quirúrgica. Dado que es frecuente la diseminación intratiroidea del carcinoma papilar de tiroides, se suele optar por una tiroidectomía subtotal. Antes de la cirugía, se debería realizar una ecografía cervical para el estudio de los ganglios con alteraciones ecográficas. Los ganglios sospechosos pueden biopsiarse antes de la cirugía para determinar la extensión e idoneidad de la resección inicial de los ganglios. Dependiendo de la situación clínica, se podría recomendar el tratamiento conjunto con supresión de TSH (administración de dosis de levotiroxina para reducir la TSH sérica y privar a las células del carcinoma de tiroides residuales de este factor de crecimiento) y tratamiento con ^{131}I (para ablacionar los restos de tiroides normales y/o tratar el carcinoma de tiroides residual).

PRONÓSTICO

Aunque en la población pediátrica son más frecuentes las metástasis a distancia, la mayor parte de los niños con un carcinoma de tiroides evolucionan muy bien. Se debería informar a los familiares de que la respuesta al ^{131}I es lenta y que pueden ser necesarios tratamientos repetidos y años de asistencia para eliminar la enfermedad. En muchos casos que no se consigue una curación completa se puede mantener una situación de bienestar con una carga de cáncer estable o lentamente progresiva. En los infrecuentes niños con cánceres agresivos que progresan a pesar de la optimización de los tratamientos convencionales, se dispone de nuevas opciones terapéuticas, como los inhibidores de tirosina cinasa oral. Deben existir soportes psicosociales, incluido el acceso al trabajo social y otros profesionales de salud mental.

El cáncer de tiroides puede recidivar años o década después de la presentación inicial. Por este motivo, los niños con un cáncer de tiroides requieren una monitorización durante toda la vida para descartar la progresión de la enfermedad. En la mayor parte de los pacientes, la tiroglobulina sérica es un marcador específico y sensible de cáncer. Sin embargo, en pacientes con anticuerpos circulantes frente a tiroglobulina, como sucede en los que sufren tiroiditis de Hashimoto, las concentraciones de tiroglobulina pueden ser difíciles de interpretar con precisión. Por eso, siempre se deberían medir los autoanticuerpos frente a la tiroglobulina siempre que se mida la tiroglobulina sérica para confirmar la fiabilidad de esta última. Dado que la mayor parte de las recaídas de los cánceres de tiroides son locales, el seguimiento debería incluir también ecografías cervicales seriadas. Los pacientes con un elevado riesgo de recidivas o que tienen metástasis a distancia se podrían beneficiar de estudios radiológicos adicionales y de la realización de pruebas de vigilancia más extensas durante la estimulación con TSH.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

El carcinoma medular de tiroides (CMT) surge de las células parafoliculares (células C) del tiroides y representa aproximadamente el 2% de las neoplasias tiroideas en los niños. La mayoría de los casos de CMT son esporádicos, pero aproximadamente el 25% son hereditarios y forman parte de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2; v. cap. 587). Las mutaciones activadoras del protooncogén *RET* son responsables de la mayoría de los casos de CMT. Estas mutaciones afectan a la línea germinal de los pacientes

con MEN2, pero las mutaciones somáticas de *RET* pueden estar presentes en algunos casos esporádicos de CMT.

La presentación más común del CMT esporádico es un nódulo tiroideo asintomático y palpable. Los tumores esporádicos generalmente son unicéntricos, pero en la forma familiar pueden ser multicéntricos. El CMT se inicia por una hiperplasia de las células parafoliculares (*hiperplasia de células C*), que a menudo está presente en las glándulas tiroideas extirpadas profilácticamente de pacientes con MEN2. El diagnóstico de CMT también puede hacerse por citología mediante aspiración con aguja fina (AAF) de un nódulo tiroideo. Debido a que las células C producen calcitonina, una alta concentración de calcitonina en una muestra de AAF o en el suero de un paciente puede ser útil para confirmar el diagnóstico de CMT. Cuando se diagnostica un CMT está indicado realizar pruebas genéticas para detectar mutaciones de *RET* en la línea germinal y, en caso de detectarse deben realizarse pruebas de cribado de feocromocitoma e hipoperatiroidismo antes de la anestesia para la tiroidectomía.

El tratamiento más importante del CMT es la resección quirúrgica. La evaluación preoperatoria debe incluir una ecografía del cuello para buscar posibles metástasis en los ganglios linfáticos. También deben determinarse antes de la cirugía los niveles séricos basales de calcitonina y antígeno carcinoembrionario (CEA); los niveles elevados indican una mayor probabilidad de enfermedad metastásica. El tratamiento quirúrgico consiste en la tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar de cualquier compartimento de ganglios linfáticos afectado. La resección completa suele ser curativa, pero esto puede ser difícil de lograr en pacientes con enfermedad metastásica. La vigilancia con ecografía cervical y niveles séricos de calcitonina y CEA permite evaluar si existe enfermedad residual y su progresión. Otros tratamientos empleados en casos avanzados o metastásicos son la radioterapia externa, la ablación por radiofrecuencia y los inhibidores de la tirosina cinasa, como vandetanib o cabozantinib.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

585.1 Nódulos tiroideos

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

La frecuencia de los nódulos tiroideos aumenta con la edad. Aunque ecográficamente se detectan nódulos en el 19-67% de los adultos seleccionados al azar, la frecuencia estimada de nódulos en los niños es solo del 0,05-2%. Aunque las primeras series pediátricas señalaban tasas extremadamente altas de cáncer en los nódulos tiroideos (hasta del 70%), estudios más recientes en niños han encontrado una menor prevalencia de cáncer (alrededor del 20-26%), más cercana a la prevalencia del 5-15% observada en adultos. *Por tanto, cuando se descubre un nódulo tiroideo en un niño, se debe informar a los padres de que la mayoría de los nódulos son benignos.*

Otros trastornos benignos que pueden manifestarse por una masa tiroidea solitaria son los nódulos adenomatosos o coloides benignos, así como diversos quistes congénitos (tabla 585.1). Una masa tiroidea de aparición repentina o que crece con rapidez puede deberse a una hemorragia dentro de un quiste o adenoma benigno.

La evaluación de un niño con un nódulo tiroideo debe comenzar por la determinación de la TSH sérica. Si la TSH sérica está suprimida, se debe realizar una gammagrafía tiroidea (preferiblemente con ^{123}I o ^{99m}Tc -pertechnetato) para comprobar si se trata de un nódulo tiroideo hiperfuncionante, que generalmente no es maligno. En los demás casos se debe proceder directamente a la ecografía y, si se documenta uno o más nódulos de tamaño significativo, se debe realizar una biopsia por AAF ecodirigida (fig. 585.1). La citología por AAF puede interpretarse como benigna, positiva para cáncer de tiroides papilar, indeterminada o no diagnóstica. Cuando una biopsia inicial no es diagnóstica, a menudo se puede obtener una muestra adecuada repitiendo la aspiración. Existen múltiples sistemas de clasificación, aunque la mayoría de los centros norteamericanos siguen el Sistema Bethesda para la interpretación de la citología tiroidea. El valor predictivo de la AAF tiroidea varía de unos centros a otros. En la mayoría de los centros de alto volumen,

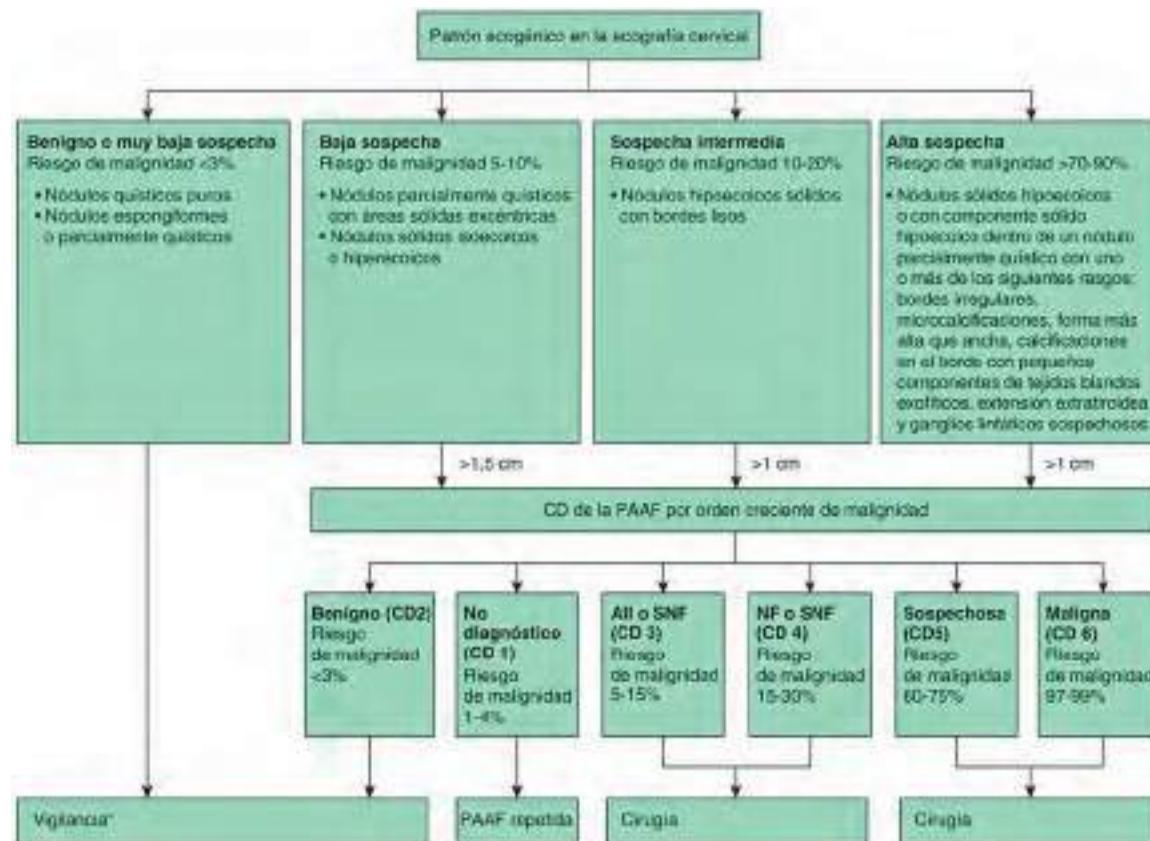


Tabla 585.1**Clasificación etiológica de los nódulos tiroideos solitarios**

Folículo linfoide, como parte de una tiroiditis linfocitaria crónica
Alteraciones del desarrollo tiroideo
Quiste del conducto tirogoso intratiroideo
Timo ectópico intratiroideo
Absceso tiroideo (tiroiditis aguda supurada)
Quiste simple
Neoplasias
Benignas
Nódulo coloide (adenomatoso)
Adenoma folicular
Adenoma (tóxico) hiperfuncionante
Linfohemangioma
Malignas
Cárcinoma papilar
Cárcinoma folicular
Cárcinoma anaplásico
Cárcinoma medular
No tiroideas
Linfoma
Teratoma

la categoría de «positivo para cáncer de tiroides papilar» determina una probabilidad >98% de cáncer y, por ello, está indicada la tiroidectomía casi total. En niños con nódulos unilaterales de citología indeterminada se suele practicar una lobectomía; a continuación se completa la tiroidectomía si la anatomía patológica de la lobectomía muestra un cáncer significativo. A los pacientes con nódulos citológicamente benignos se les puede ofrecer vigilancia con pruebas de imagen periódicas del cuello.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 586**Síndromes poliglandulares autoinmunes**

*Christina M. Astley, Jessica R. Smith
y Ari J. Wassner*

Se produce un **síndrome poliglandular autoinmune (SPA)** cuando la autoinmunidad se dirige contra múltiples glándulas y/o órganos, a veces asociada con inmunodeficiencia. Las glándulas endocrinas y otros órganos afectados a menudo por los SPA poseen autoantígenos específicos que aumentan la susceptibilidad de estos tejidos a ser lesiones por una respuesta inmunitaria descontrolada. La mayoría de las endocrinopatías autoinmunes se deben a inmunidad celular mediada por linfocitos T autorreactivos. Aunque hay anticuerpos frente a uno o más autoantígenos que se asocian a determinadas endocrinopatías autoinmunes, en la mayoría de los casos estos anticuerpos no son directamente patogénicos, sino más bien marcadores de una desregulación inmunitaria. Una excepción destacada es la enfermedad de Graves, que es causada por anticuerpos que activan directamente el receptor de la hormona tirotrópica (TSHR).

Los SPA producidos por trastornos monogénicos que alteran la regulación de la función inmunitaria (entre ellos el SPA tipo 1 [SPA-1]) provocan trastornos hereditarios en aspectos clave de la tolerancia inmune (**tabla 586.1**). Los SPA asociados a trastornos poligénicos (SPA tipo 2 [SPA-2]) y a algunas anomalías cromosómicas (p. ej., trisomía 21) también producen una respuesta autoinmunitaria aberrante que afecta a múltiples órganos. Por último, factores no genéticos (p. ej., inhibidores del punto de control inmunitario para tratar el cáncer) también pueden causar un trastorno poliglandular autoinmune. Aunque los SPA son poco frecuentes, pueden provocar una morbilidad significativa de por vida, sobre todo si el síndrome no se identifica pronto y no se maneja adecuadamente. Pueden transcurrir una o dos décadas

entre las presentaciones de la primera endocrinopatía y las posteriores. La presencia de hipoparatiroidismo primario, insuficiencia suprarrenal primaria, diabetes mellitus de tipo 1 neonatal, candidiasis mucocutánea crónica o antecedentes familiares debe hacer sospechar un SPA.

SÍNDROMES POLIGLANDULARES AUTOINMUNES MONOGÉNICOS

El número de defectos monogénicos de los mecanismos reguladores inmunitarios que se reconocen como causa de SPA ha crecido sustancialmente en la última década (v. **tabla 586.1**). Los SPA monogénicos mejor caracterizados se deben a mutaciones que afectan principalmente a la tolerancia inmune central (SPA-1) o al desarrollo de los linfocitos T reguladores (síndrome de inmunodesregulación, poliendoocrinopatía y enteropatía ligada al X, o IPEX). Otros SPA monogénicos (los llamados trastornos similares a IPEX) se deben a alteraciones de la supresión o la señalización por los linfocitos T reguladores.

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 1

El SPA-1 es el síndrome de poliendoocrinopatía monogénica arquetípico y es causado por mutaciones de pérdida de función en el gen regulador autoinmune (*AIRE*) del cromosoma 21q22.3. El gen *AIRE* juega un papel fundamental en la presentación de autoantígenos a los linfocitos T durante su desarrollo en el timo, lo que normalmente conduce a la tolerancia inmune central, al inducir la apoptosis de los linfocitos T específicos para estos autoantígenos (selección negativa). El gen *AIRE* también juega un papel en el desarrollo de los linfocitos T reguladores (v. cap. 149). Por tanto, los pacientes con SPA-1 desarrollan linfocitos T autorreactivos y autoanticuerpos dirigidos contra múltiples tejidos. El SPA-1 es un trastorno poco frecuente, pero es más común en ciertas poblaciones fundadoras, como judíos iraníes, sardos, finlandeses y noruegos, con una prevalencia reportada que varía de 1 en 9.000 a 1 en 90.000. Se hereda siguiendo un patrón autosómico recesivo, aunque se han descrito casos esporádicos y autosómicos dominantes. El SPA-1 también se conoce con el nombre clínicamente descriptivo de **poliendoocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED, por sus siglas en inglés)**.

El SPA-1 se define por la presencia de al menos dos de las tres características clínicas principales (tríada de Whitaker): candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo primario e insuficiencia suprarrenal primaria. Estas tres condiciones tienden a surgir de forma progresiva: la candidiasis, antes de los 5 años de edad; el hipoparatiroidismo, alrededor de los 10 años; y la insuficiencia suprarrenal, alrededor de los 15 años; pero el orden preciso y la edad de inicio de cada componente son muy variables. La mayoría de los pacientes desarrollan manifestaciones autoinmunes adicionales con el tiempo; antes de los 20 años suelen aparecer trastornos cutáneos y gastrointestinales, y a partir de la segunda década, otros trastornos endocrinos (v. **tabla 586.1**). El sexo, los antecedentes familiares y las mutaciones específicas del gen *AIRE* pueden correlacionarse con un mayor riesgo de ciertas manifestaciones.

Casi todas las glándulas endocrinas pueden verse afectadas por la desregulación inmune del SPA-1. Las glándulas afectadas con mayor frecuencia son las paratiroides y las suprarrenales (en torno al 80% cada una), siendo menos frecuente la afectación gonadal (insuficiencia ovárica en el 70% de las mujeres; insuficiencia testicular en el 30% de los hombres), tiroidea (20%), de las células beta pancreáticas (10%) y de la hipofisis (menos del 5%). La autoinmunidad no endocrina afecta a una amplia gama de tejidos y puede aparecer antes de que se detecte clínicamente la primera endocrinopatía. Los tejidos afectados más a menudo son los dientes y las uñas, con presencia de distrofia ectodérmica en la mayoría de los pacientes (80%). Otros tejidos afectados son el tracto gastrointestinal (con malabsorción, hepatitis autoinmune y anemia perniciosa en el 15% de los casos, cada una), la piel (vitíligo en el 15%) y el folículo piloso (alopecia en el 25%). Los pacientes con SPA-1 presentan un mayor riesgo de infecciones, posiblemente debido a una combinación de anticuerpos frente a citocinas, disfunción esplénica y pérdida de integridad intestinal. La candidiasis mucocutánea es muy común (70-100%) y puede provocar cáncer de esófago si no se detecta y trata. El cáncer de esófago, la hepatitis autoinmune, la crisis suprarrenal y la hipocalcemia grave son causas importantes de mortalidad en pacientes con SPA-1.

El diagnóstico de SPA-1 generalmente es clínico. Los pacientes con SPA-1 deben ser sometidos periódicamente a pruebas de detección de nuevas manifestaciones autoinmunes. La importancia de este cribado se pone claramente de manifiesto en descripciones de muertes inexplicadas en pacientes con SPA-1 o en sus hermanos, presumiblemente por trastornos autoinmunes no diagnosticados (como insuficiencia suprarrenal). En los pacientes con

Tabla 586.1 | Síndromes poliglandulares autoinmunes

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE		SPA MONOGÉNICOS						
EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA	SPA-1	IPEx	CTLA4	LRBA	ITCH	STAT1	STAT5B	CD25
Incidencia	<1:100.000	Raro	Raro	Raro	Raro	Raro	Raro	Raro
Inicio	Infancia	Infancia	Infancia	Infancia	Infancia	Infancia	Infancia	Infancia
Cociente masculino/femenino	1 : 1	Solo varones						
Herencia	Autosómica recesiva (mayoría)	Ligada al X	Autosómica dominante CLTA4	Autosómica recesiva LRBA	Autosómica recesiva STAT1	Autosómica dominante STAT1	Autosómica recesiva STAT5b	Autosómica recesiva CD25
Anomalía genética	AIRE	FoxP3	Supresión de Treg	Supresión de Treg	Supresión de Treg	Supresión de Treg	Supresión de Treg	Supresión de Treg
Mecanismo de enfermedad	Tolerancia central	Desarrollo de Treg						
MANIFESTACIONES CLÍNICAS								
Fenotipo clásico	Candidiasis	Enteropatía	Enteropatía	Enteropatía	Rasgos dismórficos	Candidiasis	Enteropatía	Enteropatía
	Hipoparatiroidismo	Diabetes tipo 1	Citopenia	Enfermedad de las vías respiratorias	Retraso del desarrollo mental	Infecciones recurrentes	Enfermedad de las vías respiratorias	Diabetes mellitus tipo 1
	Enfermedad de Addison	Dermatitis eczematosa	Agregados linfocíticos	Organomegalia	Organomegalia	Autoinmunidad múltiples	Infecciones recurrentes	Infecciones recurrentes
			Hipogammaglobulinemia	Hipogamma-globulinemia	Infiltrados autoinmunes	Aneurisma cerebral	Déficit de crecimiento	Déficit de crecimiento
Endocrinopatías								
Insuficiencia suprarrenal	60-90%	Frecuentes	15%	10%	40%	Rara	20%	20%
Tiroideas	10-40%	Frecuentes	Rara	5%	10%	5%	5%	5%
Diabetes mellitus tipo 1	5-20%							
Hipoparatiroidismo	80-90%							
Insuficiencia gonadal	5-60%							
Hipofisitis	Rara							
Disfunción hipotalámica								
Hiperprolactinemia								
Eje GH, esquelético								
Enfermedades no endocrinas								
Desregulación inmunitaria								
Candidiasis	75-100%	Rara	Bacterianas (raro)					
Otras infecciones	Anesplenia (10-20%)							
Gastrointestinales								
Malabsorción, enteropatía	10-20%	Frecuente		Respiratorias frecuentes				
Autoinmunidad GI	10-15%							
Hepatitis autoinmune	10-15%	Rara						
Cutáneas/reumatológicas								
Vitílico	5-15%	Frecuente						
Eczema, alergias	25%							
Alopecia	75%							
Displasia ectodérmica								
Artritis								
Otras	Queratoconjuntivitis (5-20%)	Rara	15%	Citopenia (60%)	Citopenia (70%)	Citopenia (80%)	Citopenia (5%)	Citopenia (20%)
	Fiebre periódica (15%)			Neumopatía (60%)	Neumopatía (70%)	Neumopatía grave (raro)	Neumopatía (5%)	Citopenia (5%)
				Nefritis (raro)	Miastenia grave (raro)			Citopenia (frecuente)

CMV citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; EI, enfermedad inflamatoria intestinal; GH, hormona del crecimiento; GI, gastrointestinal; VZV, virus varicela zoster. Modificada de Nambam B, Winter WE, Schatz DA: IgG4-antibodies in autoimmune polyglandular disease and IgG4-related endocrinopathies: pathophysiology and clinical characteristics. *Curr Opin Pediatr* 26:493-499, 2014, Table 1, p 494, y Verbsky JW, Chatila TA: Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases. *Curr Opin Pediatr* 25:708-715, 2013, Table 1, p 709.

Tabla 586.2 Autoanticuerpos presentes en los síndromes poliglandulares autoinmunes y en endocrinopatías autoinmunes aisladas

TEJIDO O GLÁNDULA	AUTOANTÍGENO	MANIFESTACIÓN DE LA ENFERMEDAD	NOTA
ENDOCRINOPATÍAS AUTOINMUNES			
Suprarrenal	CYP21A2, CYP11A1, CYP17A1	Insuficiencia suprarrenal primaria	De los autoanticuerpos suprarrenales, CYP21A2 es el que se asocia más fuertemente con la insuficiencia suprarrenal. Mayor riesgo de progresión a insuficiencia suprarrenal en niños con autoanticuerpos suprarrenales positivos (más del 80%) en comparación con los adultos (cerca del 20%). Autoanticuerpos suprarrenales detectados en el 50% de hipoparatiroidismos pediátricos y 1% de diabetes mellitus tipo 1 pediátricas
Tiroides	TPO, Tg	Tiroiditis de Hashimoto (hipotiroidismo)	Frecuentemente positivos sin tiroidopatía clínica
	TSHR	Enfermedad de Graves (hipertiroidismo)	Únicos autoanticuerpos endocrinos que causan directamente una endocrinopatía autoinmune
Células beta pancreáticas	IA-2, GAD65, insulina, ZnT8	Diabetes mellitus de tipo 1	El riesgo de diabetes mellitus tipo 1 aumenta con el nivel de autoanticuerpos positivos; los anticuerpos IA-2, pero no los GAD65, se asocian al tiempo hasta el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en el SPA-1
Paratiroides	NALP5, CaSR	Hipoparatiroidismo	Anticuerpos NALP5 presentes solo en el hipoparatiroidismo del SPA-1
Gónadas	CYP11A1, CYP17A1, NALP5, y TSGA10	Insuficiencia gonadal	Los anticuerpos CYP11A1 se asocian a insuficiencia gonadal SPA-1
Hipófisis	TDRD6	Hipofisitis	Poco predictivo de afectación hipofisaria clínica
ENFERMEDAD NO ENDOCRINA			
Citocinas	IFN- ω , IFN- α , IL-22, IL-17F	SPA-1	Los anticuerpos IFN- ω tienen sensibilidad del 100% y especificidad del 99% para el SPA-1; los anticuerpos IL-22 se asocian con el tiempo hasta el diagnóstico de candidiasis en el SPA-1
Gástricos	IF, H+/K+ ATPasa	Anemia perniciosa, gastritis autoinmune	Los anticuerpos contra el IF se asocian con el tiempo hasta el déficit de B12 en el SPA-1
Intestino delgado	TTG, gliadina	Enfermedad celíaca	
Gastrointestinales	TPH, GAD65	Disfunción intestinal	Autoanticuerpos TPH se asocian con el tiempo hasta la disfunción intestinal en el SPA-1. Ambos autoanticuerpos se asocian con el diagnóstico de disfunción intestinal en el SPA-1
Hígado	CYP1A2, TPH, AADC	Hepatitis autoinmune	Los autoanticuerpos TPH se asocian con el diagnóstico de hepatitis autoinmune en el SPA-1
Melanocitos cutáneos	Tirosinasa, SOX9, SOX10, AADC	Vitílico	
Folículo piloso	Tirosina hidroxilasa	Alopecia	
Pulmón	KCNRG, BPIFB1	Neumopatía intersticial	Ambos autoanticuerpos están presentes en el 90-100% de los pacientes con SPA-1 con neumopatía intersticial, y se asocian con el tiempo hasta el diagnóstico

AADC, decarboxilasa de aminoácidos L-amino aromáticos; BPIFB1, proteína B1 con pliegue bactericida/incrementador de la permeabilidad; CaSR, receptor sensor de calcio; CYP11A1, enzima de escisión de la cadena lateral; CYP17A1, 17- α -hidroxilasa; CYP1A2, citocromo P450 1A2; CYP21A2, 21-hidroxilasa; GAD65, decarboxilasa del ácido glutámico; IA-2, antígeno de los islotes-2; IF, factor intrínseco; IFN, interferón; IL, interleucina; KCNRG, proteína reguladora de los canales de potasio; NALP5, proteína rica en leucina NACHT 5; TDRD6, proteína con dominio tudor 6; Tg, tiroglobulina; TPH, hidroxilasa del triptófano; TPO, peroxidasa tiroidea; TTS, transglutaminasa tisular; ZnT8, transportador de zinc 8.

SPA-1 se pueden detectar múltiples autoanticuerpos (tabla 586.2). Aunque algunos de estos también están presentes en endocrinopatías autoinmunes de un solo órgano (p. ej., autoanticuerpos anti 21-hidroxilasa en el caso de la insuficiencia suprarrenal), otros anticuerpos son exclusivos de SPA-1. Además, la utilidad clínica de la detección de autoanticuerpos específicos de órganos para predecir cuándo va a fallar cada glándula en un SPA-1 ha resultado variable. Por ello, son fundamentales la sospecha clínica, las pruebas de laboratorio y la educación sobre los síntomas de las posibles endocrinopatías y de otras enfermedades autoinmunes, independientemente de la presencia o no de autoanticuerpos.

Hay tres autoanticuerpos que con el tiempo es posible que demuestren su valor diagnóstico en el SPA-1, aunque todavía no están en uso clínico. Los autoanticuerpos contra NALP5 se asocian con hipoparatiroidismo en los pacientes con SPA-1, pero no en el hipoparatiroidismo autoinmune o idiopático aislado. Por tanto, los pacientes con hipoparatiroidismo y anticuerpos NALP5 deben ser evaluados más a fondo por un posible SPA-1. Los autoanticuerpos contra las citocinas Th17 (especialmente la interleucina-22 y la interleucina-17F) se asocian a la candidiasis del SPA-1 y podrían desempeñar un papel patogénico en esta. Los autoanticuerpos contra los interferones (particularmente el interferón- ω y el interferón- α) están presentes en casi todos los pacientes con SPA-1 clínico y presentan una alta especificidad diagnóstica, lo que los convierte en una prueba diagnóstica

óptima para el propio SPA-1. En la actualidad, el diagnóstico se puede confirmar secuenciando el gen *AIRE*, lo que está indicado en cualquier paciente con manifestaciones clásicas, o con un cuadro clínico incompleto que requiera más pruebas. En la mayoría de los pacientes con SPA-1 clínico se encuentran mutaciones del gen *AIRE* en las pruebas genéticas. El conocimiento de la mutación causal facilita el asesoramiento genético y la realización de pruebas a los miembros de la familia.

El tratamiento de las distintas endocrinopatías, de las otras enfermedades autoinmunes y de las infecciones asociadas se tratan por separado en los capítulos correspondientes. La inmunosupresión para combatir la desregulación inmune causante del SPA-1 es problemática debido a la coexistencia de candidiasis e inmunodeficiencia, pero se ha utilizado en pacientes seleccionados con determinadas manifestaciones autoinmunes.

DESREGULACIÓN INMUNE-POLIENDOCRINOPATÍA-ENTEROPATÍA LIGADA AL X

El síndrome IPEX es causado por mutaciones de pérdida de función en el gen *FOXP3*, localizado en el cromosoma X (Xp11.23) (v. cap. 152). La inactivación de *FOXP3* altera la tolerancia inmune periférica deteriorada debido al desarrollo defectuoso de linfocitos T reguladores y a la aparición de linfocitos T autorreactivos. Las endocrinopatías más comúnmente

asociadas con IPEX son la diabetes mellitus de tipo 1 de inicio temprano y la tiroiditis autoinmune. Ante cualquier diagnóstico de diabetes mellitus de tipo 1 antes de los 6 a 9 meses de edad debe considerarse la presencia de un SPA monogénico o de una causa genética de disfunción de las células beta. Los pacientes con IPEX a menudo presentan enteropatía autoinmune y dermatitis eccematosas; también pueden sufrir otras manifestaciones de autoinmunidad (p. ej., frente a hígado o riñón, citopenias) y desregulación alérgica (p. ej., alergia alimentaria, eosinofilia periférica). El tratamiento del IPEX consiste en la inmunomodulación con inmunosupresores (p. ej., glucocorticoides, tacrolimus), nuevos fármacos (p. ej., abatacept) o trasplante de células madre.

OTROS TRASTORNOS POR DISREGULACIÓN INMUNE MONOGÉNICA

Existen varios trastornos más con fracaso de la tolerancia periférica y aparición de autoinmunidad, a menudo con cierto grado de inmunodeficiencia. Entre ellos están las mutaciones de pérdida de función de CD25 (*IL2RA*), *LRBA*, *CTLA4* y *STAT5b*, y las mutaciones de ganancia de función de *STAT1*, que son fisiopatológicamente similares al IPEX. En general, los pacientes con estos trastornos similares al IPEX tienden a presentar un alto riesgo de diabetes mellitus de tipo 1 y de tiroiditis autoinmune (v. tabla 586.1). También presentan múltiples enfermedades no endocrinas, especialmente trastornos por autoinmunidad y por inmunodeficiencia que afectan a la piel, los pulmones y el tracto gastrointestinal. *STAT5b* participa en el eje de transducción de señales IL2/*STAT5*, necesario para la señalización de la hormona del crecimiento, y también puede afectar la secreción de prolactina; por ello, los pacientes con defectos de *STAT5b* pueden presentar insensibilidad a la hormona de crecimiento no autoinmune e hipoprolacitnemia, además de desregulación inmunitaria, hipergammaglobulinemia y múltiples trastornos autoinmunes. Las mutaciones de ganancia de función de *STAT1* inhiben la producción normal de citocinas de los Th17, lo cual favorece la candidiasis mucocutánea crónica. Estos pacientes también tienen un mayor riesgo de infecciones, cáncer de células escamosas, enteropatías y aneurismas arteriales. Los pacientes con defectos de CD25 también presentan un mayor riesgo de infecciones, debido al papel de la señalización de IL-2 en las respuestas de los Th17.

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE POLIGÉNICO (SPA-2)

El SPA-2 es un síndrome clínico definido por la presencia de dos o más endocrinopatías específicas del síndrome: insuficiencia suprarrenal primaria autoinmune (enfermedad de Addison), enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves) y/o diabetes mellitus de tipo 1. Algunos sistemas de clasificación subdividen el SPA-2 en función de las glándulas concretas afectadas (p. ej., subtipos 2, 3 y 4 si hay afectación de suprarrenal, de tiroides o de ninguno de los dos) y de otras manifestaciones autoinmunes presentes (p. ej., subtipos 3A, 3B y 3C si hay otras manifestaciones autoinmunitarias endocrinas, gastrointestinales o sistémicas). Sin embargo, debido a que no existe una distinción fisiopatológica clara entre estos subtipos, los consideramos colectivamente como SPA-2. Aun así, al describir las características de SPA-2, es importante tener en cuenta que hay cierto grado de solapamiento entre los pacientes con SPA-2 clínico y aquellos con una única endocrinopatía clínica, pero con pruebas de autoinmunidad positivas (como autoanticuerpos), que pueden llegar a ser clasificados como SPA-2.

A diferencia del DPS monogénico, que generalmente se manifiesta en la primera infancia con un patrón de herencia mendeliano, el SPA-2 se suele hacer evidente después de la segunda década, en un paciente con antecedentes personales de endocrinopatía autoinmune y con antecedentes familiares de enfermedad autoinmune. El SPA-2 es más frecuente en mujeres de mediana edad (prevalencia cercana a 1:20.000). Puede haber insuficiencia gonadal primaria, vitílico, alopecia y gastritis atrófica crónica (con o sin anemia perniciosa), pero el hipoparatiroidismo y la candidiasis autoinmunes no son típicos del SPA-2.

Aunque la enfermedad de Addison es poco frecuente (prevalencia cercana a 1:10.000), los pacientes con esta afección tienen un alto riesgo de desarrollar autoinmunidad endocrina adicional, lo que constituye un SPA-2, hallándose datos de autoinmunidad subclínica o clínica adicional en hasta dos tercios. Aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad de Addison presentan también enfermedad tiroidea autoinmune (síndrome de Schmidt), y el 15% tienen diabetes mellitus de tipo 1 (síndrome de Carpenter). Otras manifestaciones autoinmunes que afectan, cada una de ellas, al 5-10% de los pacientes, son la enfermedad de Graves, la insuficiencia ovárica, la alopecia, el vitílico, la anemia perniciosa y los autoanticuerpos celíacos positivos. El SPA-2 se desarrolla con menor frecuencia en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 que en aquellos con enfermedad de Addison, pero la autoinmunidad adicional también es frecuente en ellos. En estos pacientes,

la enfermedad tiroidea autoinmune y la autoinmunidad gastrointestinal (cada una en aproximadamente el 20% de los pacientes) son mucho más frecuentes que la afectación suprarrenal (<1%). Dado que la tiroxina y el cortisol influyen sobre la sensibilidad a la insulina, el metabolismo y el apetito, la hipoglucemia inexplicada o el deterioro del control glucémico pueden ser el primer signo clínico de un SPA-2 en un paciente con diabetes mellitus de tipo 1 preexistente. La hipoglucemia inexplicada también puede indicar la aparición de una enfermedad celíaca. De hecho, la enfermedad celíaca a menudo precede a la aparición de endocrinopatías autoinmunes como la diabetes mellitus de tipo 1, el hipotiroidismo y la enfermedad de Addison.

El desarrollo de un SPA-2 en individuos con una enfermedad tiroidea autoinmune aislada es relativamente infrecuente. Sin embargo, se debe considerar la posibilidad de que exista una insuficiencia suprarrenal antes de tratar el hipotiroidismo primario autoinmune en todo paciente con características sospechosas de SPA-2, ya que el tratamiento con hormona tiroidea puede precipitar una crisis suprarrenal en este contexto. Como sucede con el SPA-1, se pueden detectar autoanticuerpos frente a determinados tejidos, que permiten realizar un cribado de trastornos funcionales antes del inicio de un trastorno clínico (v. tabla 586.2); sin embargo, el valor predictivo de estos autoanticuerpos para el desarrollo de enfermedad clínica es variable.

Las respuestas aberrantes de linfocitos T probablemente juegan un papel en la patogenia de la destrucción de múltiples glándulas observada en el SPA-2. El riesgo de autoinmunidad contra glándulas suprarrenales, tiroides y células de los islotes parece estar repartido entre ciertos haplotipos del complejo principal de histocompatibilidad (HLA) y otros locos genéticos relacionados con el sistema inmunitario, aunque la magnitud de este riesgo varía sustancialmente para cada endocrinopatía. La prevalencia de los alelos HLA-D3 y HLA-D4 es mayor en los pacientes con SPA-2, y parecen conferir un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad. Determinados alelos de los genes A y B relacionados con cadenas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I (*MICA* y *MICB*) también están asociados con el SPA-2. Los polimorfismos de otros genes (p. ej., *PTPN22*, *CTLA4*) se han asociado a algunas de las endocrinopatías autoinmunes que constituyen el SPA-2, aunque la contribución de estos genes a la patogenia de APS-2 es incierta. Aunque no se conocen bien, existen también factores ambientales que es probable que predispongan o promuevan la aparición de autoinmunidad en individuos genéticamente susceptibles, y muchos de los factores de riesgo asociados con autoinmunidad endocrina y no endocrina se solapan (v. caps. dedicados a estas enfermedades para más detalles sobre sus factores de riesgo).

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS ASOCIADAS AL SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE

Muchos síndromes genéticos que implican delecciones, duplicaciones y otras variaciones en el número de copias de los cromosomas se asocian a un mayor riesgo de autoinmunidad, especialmente de la autoinmunidad endocrina que afecta las células beta pancreáticas y a las células tiroideas (v. tabla 586.1). Entre ellos están los síndromes de Turner, Klinefelter, DiGeorge (deleción 22q11.2) y la trisomía 21. Los varones con síndrome de Klinefelter y las mujeres con síndrome de Turner tienen un mayor riesgo de autoinmunidad contra múltiples órganos, incluida la enfermedad endocrina autoinmune. El mecanismo de la autoinmunidad en la trisomía 21 sigue sin estar claro, aunque se han descrito diferencias en la expresión del gen *AIRE*, en la susceptibilidad al HLA y en los perfiles de autoanticuerpos. La displasia tímica es característica del síndrome de DiGeorge, y la desregulación inmunitaria resultante puede desempeñar un papel en el aumento del riesgo de autoinmunidad en este trastorno. Los pacientes con síndromes genéticos y anomalías cromosómicas pueden presentar endocrinopatías no autoinmunes, como trastornos del crecimiento, insuficiencia gonadal primaria y hipoparatiroidismo primario.

La enfermedad mitocondrial rara vez se asocia con síndromes de endocrinopatía/poliendocrinopatía autoinmunitaria. El síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoplejía externa progresiva, pigmentación retiniana, defectos de la conducción cardiaca) se ha asociado con trastornos autoinmunes tiroideos y suprarrenales, y diabetes. Otras mutaciones genéticas mitocondriales, como MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica, episodios similares a accidentes cerebrovasculares) se asocian con trastornos endocrinos como insuficiencia gonadal, hipogonadismo, hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison y diabetes mellitus de tipo 1.

CAUSAS AUTOINMUNES DE ENDOCRINOPATÍA MÚLTIPLE NO GENÉTICAS

La obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y desregulación autonómica (ROHHAD) es un síndrome pediátrico raro diagnosticado por sus manifestaciones clínicas cardinales. El síndrome ROHHAD generalmente se presenta con un rápido aumento de peso en un

niño previamente sano (edad de inicio entre 1 y 9 años). El cuadro clínico evoluciona con la aparición de déficits autonómicos (p. ej., alteraciones oculares, dismotilidad gastrointestinal, desregulación térmica, bradicardia), hipoventilación central y disfunción hipotalámica variable, que puede incluir hipotiroidismo central, déficit de hormona del crecimiento, hiperprolactinemia o hiponatremia (v. cap. 60.1). La hipótesis de que el síndrome ROHHAD es de etiología paraneoplásica autoinmune está respaldada por la presencia de marcadores de lesión inmunitaria, por la respuesta al tratamiento a inmunosupresor en algunos pacientes, y por su asociación con tumores neuroendocrinos (TNE). Sin embargo, estos tumores están presentes solo en el 40% de los pacientes y la extirpación del tumor no siempre evita la progresión de la enfermedad. Hasta la fecha, no se ha descubierto una causa genética del síndrome ROHHAD.

Cada vez se emplean más los **nuevos compuestos biológicos inmunomoduladores** en el tratamiento de neoplasias malignas y trastornos inmunitarios. Los fármacos antitumorales que inhiben puntos de control inmunitarios como CLTA4, PD1 y PDL1 se asocian a la aparición aguda de múltiples endocrinopatías autoinmunes, como hipofisitis con hipopituitarismo, diabetes mellitus de tipo 1, insuficiencia suprarrenal primaria y tiroiditis. Los anticuerpos anti-CD52 usados en el tratamiento de la esclerosis múltiple se han relacionado con el desarrollo de enfermedad de Graves y otras enfermedades autoinmunes mediadas por anticuerpos (p. ej., púrpura trombocitopénica inmunitaria). La autoinmunidad preexistente puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos autoinmunes tras la exposición a una amplia gama de tratamientos inmunomoduladores.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 587

Síndromes de neoplasia endocrina múltiple

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

Los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (NEM) se caracterizan por la aparición de tumores en dos o más glándulas endocrinas. Estos síndromes se dividen clínicamente en dos tipos principales, en función de los órganos endocrinos afectados (tabla 587.1). El NEM tipo 1 se caracteriza por tumores de las glándulas paratiroides, la hipófisis anterior y el páncreas endocrino. Por su parte, el NEM tipo 2 se caracteriza por carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma. Ambos tipos de NEM se heredan generalmente de forma autosómica dominante, aunque puede haber casos esporádicos.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM 1) suele manifestarse en la cuarta o quinta décadas de la vida, aunque los tumores endocrinos pueden aparecer antes, incluso a los 5 años de edad. Los tejidos endocrinos afectados

Tabla 587.1 Manifestaciones de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple

NEM1	NEM2A	NEM2B
ADENOMAS HIPOFISARIOS		
Prolactina	Cáncer medular de tiroides	Cáncer medular de tiroides
Hormona del crecimiento		
Hormona adrenocorticotropa		
No funcionales		
TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS		
Insulinoma	Feocromocitoma	Feocromocitoma
Gastrinoma		
No funcionales		
Hiperparatiroidismo	Hiperparatiroidismo	Neuromas mucosos Hábito marfanoides

NEM, neoplasia endocrina múltiple.

con mayor frecuencia son las paratiroides, la hipófisis y las células del páncreas endocrino.

La manifestación más frecuente del NEM 1 es el hiperparatiroidismo secundario a adenoma de paratiroides o a hiperplasia multiglandular, con una incidencia acumulada en toda la vida del 90-95%. En niños con NEM1, el hiperparatiroidismo suele aparecer a partir de los 10 años de edad y es típicamente el primer trastorno endocrino en desarrollarse (en alrededor del 50% de los casos). El diagnóstico y el tratamiento del hiperparatiroidismo se exponen en el capítulo 591. En pacientes con NEM1 se recomienda, en general, la exploración quirúrgica bilateral, más que los abordajes mínimamente invasivos, debido a la tendencia a que haya varias paratiroides hiperplásicas. En tales casos puede estar indicada la paratiroidectomía subtotal (3 o 3,5 glándulas). El síndrome NEM1 puede estar presente en el 15-70% de los casos de hiperparatiroidismo primario pediátrico, y debe sospecharse en cualquier niño o adolescente con hiperparatiroidismo primario, sobre todo si hay hiperplasia multiglandular.

Los adenomas hipofisarios son la primera manifestación del NEM1 pediátrico en alrededor del 20% de los casos y generalmente aparecen a partir de los 10 años de edad, aunque se han descrito en pacientes de solo 5 años. Aunque estos adenomas generalmente secretan prolactina (60-70%), unos pocos secretan hormona del crecimiento (5-10%) u hormona adrenocorticotropa (5%), y el resto no son funcionantes (~25%). El diagnóstico y el tratamiento son similares a los de los adenomas hipofisarios esporádicos, aunque los adenomas asociados al NEM1 pueden ser más agresivos localmente y presentan una mayor tendencia a cosecretar múltiples hormonas hipofisarias (v. cap. 576).

Los pacientes con NEM1 pueden desarrollar neoplasias de varias células neuroendocrinas. Este tipo de tumores pueden aparecer en hasta el 70% de los pacientes en la edad adulta, pero solo se observan en alrededor del 30% de los niños afectados. Los insulinomas son el tumor pancreático más frecuente en los niños con NEM1, al estar presentes en el 10-15% de los casos, y se manifiestan por síntomas de hipoglucemias. Estos tumores pueden desarrollarse antes de los 10 años y a menudo lo hacen antes de los 20 años. Aunque los gastrinomas representan más del 50% de los tumores pancreáticos de los adultos con NEM1, son raros en los niños (~2%). El uso cada vez más frecuente de pruebas de imagen ha revelado que los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes pueden ser tan frecuentes como los insulinomas, o más, en los adolescentes con NEM1. Otros tumores pancreáticos menos frecuentes pueden secretar otras hormonas, como glucagón o péptido intestinal vasoactivo (VIP).

El NEM1 también se asocia a uno otros tumores más raros. Los tumores adrenocorticales de los niños con NEM1 pueden ser benignos o malignos, y pueden ser no funcionantes o secretar un exceso de cortisol, andrógenos o aldosterona. Se han descrito muy pocos feocromocitomas. También pueden aparecer meningiomas, tumores carcinoides y tumores neuroendocrinos del timo, broncopulmonares o gástricos. Los pacientes mayores con NEM1 presentan a menudo angiomas o colagenomas cutáneos, que son benignos pero pueden ser muy útiles para el diagnóstico.

El diagnóstico de NEM1 se puede realizar clínicamente, por la presencia de al menos dos tumores de tipo endocrino clásicos (paratiroides, hipófisis) o por la presencia de uno de estos tumores en un familiar de primer grado de un paciente con NEM1 conocido. Las pruebas genéticas pueden servir para confirmar un diagnóstico clínico de NEM1 o para diagnosticar la enfermedad preclínicamente en familiares de un individuo afectado. El gen *MEN1* del cromosoma 11q13 codifica la proteína menina, supresora de tumores. Se hereda una única mutación inactivadora de *MEN1* de la línea germinal, pero no es suficiente para causar la aparición de tumores por sí sola; debe existir una segunda mutación somática que inactive el alelo normal restante para que se desarrollen tumores en un tejido específico. Por esta razón, el NEM1 generalmente se hereda de forma autosómica dominante, aunque las mutaciones esporádicas representan en torno al 10% de los casos. Se han descrito más de 1.000 mutaciones en el *MEN1*, incluidas delecciones y mutaciones en regiones no codificantes; por tanto, las pruebas genéticas deben incluir análisis de delecciones en los pacientes en los que la secuenciación para *MEN1* no encuentre ninguna mutación.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2) es un trastorno genético raro que afecta aproximadamente a 1 de cada 2 millones de individuos y que se caracteriza por el desarrollo de carcinoma medular de tiroides (CMT) y feocromocitoma. El NEM2 es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones activadoras del protooncogén *RET*, una tirosina cinasa codificada en el cromosoma 10q11.2. Las manifestaciones clínicas del síndrome dependen, en cierta medida, de la mutación del gen *RET* específica presente, aunque pueden variar incluso entre miembros de la familia que portan la misma mutación.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2A

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (NEM2A) se caracteriza por CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario. Se han descrito al menos 50 mutaciones de *RET* diferentes en pacientes con NEM2A, la gran mayoría en los exones 10 u 11 (codones 609, 611, 618, 620 o 634) del dominio extracelular de *RET*. Casi todos los pacientes con NEM2A desarrollan CMT, pero la aparición de otras manifestaciones es más variable. El CMT, o su precursora, la hiperplasia de células C, suelen ser las primeras manifestaciones en aparecer, pero la edad a la que se desarrollan es variable. Los feocromocitomas a menudo son bilaterales, aunque pueden ser múltiples, y generalmente se desarrollan en la tercera década o más tarde, aunque también pueden aparecer durante la infancia. El hiperparatiroidismo se debe a una hiperplasia que puede afectar a una o más de las glándulas paratiroides. El hiperparatiroidismo aparece por término medio a los 30 años, pero puede hacerlo en la infancia o adolescencia. Las mutaciones del codón 634 del gen *RET* confieren un riesgo relativo alto de feocromocitoma e hiperparatiroidismo en comparación con la mutación en otras posiciones.

Otros trastornos clínicos asociados al NEM2A son el liquen amiloide cutáneo y la enfermedad de Hirschsprung. El liquen amiloide cutáneo es una lesión de la piel que consiste en pápulas hiperpigmentadas pruriginosas, generalmente distribuidas por la región interescapular y en las superficies extensoras. Estas lesiones cutáneas pueden desarrollarse antes que el CMT y pueden hacer sospechar precozmente el diagnóstico de NEM2A. Algunos pacientes con enfermedad de Hirschsprung presentan mutaciones de *RET*, sobre todo del exón 10. Aunque las mutaciones del gen *RET* causantes de enfermedad de Hirschsprung suelen ser mutaciones de pérdida de función, algunas de ellas pueden causar NEM2A. Por tanto, en los pacientes con enfermedad de Hirschsprung portadores de dicha mutación de *RET* debe investigarse un posible NEM2A.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2B

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2B (NEM2B) se caracteriza por CMT y feocromocitoma, pero no por hiperparatiroidismo. Más bien, las características distintivas del NEM2B son la presencia de neuromas múltiples y un fenotipo característico que incluye un hábito corporal similar al del síndrome de Marfan. Casi todos los pacientes con NEM2B portan una mutación sin sentido específica (M918T) del dominio catalítico de la tirosina cinasa del gen *RET*. Aunque el NEM2B puede ser hereditario, en torno al 75% de los casos se deben a mutaciones *de novo*.

El CMT del NEM2B puede desarrollarse en la infancia y es típicamente agresivo, con tendencia a metastatizar de forma precoz, localmente y a distancia. Aparecen feocromocitomas en alrededor de la mitad de los pacientes. Los neuromas de NEM2B pueden aparecer en todo el tubo digestivo, sobre todo en la lengua, la mucosa bucal, los labios y las conjuntivas. Se observa proliferación difusa de nervios y células en los plexos mucoso, submucoso, mientérico y subseroso de todo el tubo digestivo, que puede asociarse a síntomas gastrointestinales. Puede haber neurofibromas periféricos y manchas de color café con leche. Los pacientes afectados pueden ser altos, con aracnodactilia y hábito marfanoidé, que incluye escoliosis, tórax hundido, pie cavo e hipotonía muscular. Los párpados pueden estar engrosados y evertidos, los labios engrosados y la mandíbula prominente. Las dificultades de alimentación, la succión deficiente, la diarrea, el estreñimiento y la falta de desarrollo pueden comenzar en la infancia o la primera infancia, muchos años antes de la aparición de neuromas o síntomas endocrinos.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES FAMILIAR

La aparición familiar de CMT, sin otras manifestaciones clínicas de NEM2, se ha denominado carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF). Son frecuentes las mutaciones de *RET* en los afectados por el CMTF y, aunque algunas familias parecen presentar CMT realmente aislado, en otros casos el aparente CMTF puede representar un NEM2A en el que otras manifestaciones aún no se han desarrollado o no han sido diagnosticadas. Por tanto, el CMTF se suele considerar como una forma de NEM2A, y deben evaluarse otras posibles manifestaciones de NEM2A en los pacientes con CMTF.

TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2

El estudio genético de los familiares a menudo conduce al diagnóstico de NEM2 en un niño antes de desarrollar cualquier manifestación de la enfermedad. La aparición de un CMT es casi segura en estos individuos y, aunque la tiroidectomía es curativa si se realiza antes del desarrollo del CMT o cuando todavía está localizado en la glándula tiroides, el pronóstico empeora si el CTM metastatiza más allá de la tiroide. Por tanto, es necesario realizar una tiroidectomía profiláctica en la mayoría de las personas con

NEM2. Sin embargo, el momento de la tiroidectomía profiláctica debe establecerse para cada paciente teniendo en cuenta tanto el riesgo de desarrollar un CMT metastásico como la necesidad de minimizar los riesgos de la cirugía, que son mayores en los niños más pequeños.

Algunos factores que influyen sobre el riesgo de CMT son la mutación de *RET* específica presente, los antecedentes familiares de CMT y los niveles séricos de calcitonina. Los dos primeros no son completamente predictivos, ya que el comportamiento del CMT puede variar significativamente, incluso entre miembros de la familia con la misma mutación. Sin embargo, algunas mutaciones de *RET* se asocian a CMT más agresivo y temprano: en general, las mutaciones de *RET* se han clasificado como de muy alto riesgo (M918T, generalmente asociado con MEN2B), de alto riesgo (mutaciones codón 634 y 883) y riesgo moderado (otras mutaciones) de CMT. Los pacientes con mayor riesgo deben someterse a una tiroidectomía dentro del primer año de vida. Las personas con mutaciones de alto riesgo deben someterse a una tiroidectomía a los 5 años de edad, o antes si los niveles de calcitonina comienzan a aumentar. Los pacientes con riesgo moderado deben ser vigilados mediante ecografía cervical y análisis de calcitonina sérica a partir de los 5 años, y debe realizarse tiroidectomía si los niveles de calcitonina aumentan. Sin embargo, la cronología de la cirugía puede depender de otros factores, como los antecedentes familiares o el deseo de la familia de evitar pruebas repetidas y proceder con la tiroidectomía. La tiroidectomía debe ser realizada por un cirujano experto en tiroides, sobre todo en el caso de los pacientes más jóvenes, para minimizar el riesgo de complicaciones quirúrgicas. La tiroidectomía profiláctica reduce la morbilidad y la mortalidad del CMT en los pacientes con NEM2, en muchos de los cuales se detecta hiperplasia de células C, o incluso CMT, al realizar la tiroidectomía profiláctica. El tratamiento del CMT se describe en detalle en el capítulo 585.

En niños con NEM2 debe realizarse un cribado para la detección de feocromocitoma e hiperparatiroidismo. La edad a la que debe comenzar este cribado depende de la mutación de *RET* (11 años para las mutaciones de alto y muy alto riesgo; 16 años para las mutaciones de riesgo moderado). El tratamiento del feocromocitoma (v. cap. 598) y el hiperparatiroidismo (v. cap. 591) se analizan en otra parte.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 3

Trastornos de la glándula paratiroides

Capítulo 588

Hormonas y péptidos de la homeostasis del calcio y del metabolismo óseo

Daniel A. Doyle

La hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D son los principales reguladores de la homeostasis del calcio (v. caps. 64 y 723). La calcitonina y el péptido relacionado con la PTH (PrPTH) son importantes sobre todo en el feto.

HORMONA PARATIROIDEA

La PTH es una cadena de 84 aminoácidos (95 kDa), pero su actividad biológica reside en los 34 primeros residuos. En la glándula paratiroides se sintetiza una pre-pro-PTH (cadena de 115 aminoácidos) y una pro-PTH (90 aminoácidos). La pre-pro-PTH se convierte en pro-PTH y la pro-PTH en PTH. La PTH (que consta de aminoácidos 1-84) es el principal producto

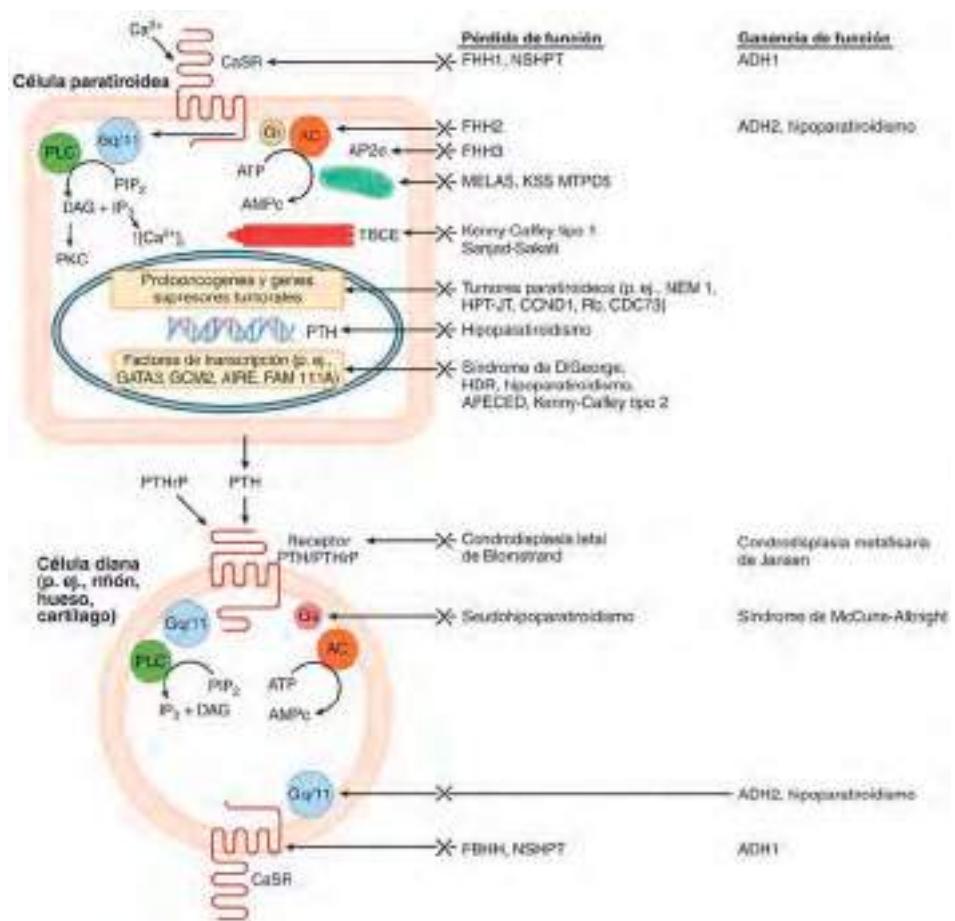


Fig. 588.1 Representación esquemática de algunos de los componentes de la homeostasis del calcio. Las alteraciones en el calcio extracelular son detectadas por el receptor sensor de calcio (CaSR), que es un receptor acoplado a proteína G de 1.078 aminoácidos. El receptor PTH/PTHrP, que media las acciones de PTH y PTHrP, también está acoplado a la proteína G. Por lo tanto, Ca²⁺, PTH y PTHrP actúan a través de vías de señalización acopladas a proteína G, y la interacción con sus receptores específicos puede conducir a la activación respectiva de Gs, Gi y Gq. Gs estimula la adenilciclasa (AC), que cataliza la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) a partir de trifosfato de adenosina (ATP). Gi inhibe la actividad de la AC. El AMPc estimula la proteína cinasa A (PKA), que fosforila sustratos celulares específicos. La activación de Gq estimula la fosfolipasa C (PLC), que cataliza la hidrólisis de la fosfoinositida (PIP2) a inositol trifosfato (IP3), que luego aumenta el calcio intracelular y el diacilglicerol (DAG), activando la proteína cinasa C (PKC). Estas señales proximales modulan las vías señalizadoras, dando lugar a los efectos fisiológicos correspondientes. La pérdida de función en varios genes, que se muestran a la derecha junto con sus respectivos sitios de acción, se ha relacionado con determinados trastornos de la homeostasis del calcio. (De Thakker RV: The parathyroid glands, hypercalcemia and hypocalcemia. En Goldman L, Schafer AI, editors: Goldman-Cecil medicine, ed 25, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 245.2, p 1651.)

de la secreción de la glándula, pero se escinde rápidamente en el hígado y el riñón en los fragmentos más pequeños COOH-terminal, región intermedia y NH₂-terminal.

La presencia de estos fragmentos en el plasma ha conducido al desarrollo de distintas pruebas de laboratorio. Los fragmentos amino-terminales 1-34 (N-terminal) poseen actividad biológica, pero se encuentran en una cantidad pequeña en la circulación; la determinación de estos fragmentos es la más útil para detectar cambios agudos en la secreción. Los fragmentos carboxiterminal (C-terminal) y los fragmentos intermedios, aunque son biológicamente inertes, se eliminan más lentamente de la circulación y representan un 80% de la PTH plasmática inmunorreactiva; las concentraciones del fragmento C-terminal son 50-500 veces superiores a los de la hormona activa. Las determinaciones del fragmento C-terminal son eficaces para la detección de hipoparatiroidismo, pero debido a que los fragmentos C-terminales son eliminados de la circulación mediante filtración glomerular, estas determinaciones son menos útiles para evaluar el hipoparatiroidismo secundario a la enfermedad renal. Solo algunos radioinmunoanálisis sensibles de PTH pueden diferenciar las concentraciones más bajas de lo normal que se presentan en el hipoparatiroidismo de los niveles normales.

Cuando los niveles plasmáticos de calcio descienden, la señal se transmite a través del receptor sensible al calcio y aumenta la secreción de PTH (fig. 588.1). La PTH estimula la actividad de la 1 α -hidroxilasa renal, aumentando la producción de 1,25-dihidroxcolecalciferol, también escrito 1,25(OH)₂D₃. El nivel aumentado de 1,25(OH)₂D₃ induce la síntesis de una proteína ligadora de calcio (calbindina-D) en la mucosa intestinal que produce absorción de calcio. La PTH también moviliza el calcio mediante la estimulación directa de la reabsorción ósea, un efecto que requiere 1,25(OH)₂D₃. Los efectos de la PTH sobre el hueso y el riñón están mediados por la unión a receptores específicos en las membranas de las células diana y mediante la activación de una vía de transducción en la que interviene una proteína G acoplada al sistema adenilato ciclasa (v. cap. 572).

El receptor sensible al calcio regula la secreción de PTH y la reabsorción de calcio por los túbulos renales en respuesta a alteraciones en las concentraciones plasmáticas de calcio. El gen del receptor se localiza en el cromosoma 3q13.3-q21 y codifica una proteína de superficie celular que se expresa en las glándulas paratiroideas y en los riñones, y pertenece a la familia de los receptores acoplados a proteínas G. En el receptor sensible

al calcio normofuncionante, la hipocalcemia induce un aumento de la secreción de PTH y la hipercalcemia reduce la secreción de PTH. Las mutaciones con pérdida de función producen un umbral elevado respecto al calcio plasmático, generando hipercalcemia y trastornos como la hipercalcemia hipocalciúrica familiar o el hiperparatiroidismo neonatal grave. La hipercalcemia hipocalciúrica adquirida puede deberse a autoanticuerpos contra el receptor sensible al calcio y se manifiesta con hipercalcemia e hipoparatiroidismo. Las mutaciones con ganancia de función producen una secreción disminuida de PTH en respuesta a la hipocalcemia, causando el síndrome de hipocalcemia con hipocalciuria familiar (fig. 588.1).

PÉPTIDO RELACIONADO CON LA HORMONA PARATIROIDEA

El PrPTH es homólogo a la PTH solo en los primeros 13 aminoácidos de su extremo amino, 8 de los cuales son idénticos a la PTH. Su gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma 12, y el de la PTH en el brazo corto del cromosoma 11.

El PrPTH, al igual que la PTH, activa los receptores de PTH en las células renales y óseas, y aumenta el adenosina monofosfato cíclico urinario y la producción renal de 1,25(OH)₂D₃. Se sintetiza en casi todos los tipos celulares del organismo, incluidos todos los tejidos de la etapa embrionaria en algún estadio del desarrollo. El PrPTH es fundamental para el desarrollo fetal normal. Las mutaciones inactivadoras del receptor de PTH/PrPTH producen un trastorno óseo mortal caracterizado por extremidades cortas y maduración ósea muy avanzada, conocido como *condrodisplasia de Blomstrand* (v. fig. 588.1). El PrPTH parece tener una función paracrina o autocrina porque los niveles plasmáticos son bajos excepto en algunas situaciones clínicas. La sangre del cordón contiene niveles de PrPTH tres veces más altos que en el plasma de los adultos; es producida por las glándulas paratiroides fetales y parece ser el principal agente estimulador de la transferencia maternofetal de calcio. El PrPTH parece ser esencial para la maduración esquelética normal del feto, que requiere 30 g de calcio durante una gestación normal. Durante el embarazo, la absorción materna de calcio aumenta desde alrededor de 150 mg diarios hasta 400 mg en el segundo trimestre.

Al igual que en la sangre del cordón, los niveles de PrPTH están elevados durante la lactancia y en las pacientes con hipertrofia mamaria benigna. La leche materna y la de vaca pasteurizada tienen niveles de PrPTH que son 10.000 veces mayores que los del plasma normal. La mayoría de los casos del síndrome de hipercalcemia hormonal de los tumores malignos están causados por concentraciones elevadas de PrPTH.

VITAMINA D

Véase el capítulo 64.

CALCITONINA

La calcitonina es un polipéptido de 32 aminoácidos. Su gen se localiza en el cromosoma 11p y está muy ligado al de la PTH. El gen de la calcitonina codifica tres péptidos: la calcitonina, un péptido de 21 aminoácidos en la región carboxiterminal (katacalcina) y un péptido relacionado con el gen de la calcitonina. La katacalcina y la calcitonina se cosecretan en cantidades equimolares por las células parafoliculares (células C) de la glándula tiroides. La calcitonina parece tener escasas consecuencias en los niños y en los adultos porque los niveles muy elevados en los pacientes con carcinoma medular de tiroides (un tumor que se origina en las células C) no causan hipercalcemia. En el feto, sin embargo, los niveles circulantes son altos y parece que aumentan el metabolismo óseo y el crecimiento esquelético; estos altos niveles están probablemente estimulados por los niveles normalmente elevados de calcio en el feto. A diferencia de los niveles incrementados en la sangre del cordón y las elevadas concentraciones circulantes en los niños pequeños, los niveles en los niños mayores y en los adultos son bajos. Los lactantes y los niños con hipotiroidismo congénito (y presumible déficit de células C) tienen niveles más bajos de calcitonina que los niños normales.

Su acción parece ser independiente de la PTH y la vitamina D. Su principal efecto biológico parece ser la inhibición de la reabsorción ósea mediante la disminución del número y la actividad de los osteoclastos. Esta acción de la calcitonina es la razón de su uso en el tratamiento de la enfermedad de Paget. La calcitonina se sintetiza en otros órganos, como el aparato digestivo, el páncreas, el cerebro y la hipófisis. En estos órganos se cree que la calcitonina se comporta como un neurotransmisor para imponer un efecto local inhibitorio de la función celular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 589

Hipoparatiroidismo

Daniel A. Doyle

ETIOLOGÍA

La hipocalcemia es frecuente en los neonatos entre las 12 y 72 horas de vida, sobre todo en los prematuros, en los lactantes con asfixia al nacer y en los lactantes de madre diabética (**hipocalcemia neonatal precoz**; v. cap. 119.4) (tabla 589.1 y fig. 589.1). Tras el segundo o tercer día y durante la primera semana de vida, el tipo de alimentación es también un determinante del nivel de calcio plasmático (**hipocalcemia neonatal tardía**). La función de las glándulas paratiroides en estos lactantes hipocalcémicos sigue sin establecerse, aunque la inmadurez funcional de las glándulas paratiroides ha sido implicada como un factor patogénico. En el grupo de lactantes con **hipocalcemia idiopática transitoria** (1-8 semanas de vida), los niveles plasmáticos de hormona paratiroidea (PTH) son significativamente más bajos que en los lactantes normales. Es posible que la inmadurez funcional sea una manifestación de retraso en el desarrollo de las enzimas que convierten la PTH glandular en la PTH secretada; otros mecanismos también son posibles.

APLASIA O HIPOPLASIA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES

La aplasia o hipoplasia de las glándulas paratiroides se asocia con frecuencia con el **síndrome de DiGeorge/velocardiofacial**. Este síndrome se presenta en 1/4.000 recién nacidos. En un 90% de los pacientes el trastorno está causado por una delección en el cromosoma 22q11.2. Alrededor del 25% de estos pacientes hereda la alteración cromosómica de uno de sus padres. El 60% de los pacientes afectados presenta hipocalcemia neonatal, pero en la mayoría de ellos es transitoria; la hipocalcemia puede recidivar o puede establecerse en etapas más tardías de la vida. Son frecuentes las alteraciones asociadas de las bolsas faríngeas tercera y cuarta; estas consisten en defectos cardíacos de tipo conotruncal en un 25%, insuficiencia velofaríngea en un 32%, paladar hendido en un 9%, alteraciones renales en un 35% y aplasia del timo con inmunodeficiencia grave en un 1%. Este síndrome también se ha descrito en un pequeño número de pacientes con una delección en el cromosoma 10p13, en lactantes de madres diabéticas y en niños nacidos de madres tratadas con ácido retinoico para el acné en la fase precoz del embarazo.

HIPOPARATIROIDISMO RECESIVO LIGADO AL X

Se han descrito grupos familiares de hipoparatiroidismo con distintos patrones de transmisión. En dos grandes genealogías de Norteamérica, este trastorno parece transmitirse mediante un gen recesivo ligado al X localizado en Xq26-q27. En estas familias, el inicio de convulsiones sin fiebre se presenta de forma característica en lactantes de 2 semanas a 6 meses de edad. La ausencia de tejido paratiroides tras una exploración detallada en un niño con este trastorno sugiere un defecto de la embriogénesis.

HIPOPARATIROIDISMO AUTOSÓMICO RECESIVO CON CARACTERÍSTICAS DISMÓRFICAS

El hipoparatiroidismo autosómico recesivo con características dismórficas se ha descrito en los niños de Oriente Medio. En casi todos los casos de las varias docenas de pacientes afectados existía consanguinidad entre los padres. La hipocalcemia profunda se presenta en etapas tempranas de la vida y las características dismórficas son la microcefalia, los ojos hundidos, la nariz picuda, la micrognathia y las orejas grandes y flácidas. El retraso del crecimiento intrauterino y posnatal es grave y el trastorno cognitivo es frecuente. El supuesto gen se localiza en el cromosoma 1q42-43. La forma autosómica recesiva de hipoparatiroidismo que se presenta con la enfermedad poliglandular autoinmune tipo I se describe más adelante. En algunos pacientes con herencia autosómica recesiva de hipoparatiroidismo aislado se han encontrado mutaciones en el gen PTH.

SÍNDROME DE HIPOPARATIROIDISMO, SORDERA NEUROSENSORIAL Y ANOMALÍA RENAL

El hipoparatiroidismo, la sordera neurosensorial y las alteraciones renales se presentan debido a mutaciones del gen GATA3. La proteína codificada por este gen es esencial en el desarrollo de las paratiroides, el sistema auditivo y

Tabla 589.1 Causas de hipocalcemia

I. Neonatal	B. Adquirida
A. Trastornos maternos	1. Síndrome poliglandular autoinmune de tipo I (mutación del gen AIRE)
Diabetes mellitus	2. Anticuerpos activadores de CaSR
Toxemia gestacional	3. Posquirúrgica, destrucción por radioterapia
Deficiencia de vitamina D	4. Infiltrativa: exceso de hierro (hemocromatosis, talasemia) o cobre (enfermedad de Wilson), inflamación granulomatosa, infiltración neoplásica; amiloidosis, sarcoidosis
Alta ingesta de álcalis o sulfato de magnesio	5. Hiperparatiroidismo materno
Uso de antiepilepticos	6. Hipomagnesemias/hipermagnesemias
Hiperparatiroidismo	
B. Trastornos neonatales	III. Deficiencia de vitamina D
Bajo peso al nacer, prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino	
Asfixia periparto, sepsis, enfermedades críticas	IV. Otras causas de hipocalcemia
Hiperbilirrubinemia, fototerapia, transfusión de intercambio	A. Deficiencia de calcio
Hipomagnesemias, hipermagnesemias	1. Privación de nutrición
Insuficiencia renal aguda/crónica	2. Hipercalciuria
Nutrientes/medicamentos: ingesta rica en fosfatos, ácidos grasos, fitatos, infusión de bicarbonato, sangre citrada, antiepilepticos, aminoglucósidos	B. Trastornos de la homeostasis del magnesio
Hipoparatiroidismo	1. Hipomagnesemia congénita
Deficiencia o resistencia a la vitamina D	2. Adquirida
Osteopetrosis tipo II	a. Insuficiencia renal aguda
II. Hipoparatiroidismo	b. Enfermedad inflamatoria intestinal crónica, resección intestinal
A. Congénito	c. Diuréticos
1. Transitorio neonatal	C. Hiperfosfatemia
2. Hipoparatiroidismo congénito	1. Insuficiencia renal
a. Hipoparatiroidismo familiar aislado	2. Administración de fosfato (intravenoso, oral, rectal)
(1) Hipoparatiroidismo autosómico recesivo (GCMB, PTH)	3. Lisis de células tumorales
(2) Hipoparatiroidismo autosómico dominante (CaSR)	4. Lesiones musculares (aplastamiento, rabdomiolisis)
(3) Hipoparatiroidismo ligado al X (SOX3)	D. Otras
b. Síndrome de DiGeorge (TBX1)	1. Hipoproteinemia
c. Síndrome de Sanjad-Sakati (talla baja, retraso, dismorfia; HRD); síndrome de Kenny-Caffey 1 (talla baja, estenosis medular) (TBCE)	2. Hiperventilación
d. Síndrome de Barakat (sordera neurosensorial; displasia renal; HSR) (GATA3)	3. Fármacos: furosemida, aminoglucósidos, bifosfonatos, calcitonina, antiepilepticos, ketoconazol, fármacos antineoplásicos (plicamicina, asparaginasa, cisplatino, arabinósido de citosina, doxorubicina), hemoderivados citrados
e. Linfedema, hipoparatiroidismo-nefropatía, sordera nerviosa	4. Síndrome del hueso hambriento
f. Trastornos de los ácidos grasos mitocondriales (Kearns-Sayre, Pearson, MELAS)	5. Enfermedades agudas y críticas: sepsis, pancreatitis aguda, shock tóxico
3. Insensibilidad a la PTH	a. Acidemia orgánica; propiónica, metilmalónica, isovalérica
a. Condrodisplasia Blomstrand (PTHR1)	
b. Seudohipoparatiroidismo de tipo Ia (GNAS)	
Seudohipoparatiroidismo de tipo Ib	
Seudohipoparatiroidismo de tipo Ic	
Seudohipoparatiroidismo de tipo II	
Seudoseudohipoparatiroidismo	
c. Acrodisostosis con resistencia a las hormonas (PRKAR1A)	
d. Hipomagnesemias	
4. Mutación activadora de CaSR	
a. Esporádica	
b. Autosómica dominante (mutación de la subunidad $\alpha 11$ de la proteína G)	

HRD, hipoparatiroidismo, retraso, dismorfismo; HSR, hipoparatiroidismo, sordera neurosensorial y malformación renal; MELAS, encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodio parecido a un accidente cerebrovascular; PTH, hormona paratiroidea.

Modificada de Root AW, Diamond Jr FB: Disorders of mineral homeostasis in children and adolescents. En Sperling MA, editor: *Pediatric endocrinology*, ed 4, Philadelphia, 2014, Elsevier, Table 18-2A.

los riñones. El gen GATA3 se localiza en el cromosoma 10p14 y no se solapa con la región necesaria para el desarrollo del síndrome de DiGeorge en 10p13 (v. fig. 588.1) Se han descrito también ictiosis congénita y HSR.

SUPRESIÓN DE LA SECRECIÓN NEONATAL DE HORMONA PARATIROIDEA DEBIDA A HIPERPARATIROIDISMO MATERNO

La secreción neonatal de PTH puede ser suprimida por un hiperparatiroidismo materno, lo que produce hipocalcemia transitoria en el recién nacido. Parece que la hipocalcemia neonatal se debe a la supresión de las glándulas paratiroides fetales debido a la exposición a niveles elevados de calcio en el plasma materno y, por tanto, en el plasma fetal. La tetanía suele desarrollarse en 3 semanas, pero puede retrasarse 1 mes o más en caso de lactancia materna. La hipocalcemia puede persistir durante semanas o meses. Cuando la causa de la hipocalcemia del lactante es desconocida, deben obtenerse determinaciones de calcio, fósforo y PTH de la madre. La mayoría de las madres afectadas está asintomática y la causa de su hiperparatiroidismo suele ser un adenoma paratiroideo.

HIPOPARIATOIDISMO AUTOSÓMICO DOMINANTE

Los pacientes con hipoparatiroidismo autosómico dominante tienen una mutación activadora (ganancia de función) del receptor sensor de Ca^{2+} , que obliga al receptor a estar activado, incluso durante la hipocalcemia, con la consiguiente depresión de la secreción de PTH. Los pacientes tienen hipercalciuria. La hipocalcemia suele ser breve y podría no requerir tratamiento después de la infancia (v. fig. 588.1).

HIPOPARIATOIDISMO ASOCIADO CON TRASTORNOS MITOCONDRIALES

Las mutaciones del ADN mitocondrial en el síndrome de Kearns-Sayre, MELAS (síndrome de miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a un accidente cerebrovascular) y en el síndrome por deficiencia de la proteína trifuncional mitocondrial se han asociado al hipoparatiroidismo. Debe considerarse el diagnóstico de citopatía mitocondrial en los pacientes con síntomas no explicados como la oftalmoplejía, la hipoacusia neurosensorial, los trastornos de la conducción cardíaca y la tetanía (v. fig. 588.1).

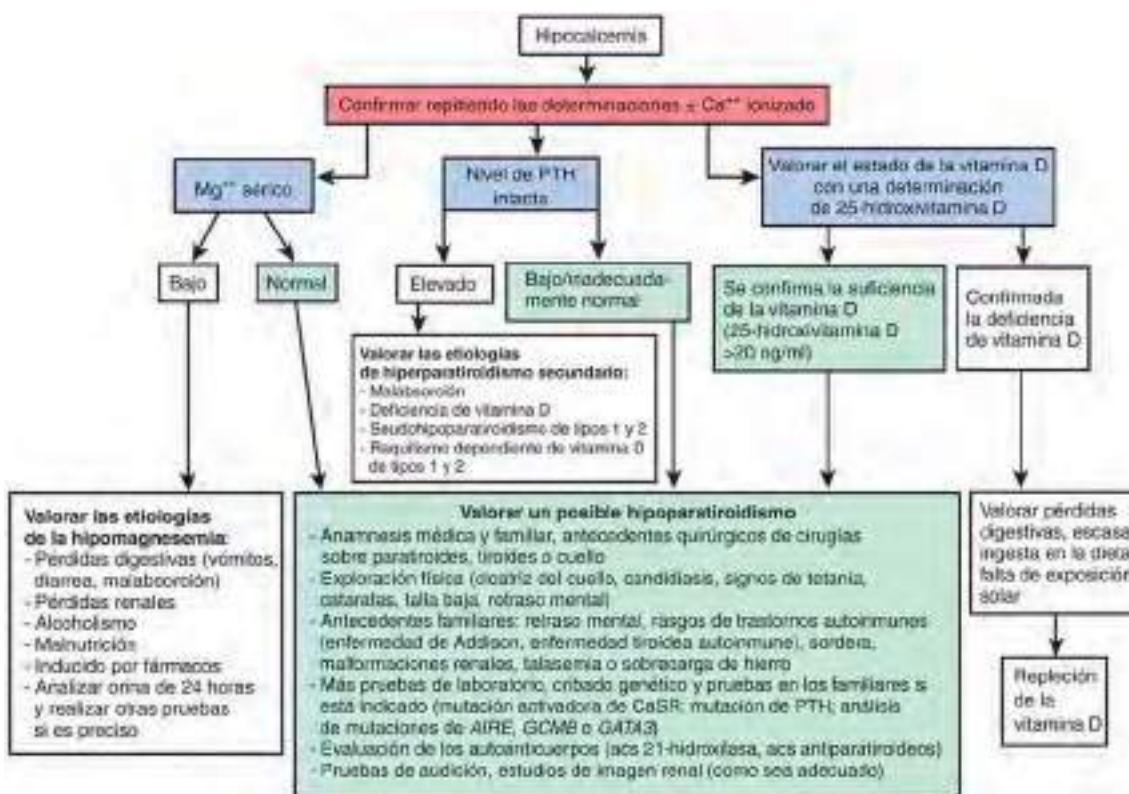


Fig. 589.1 Evaluación de la hipocalcemia. Acs, autoanticuerpos; CaSR, receptor sensor del calcio; PTH, hormona paratiroidea. (De Bilezikian JP, Khan A, Potts Jr JT Jr, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. J Bone Miner Res 26:2317-2237, 2011, Fig. 1.)

HIPOPARATIROIDISMO QUIRÚRGICO

La escisión o la lesión de las glándulas paratiroides pueden ser una complicación de la tiroidectomía. El hipoparatiroidismo se ha desarrollado incluso cuando las glándulas paratiroides se han identificado y se han dejado inalteradas en la intervención. Es posible que esto se deba a una interferencia en el aporte sanguíneo o al edema y la fibrosis posquirúrgicas. Los síntomas de tetanía pueden producirse de forma brusca en el postoperatorio y pueden ser temporales o permanentes. En algunos casos, los síntomas se desarrollan de forma insidiosa y no se detectan hasta meses después de la tiroidectomía. En ocasiones, la primera manifestación de un hipoparatiroidismo quirúrgico es el desarrollo de cataratas. En todos los pacientes sometidos a una tiroidectomía debe controlarse cuidadosamente la función paratiroidea.

El depósito de pigmento férrico o de cobre en las glándulas paratiroides (talasemia, enfermedad de Wilson) también puede producir hipoparatiroidismo.

HIPOPARATIROIDISMO AUTOINMUNITARIO

Se ha sugerido la existencia de un mecanismo autoinmune para el hipoparatiroidismo debido al hallazgo de anticuerpos paratiroideos y a su frecuente asociación con otros trastornos autoinmunes o anticuerpos organoespecíficos. El hipoparatiroidismo autoinmune se asocia con frecuencia a la enfermedad de Addison y a la candidiasis mucocutánea crónica. La asociación de al menos dos de estas tres enfermedades se ha clasificado provisionalmente como **enfermedad poliglandular autoinmune tipo I** (v. cap. 586). También se denomina poliendoocrinopatía autoinmune, candidiasis y distrofia ectodérmica (APECED). Este síndrome se hereda de forma autosómica recesiva y no se relaciona con ningún haplotipo único asociado al antígeno leucocitario humano. Un tercio de los pacientes con este síndrome tiene los tres elementos; el 66% tienen solo dos de los tres. La candidiasis casi siempre precede a los otros trastornos (el 70% de los casos se observa en niños <5 años); el hipoparatiroidismo (el 90% aparece después de los 3 años de edad) generalmente se presenta antes que la enfermedad de Addison (el 90% tiene lugar después de los 6 años de edad). Otros trastornos, entre los que se encuentran la alopecia areata o total, los trastornos por malabsorción, la anemia perniciosa, la insuficiencia gonadal, la hepatitis crónica activa, el vitíligo y la diabetes insulinodependiente, se producen en

distintos momentos. Algunas de estas asociaciones podrían no aparecer hasta la edad adulta. La enfermedad tiroidea autoinmune es un hallazgo acompañante infrecuente.

Los hermanos afectados pueden tener la misma o distinta constelación de enfermedades (hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison). El trastorno es especialmente prevalente en los finlandeses y los judíos iraníes. El gen de este trastorno se denomina *AIRE* (*autoimmune regulator*, regulador autoinmune); se localiza en el cromosoma 21q22. Parece que se trata de un factor de transcripción que desempeña una función esencial en el desarrollo de la tolerancia inmunológica. En los pacientes con enfermedad de Addison como parte del síndrome de poliendoocrinopatía tipo I se ha evidenciado la existencia de reactividad de autoanticuerpos suprarrenales específicos dirigidos contra la enzima de escisión de la cadena lateral.

HIPOPARATIROIDISMO IDIOPÁTICO

El término *hipoparatiroidismo idiopático* debería reservarse para la pequeña proporción de niños con hipoparatiroidismo en los que no se puede determinar un mecanismo causal. La mayoría de los niños en los que el inicio del hipoparatiroidismo se produce después de los primeros años de vida tiene un **trastorno autoinmune**. En algunos pacientes con hipoparatiroidismo adquirido se han identificado autoanticuerpos contra el dominio extracelular del receptor sensor de calcio. En el diagnóstico diferencial se deben considerar siempre formas incompletas del síndrome de DiGeorge o una mutación activadora del receptor sensor de calcio.

Manifestaciones clínicas

Existe un espectro de déficits paratiroideos con manifestaciones clínicas que varían desde la ausencia de síntomas hasta un déficit completo y de larga duración. El déficit leve puede ser descubierto únicamente mediante los estudios de laboratorio adecuados. El dolor muscular y los calambres son manifestaciones precoces; progresan a adormecimiento, rigidez y hormigueo en las manos y los pies. Un signo de Chvostek o de Troussseau positivos o espasmos laríngeos o carpopedales pueden ser los únicos síntomas. Las convulsiones con o sin pérdida de conciencia pueden producirse a intervalos de días, semanas o meses. Estos episodios pueden comenzar con dolor abdominal, seguido de rigidez tónica, retracción de la cabeza y cianosis.

El hipoparatiroidismo se suele confundir con la epilepsia. La cefalea, los vómitos, el incremento de la presión intracranal y el papiledema pueden asociarse a las convulsiones y podrían sugerir un tumor cerebral.

En los pacientes con una hipocalcemia de larga evolución, los dientes erupcionan tarde y de forma irregular. La formación del esmalte es irregular y los dientes pueden ser anormalmente blandos. La piel puede estar seca y descamativa, y las uñas pueden presentar líneas horizontales. La candidiasis mucocutánea, cuando está presente, precede al desarrollo del hipoparatiroidismo; la infección candidiásica afecta con mayor frecuencia a las uñas, la mucosa oral, las comisuras orales y, con menos frecuencia, a la piel; es difícil de tratar.

En los pacientes con enfermedad de larga evolución no tratada, las cataratas son una consecuencia directa del hipoparatiroidismo; pueden producirse también otros trastornos oculares autoinmunes, como la queratoconjuntivitis. Las manifestaciones de la enfermedad de Addison, la tiroiditis linfocitaria, la anemia perniciosa, la alopecia areata o total, la hepatitis y la insuficiencia gonadal primaria también pueden asociarse a las del hipoparatiroidismo.

Si el inicio del tratamiento se retrasa mucho se produce un deterioro físico y mental permanente.

Pruebas complementarias

El nivel plasmático de calcio está bajo (5-7 mg/dl) y el nivel de fósforo está elevado (7-12 mg/dl). Los niveles plasmáticos de calcio iónico (generalmente cerca del 45% del total) reflejan de forma más aproximada la situación fisiológica, pero también están bajos. El nivel plasmático de fosfatasa alcalina es normal o bajo y el nivel de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es generalmente bajo, aunque se han encontrado niveles altos en algunos niños con hipocalcemia grave. Los niveles de magnesio son normales, pero siempre deben ser determinados en los pacientes con hipocalcemia. Los niveles de PTH están bajos cuando se determinan mediante pruebas inmunométricas. Las radiografías óseas muestran, de forma ocasional, una densidad aumentada limitada a las metáfisis que sugiere una intoxicación por metales pesados, o un aumento de la densidad de la lámina dura. Las radiografías o la TC del cráneo pueden mostrar calcificaciones en los ganglios basales. Existe una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, que desaparece cuando se corrige la hipocalcemia. El electroencefalograma suele mostrar una actividad lenta generalizada; el trazado vuelve a la normalidad cuando la concentración plasmática de calcio se mantiene en el rango normal durante varias semanas, a menos que se haya producido un daño cerebral irreversible o que la insuficiencia paratiroidea se asocie con epilepsia. Cuando el hipoparatiroidismo se asocia con la enfermedad de Addison, el nivel plasmático de calcio puede ser normal, pero la hipocalcemia se presenta tras el tratamiento eficaz de la insuficiencia suprarrenal.

Tratamiento

El tratamiento urgente de la tetania neonatal consiste en la administración intravenosa de 5-10 ml o 1-3 mg/kg de gluconato cálcico al 10% (contiene 9,3 mg/ml de calcio elemental) a una velocidad de 0,5-1 ml/min mientras se monitoriza la frecuencia cardíaca y la dosis no supere los 20 mg de calcio elemental por kg. Además, debe administrarse 1,25-dihidroxcolecalciferol (calcitriol). La dosis inicial es 0,25 µg/24 horas; la dosis de mantenimiento varía entre 0,01-0,1 µg/kg/24 horas hasta un máximo de 1-2 µg/24 h. El calcitriol tiene una vida media corta y debe administrarse dividido en dos dosis iguales; tiene la ventaja de un inicio rápido de su efecto (1-4 días) y una rápida reversión de la hipercalcemia tras su interrupción en caso de sobredosis (los niveles de calcio comienzan a disminuir en 3-4 días). El calcitriol se suministra como solución oral.

Debe asegurarse un aporte adecuado de calcio. El calcio supplementario puede administrarse en forma de gluconato cálcico o glubionato cálcico para proporcionar diariamente 800 mg de calcio elemental, pero con poca frecuencia es esencial. Los alimentos con alto contenido en fósforo, como la leche, los huevos y el queso, deben reducirse en la dieta.

La evaluación clínica del paciente y las determinaciones frecuentes de los niveles plasmáticos de calcio están indicadas en las etapas precoces del tratamiento para determinar las necesidades de calcitriol o vitamina D₂. Si se produce hipercalcemia, el tratamiento debe interrumpirse y reiniciarse a una dosis menor cuando el calcio plasmático haya vuelto a su nivel normal. En los casos de hipercalcemia de larga evolución, la reparación de los cambios cerebrales y dentales es poco probable. La pigmentación, el descenso de la presión arterial o la pérdida de peso pueden indicar insuficiencia suprarrenal, que requiere un tratamiento específico. Los pacientes con hipercalcioria hipocalcémica autosómica dominante pueden desarrollar nefrocálcinosis y alteraciones renales si son tratados con vitamina D.

Diagnóstico diferencial

Debe considerarse un déficit de magnesio en los pacientes con hipocalcemia inexplicada. Por lo general, concentraciones plasmáticas de magnesio <1,5 mg/dl (1,2 mEq/l) no son normales. La hipomagnesemia familiar con hipocalcemia secundaria se ha descrito en alrededor de 50 pacientes, la mayoría de los cuales desarrolló tetania y convulsiones a las 2-6 semanas de edad. La administración de calcio es ineficaz, pero la administración de magnesio corrige con rapidez los niveles de calcio y de magnesio. Los suplementos orales de magnesio son necesarios para mantener el magnesio en niveles normales. Se han descrito dos formas genéticas. Una está causada por un gen autosómico recesivo en el cromosoma 9, que produce un defecto específico de la absorción de magnesio. La otra está producida por un gen autosómico dominante en el cromosoma 11q23, que causa pérdida renal de magnesio.

La hipomagnesemia también se produce en los síndromes de malabsorción, como la enfermedad de Crohn y la fibrosis quística. Los pacientes con enfermedad poliglandular autoinmune tipo I e hipoparatiroidismo también pueden presentar estearorrhea coexistente con niveles bajos de magnesio. El tratamiento con aminoglucósidos causa hipomagnesemia por aumento de las pérdidas urinarias.

No está claro cómo los niveles bajos de magnesio producen hipocalcemia. Las pruebas sugieren que la hipomagnesemia altera la liberación de PTH e induce resistencia a los efectos de la hormona, pero también pueden participar otros mecanismos.

La intoxicación con fósforo inorgánico produce hipocalcemia y tetania. Lactantes a los que se administraron dosis altas de fósforo inorgánico, en forma de laxantes o como enemas de fosfato sódico, presentaron tetania de inicio súbito, con niveles plasmáticos de calcio <5 mg/dl y niveles muy elevados de fosfato. Los síntomas se alivian rápidamente mediante la administración intravenosa de calcio. El mecanismo de la hipocalcemia no está claro (v. cap. 68.6).

La hipocalcemia puede presentarse en una fase temprana del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. La hipocalcemia se asocia generalmente a hiperfosfatemia como consecuencia de la destrucción de linfoblastos.

La hipocalcemia sintomática episódica se produce en el **síndrome de Kenny-Caffey**, que se caracteriza por estenosis medular de los huesos largos, talla baja, cierre tardío de las fontanelas, retraso de la edad ósea y alteraciones oculares. Se ha encontrado hipoparatiroidismo idiopático y niveles alterados de PTH. Se han descrito formas de herencia autosómica dominante y autosómica recesiva. Las mutaciones del gen TBCE (1q43-44) alteran la organización de los microtúbulos en las células afectadas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 590

Seudohipoparatiroidismo

Daniel A. Doyle

A diferencia del hipoparatiroidismo, en el seudohipoparatiroidismo (SHP), conocido también como osteodistrofia hereditaria de Albright) las glándulas paratiroides son normales o hiperplásicas y pueden sintetizar y secretar hormona paratiroidea (PTH). Los niveles plasmáticos de PTH inmunorreactiva están aumentados cuando el paciente está hipocalcémico y pueden estar elevados cuando el paciente está normocalcémico. Ni la PTH endógena ni la administrada incrementan los niveles plasmáticos de calcio ni disminuyen los niveles de fósforo. Los defectos genéticos en el **sistema adenilato ciclasa del receptor de la hormona** se clasifican en distintos tipos según los hallazgos fenotípicos y bioquímicos ([tabla 590.1](#)).

TIPO Ia

Este tipo corresponde a la mayoría de los pacientes con SHP. Los pacientes afectados tienen un defecto genético de la subunidad α de la proteína estimuladora que se une a los nucleótidos de guanina (G α). Este factor de acoplamiento es necesario para la unión de la PTH a la superficie celular, para activar el adenosina monofosfato cíclico (AMPc). Se han descrito mutaciones

Tabla 590.1

Características clínicas, bioquímicas y genéticas del hipoparatiroidismo y los seudohipoparatiroidismos

	HIPOPARATIROIDISMO	SEUDOHIPOPARATIROIDISMO				
		SHP Ia	SSH P	SHP Ib	SHP Ic	SHP 2
Manifestaciones de OHA	No	Sí	Sí	No	Sí	No
Calcio sérico	↓	↓	N	↓	↓	↓
PO ₄ sérico	↑	↑	N	↑	↑	↑
PTH sérica	↓	↑	N	↑	↑	↑
Respuesta a la PTH:						
AMPc urinario* (prueba de Chase-Aurbach)	↑	↓	↑	↓	↓	↑
PO ₄ urinario (prueba de Ellsworth-Howard)	↑	↓	↑	↓	↓	↓
Actividad de G _s α	N	↓	↓	N	N	N
Herencia	AD, AR, X	AD	AD	AD	AD	Esporádico
Defecto molecular	PTH, CaSR, GATA3, Gcm2, otros	GNAS1	GNAS1	GNAS1 [†]	? Adenilato ciclase	? Dianas de AMPc
Otras resistencias hormonales	No	Sí	No	No	Sí	No

*Las respuestas del monofosfato de adenosina cíclico plasmático (AMPc) son similares a las del AMPc urinario.

[†]Están implicadas delecciones previas a GNAS1.

↓, disminuido; ↑, aumentado; ?, sospechado pero no demostrado; AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; N, normal; OHA, osteodistrofia hereditaria de Albright; PTH, hormona paratiroidea; SHP, seudohipoparatiroidismo; SSH P, seudoseudohipoparatiroidismo; X, ligado al X.

De Thakker RV. The parathyroid glands, hypercalcemia and hypocalcemia. En Goldman L, Schafer AI, editors: *Goldman-Cecil medicine*, ed 25, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 245-8.

heterogéneas del gen G_sα; el gen está localizado en el cromosoma 20q13.2. El déficit de la subunidad G_sα es un defecto celular generalizado y es el responsable de la asociación del SHP tipo Ia con otros trastornos endocrinos. El defecto se hereda de forma autosómica dominante y es posible que la escasa transmisión de padres a hijos se deba a una disminución de la fertilidad en los varones.

La tetanía es con frecuencia la forma de presentación. Los niños afectados son de complejión baja y robusta, y tienen la cara redonda. Generalmente existe braquidactilia con umbilikación del dorso de la mano. El segundo metacarpiano se ve afectado con menos frecuencia, por lo que el dedo índice es en ocasiones más largo que el dedo medio. De forma similar, el segundo metatarsiano está afectado solo de forma excepcional. Puede haber otras anomalías esqueléticas, como falanges cortas y anchas, y arqueamiento, exostosis y engrosamiento del cráneo. Son frecuentes los depósitos de calcio y la formación metaplásica de hueso en el tejido subcutáneo. En los pacientes diagnosticados de forma tardía es frecuente encontrar un grado moderado de trastorno cognitivo, calcificación de los ganglios basales y cataratas lenticulares.

Algunos miembros de familias afectadas pueden tener los estígmas anatómicos habituales del SHP, pero los niveles plasmáticos de calcio y fósforo son normales a pesar de una actividad reducida de G_sα; sin embargo, los niveles de PTH pueden estar ligeramente elevados. Esta forma se ha denominado **seudoseudohipoparatiroidismo o PHP1C**. La transición desde la norma a la hipocalcemia suele producirse al aumentar la edad del paciente. Estos pacientes con un fenotipo similar pero con diferente metabolismo pueden pertenecer a la misma familia y tener la misma mutación en la proteína G_sα. No se sabe qué otros factores causan una hipocalcemia manifiesta en algunos pacientes afectados y no en otros. Existen pruebas que sugieren que la mutación de la proteína G_sα se transmite por vía paterna en el seudoseudohipoparatiroidismo y por vía materna en los pacientes con el tipo Ia de la enfermedad. El gen puede tener una impronta específica para cada tejido y distintos patrones de metilación.

Además de la resistencia a la PTH, la resistencia de otros receptores acoplados a proteínas G para la hormona estimulante del tiroides (TSH), para gonadotropinas y glucagón puede producir varios efectos metabólicos. El hipotiroidismo clínico es infrecuente, pero los niveles basales de TSH están elevados y las respuestas a la estimulación de la TSH mediante la hormona liberadora de tirotropina son exageradas. Se han detectado niveles de tiroxina moderadamente disminuidos y niveles altos de TSH en los programas de cribado tiroideo neonatal, que llevan a la detección del SHP tipo Ia en la lactancia. En los adultos, la disfunción gonadal es frecuente y se manifiesta

con inmadurez sexual, amenorrea, oligomenorrea e infertilidad. Cada una de estas alteraciones puede relacionarse con un déficit de la síntesis de AMPc secundario a un déficit de G_sα, pero no está claro por qué la resistencia a otras hormonas dependientes de proteínas G (corticotropina, vasopresina) está mucho menos afectada.

Los niveles plasmáticos de calcio son bajos y los de fósforo y fosfatasa alcalina están elevados. El diagnóstico clínico puede confirmarse por la demostración de una respuesta muy atenuada de fosfato urinario y AMPc tras la administración intravenosa del fragmento sintético 1-34 de la PTH humana (acetato de teriparatida). La demostración de la mutación de la proteína G establece el diagnóstico definitivo.

Tipo Ia con pubertad precoz

Se ha descrito la existencia de dos chicos con SHP tipo Ia junto con pubertad precoz independiente de gonadotropinas (v. cap. 578.7). Se encontró que tenían una mutación termosensible en la proteína G_s. Por ello, a la temperatura corporal normal (37 °C) la G_s se degrada, lo que produce SHP, pero a la temperatura más baja de los testículos (33 °C) la mutación de G_s produce una activación constitutiva del receptor de la hormona luteinizante y pubertad precoz.

TIPO Ib

Los pacientes afectados tienen niveles normales de actividad de la proteína G y un fenotipo normal. Estos pacientes tienen resistencia tisular específica a la PTH, pero no a otras hormonas. Los niveles plasmáticos de calcio, fósforo y PTH inmunorreactiva son los mismos que en los pacientes con SHP tipo Ia. Estos pacientes tampoco muestran una elevación en el AMPc en respuesta a la administración de PTH exógena. La PTH bioactiva no está elevada. La fisiopatología del trastorno en este grupo de pacientes está causada por una isodisomía uniparental paterna del cromosoma 20q y una metilación secundaria de GNAS1. Esto, junto con la pérdida del gen GNAS1 materno, produce una resistencia a la PTH en los túbulos renales proximales, lo que induce una alteración de la homeostasis iónica mineral.

ACRODISOSTOSIS CON RESISTENCIA HORMONAL

Los pacientes con acrodisostosis se parecen a los que tienen un SHP de tipo Ia, pero no se encuentran defectos en la subunidad G_sα. Por el contrario, en un subgrupo de pacientes se encuentra un defecto en el gen que codifica la PPKAR1A, la subunidad reguladora dependiente de AMPc de la proteína

cinasa A, que determina resistencia a múltiples hormonas, incluida la PTH. Otro subgrupo presenta un defecto en el gen de la fosfodiesterasa *Pde4d*. Este subgrupo tiene el fenotipo del SHP de tipo Ia, pero no suelen tener resistencia hormonal. *La acroescifodisplasia es un tipo especial de displasia metafisaria caracterizada porque las epífisis femoral distal y tibial proximal quedan englobadas por unas grandes metáfisis esciformes (en forma de copa) y se trata de una variedad fenotípica de SHP y acrodisostosis.*

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 591

Hiperparatiroidismo

Daniel A. Doyle

La producción excesiva de hormona paratiroidea (PTH) puede deberse a un defecto primario de las glándulas paratiroides, como un adenoma o una hiperplasia (**hiperparatiroidismo primario**).

Con más frecuencia la producción aumentada de PTH es compensadora, por lo general para corregir estados hipocalcémicos de origen diverso (**hiperparatiroidismo secundario**). En el raquitismo por déficit de vitamina D y en los síndromes de malabsorción, la absorción intestinal de calcio es deficitaria, pero la hipocalcemia y la tetanía pueden prevenirse mediante un aumento de actividad de las glándulas paratiroides. En el **seudohipoparatiroidismo**, los niveles de PTH están elevados debido a que una mutación en la proteína G_sα interfiere con la respuesta a la PTH. En la fase precoz de la enfermedad renal crónica, la hiperfosfatemia conlleva una reducción recíproca de la concentración de calcio con un aumento secundario de la PTH, pero en fases avanzadas de insuficiencia renal, la producción de 1,25(OH)₂D₃ también se encuentra disminuida, lo que empeora la hipocalcemia y estimula más la PTH. En algunos casos, si la estimulación de las glándulas paratiroides ha sido suficientemente intensa y prolongada, las glándulas pueden continuar secretando altos niveles de PTH durante meses o años tras el trasplante renal, con hipercalcemia secundaria.

ETIOLOGÍA

El hiperparatiroidismo infantil es infrecuente. El inicio durante la infancia suele deberse a un **adenoma** único benigno. Por lo general se manifiesta después de los 10 años. Ha habido varias familias en las que múltiples miembros presentan un hiperparatiroidismo transmitido de forma autosómica dominante. La mayoría de los miembros afectados son adultos, pero alrededor del 30% de los niños de las familias están afectados. Algunos pacientes en estas familias están asintomáticos y se detectan solo mediante un estudio detallado. En otras familias, el hiperparatiroidismo se presenta como parte de la constelación conocida como síndrome de **neoplasia endocrina múltiple** (MEN) (v. cap. 587) o del síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular.

El hiperparatiroidismo neonatal grave es un trastorno poco frecuente. Los síntomas se desarrollan poco después del nacimiento y consisten en anorexia, irritabilidad, letargo, estreñimiento y retraso del crecimiento. Las radiografías muestran reabsorción ósea subperióstica, osteoporosis y fracturas patológicas. Los síntomas pueden ser leves y resolverse sin tratamiento, o pueden tener una evolución rápidamente mortal si el diagnóstico y el tratamiento se retrasan. En la histología las glándulas paratiroides muestran hiperplasia difusa. En algunas familias se han encontrado hermanos afectados, y en varias se ha descrito consanguinidad de los progenitores. La mayoría de los casos se ha producido en familias con las características clínicas y bioquímicas de la **hipercalcemia hipocalciúrica familiar**. Los lactantes con hiperparatiroidismo neonatal grave pueden ser homocigotos o heterocigotos para la mutación del gen del receptor sensor de Ca²⁺, mientras que la mayoría de las personas con una copia de esta mutación muestra una hipercalcemia hipocalciúrica familiar autosómica dominante.

El **MEN tipo I** (v. cap. 587) es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por la hiperplasia o neoplasia del páncreas endocrino (que secreta gastrina, insulina, polipéptido pancreático y, de forma ocasional, glucagón), de la hipófisis anterior (que suele secretar prolactina) y de las

glándulas paratiroides. En la mayoría de las familias el hiperparatiroidismo es generalmente la primera manifestación, con una prevalencia cercana al 100% a los 50 años de edad, pero excepcional en niños <18 años. Con las sondas adecuadas de ADN, es posible detectar a los portadores del gen con un 99% de precisión en el nacimiento, lo que evita innecesarios programas de cribado bioquímicos.

El gen del MEN tipo I se encuentra en el cromosoma 11q13; parece funcionar como un gen supresor de tumores y sigue la hipótesis de desarrollo tumoral en dos fases. La primera mutación (germinal) se hereda y es recesiva respecto al alelo dominante; esto no produce el tumor. Se requiere una segunda mutación (sómática) para eliminar el alelo normal, lo que induce la formación del tumor.

El **síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular** es un trastorno autosómico dominante caracterizado por adenomas paratiroides y tumores osteofibrosos mandibulares. Los pacientes afectados pueden tener también enfermedad renal poliquística, hamartomas renales y tumor de Wilms. Aunque el trastorno afecta sobre todo a los adultos, ha sido diagnosticado a los 10 años de edad.

El **MEN tipo II** también puede asociarse a hiperparatiroidismo (v. cap. 587).

El **hiperparatiroidismo neonatal transitorio** se ha presentado en algunos niños nacidos de madres con hipoparatiroidismo (idiopático o quirúrgico) o con pseudohipoparatiroidismo. En todos los casos el trastorno materno no había sido diagnosticado o se había tratado de forma inadecuada durante el embarazo. La causa del trastorno es la exposición intrauterina crónica a la hipocalcemia con hiperplasia secundaria de las glándulas paratiroides fetales. En el recién nacido, las manifestaciones afectan sobre todo a los huesos y la curación se produce entre los 4 y los 7 meses de edad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A todas las edades, las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia de cualquier causa consisten en debilidad muscular, astenia, cefalea, anorexia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, polidipsia, poliuria, pérdida de peso y fiebre. Cuando la hipercalcemia es de larga duración, el calcio puede depositarse en el parénquima renal (nefrocalcinosis), con disminución progresiva de la función renal. Pueden desarrollarse cálculos renales que pueden producir cólico renal y hematuria. Los cambios óseos pueden causar dolor en la parte posterior de las extremidades, alteraciones de la marcha, genu valgum, fracturas y tumores. La talla puede reducirse por compresión de las vértebras; el paciente puede quedar postrado en cama. La detección de los pacientes completamente asintomáticos está aumentando con la utilización de multianálisis automatizados en los que se incluye la determinación de la calcemia.

En ocasiones, el dolor abdominal es muy marcado y puede asociarse a pancreatitis aguda. Puede haber crisis paratiroides, manifestadas por niveles plasmáticos de calcio >15 mg/dl y oliguria progresiva, azoemia, estupor y coma. En los lactantes son frecuentes el retraso del crecimiento, las dificultades en la alimentación y la hipotonía.

Los trastornos cognitivos, las convulsiones y la ceguera pueden ser secuelas de la hipercalcemia de larga evolución. Las manifestaciones psiquiátricas incluyen depresión, confusión, demencia, estupor y psicosis.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El nivel plasmático de calcio está elevado; 39 de 45 niños con adenomas tenían niveles >12 mg/dl. La hipercalcemia es más grave en los lactantes con hiperplasia paratiroides; las concentraciones de 15-20 mg/dl son frecuentes, y se han descrito valores tan altos como 30 mg/dl. Incluso cuando la calcemia total se encuentra en el límite alto de la normalidad o solo ligeramente aumentada, con frecuencia los niveles de calcio iónico están elevados. El nivel plasmático de fósforo está reducido a cerca de 3 mg/dl o menos, y el nivel de magnesio plasmático es bajo. La orina puede tener una densidad baja y fija, y los niveles de nitrógeno no proteico y de ácido úrico pueden estar elevados. En los pacientes con adenomas que tienen afectación esquelética los niveles plasmáticos de fosfatasa están elevados, pero en los lactantes con hiperplasia los niveles de fosfatasa alcalina pueden ser normales incluso cuando existe una afectación extensa del hueso.

Los niveles plasmáticos de PTH intacta están elevados, en especial en relación con la calcemia. Los niveles de calcitonina son normales. La hipercalcemia aguda puede estimular la liberación de calcitonina, pero con la hipercalcemia prolongada no se produce hipercalcitoninemia.

El hallazgo radiológico más constante y característico es la reabsorción del hueso subperióstico, que se aprecia mejor a lo largo de los márgenes de las falanges de las manos. En el cráneo puede existir una trabeculación rudimentaria o un aspecto granular como consecuencia de la rarefacción focal; puede no haber lámina dura. En fases más avanzadas de la enfermedad

puede haber rarefacción generalizada, quistes, tumores, fracturas y deformidades. Alrededor del 10% de los pacientes tiene signos radiológicos de raquitismo. Las radiografías abdominales pueden mostrar litiasis renales o nefrocálculos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otras causas de hipercalcemia pueden producir un patrón clínico similar y deben diferenciarse del hiperparatiroidismo (tabla 591.1 y fig. 591.1). Un nivel plasmático bajo de fósforo con hipercalcemia es característico del hiperparatiroidismo primario; los niveles elevados de PTH son también diagnósticos. Con la hipercalcemia de cualquier causa que no sea hiperparatiroidismo o la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, los niveles de PTH están suprimidos. Las dosis farmacológicas de corticoides disminuyen la calcemia hasta un nivel normal en los pacientes con hipercalcemia de otras causas, pero generalmente no afectan la calcemia en los pacientes con hiperparatiroidismo.

TRATAMIENTO

La exploración quirúrgica está indicada en todos los casos. Todas las glándulas deben ser cuidadosamente inspeccionadas; si se descubre un adenoma, debe extirparse. Se conocen muy pocos casos de carcinoma en niños. La mayoría de los recién nacidos con hipercalcemia grave requiere paratiroidectomía total; en otros con hipercalcemia menos grave remite de forma espontánea. Otros pacientes han sido tratados con éxito con bifosfonatos y calcimiméticos. El paciente debe ser observado tras la intervención por si desarrolla hipocalcemia o tetania; puede requerirse la administración intravenosa de gluconato cálcico durante unos días. La calcemia vuelve después gradualmente a un nivel normal y, en circunstancias normales, una dieta rica en calcio y fósforo debe mantenerse solo durante varios meses tras la intervención.

La TC, la ecografía en tiempo real y la gammagrafía de sustracción con perteценato de tecnecio/sestamibi, solas y en combinación, han demostrado ser eficaces para localizar un adenoma único frente a una hiperplasia difusa

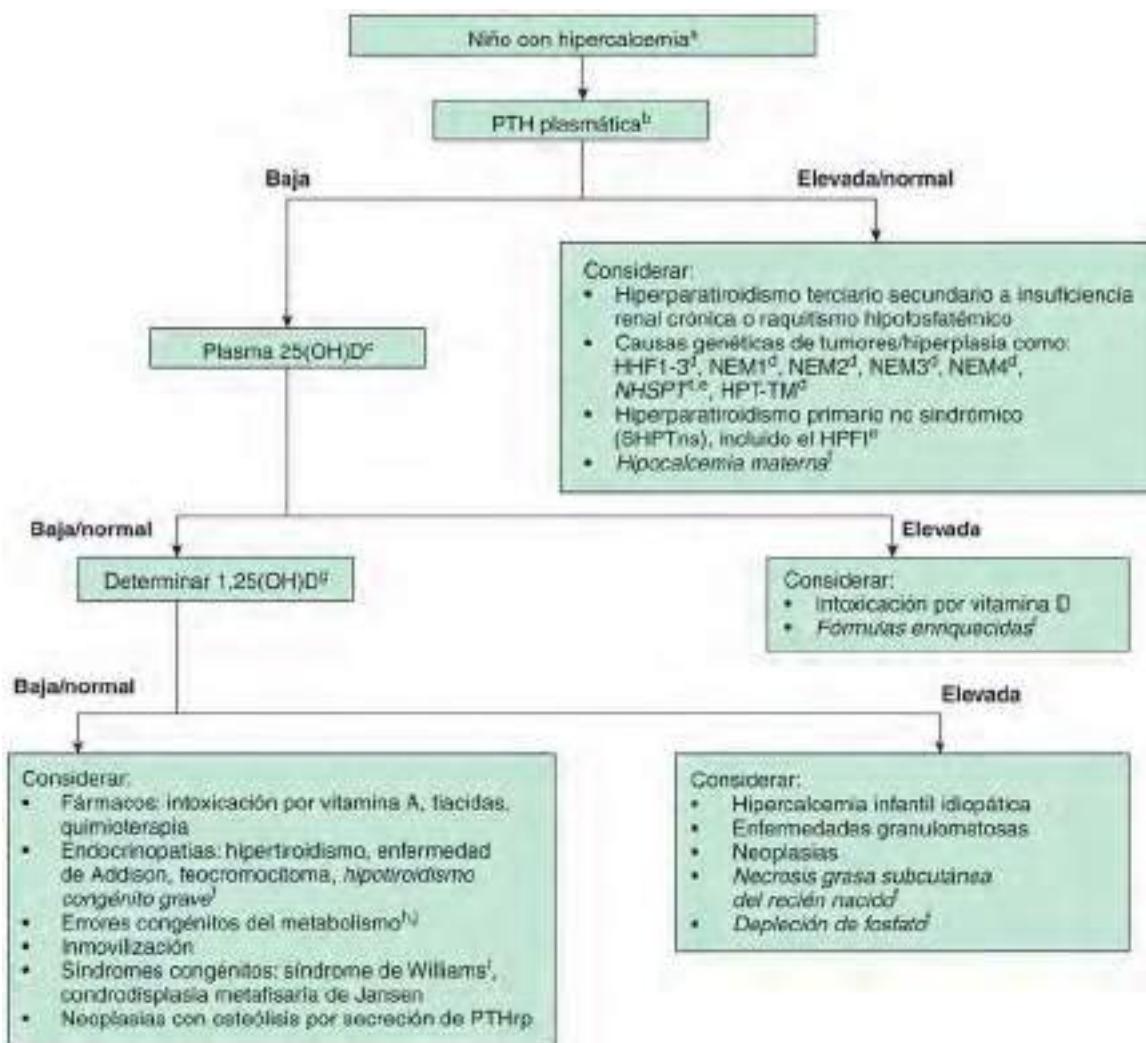


Fig. 591.1 Investigación clínica de las causas de hipercalcemia en un niño. ^aConfirmar la hipercalcemia, definida como calcio plasmático (o sérico) ajustado >1,5 mg/dl (2,60 mmol/l) o calcio ionizado >5,25 mg/dl (1,32 mmol/l). ^bPTH, hormona paratiroididea. ^c25(OH)D, 25-hidroxivitamina D. ^dHHF1-3, hipercalcemia hipocalciúrica familiar tipos 1-3; NEM1, neoplasia endocrina múltiple tipo 1; NEM2, neoplasia endocrina múltiple tipo 2; NEM3, neoplasia endocrina múltiple tipo 3; NEM4, neoplasia endocrina múltiple tipo 4; HPTGN, hipoperatiroidismo primario grave neonatal; HPT-TM, síndrome de hipoperatiroidismo-tumor mandibular. ^eHipoperatiroidismo aislado familiar. ^fTrastornos del recién nacido (en cursiva). ^g1,25(OH)2D, 1,25-dihidroxivitamina D. ^hErrores congénitos del metabolismo, por ejemplo, hipofosfatemia, deficiencia congénita de lactasa (DCL) y síndrome del pañal azul. ⁱEstos síndromes pueden acompañarse de rasgos dismórficos, por ejemplo, síndrome de Williams, condrodisplasia metafisaria de Jansen o hipofosfatemia. (De Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thaller RV: Hypercalcemic disorders in children, J Bone Miner Res 32(11): 2157-2170, 2017, Fig. 2, p 2160.)

Tabla 591.1 Causas de hipercalcemia

I.	Neonato/lactante
A.	Trastornos maternos
1.	Ingesta excesiva de vitamina D, hipoparatiroidismo, seudohipoparatiroidismo
B.	Neonato/lactante
1.	Iatrógeno: ingesta excesiva de calcio, vitamina D, vitamina A
2.	Depleción de fosfato
3.	Necrosis de la grasa subcutánea
4.	Síndrome de Williams-Beuren (del7q11.23/BAZ1B) (potencial de receptor transitorio; defecto del canal 3)
5.	Hiperparatiroidismo neonatal grave (CaSR)
6.	Condrodisplasia metafisaria, de tipo Murk-Jansen (PTH1R)
7.	Hipercalcemia idiopática del lactante (CYP24A1) (25-hidroxivitamina D 24-hidroxilasa)
8.	Persistencia de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea
9.	Deficiencia de lactasa/disacaridasa (LCT)
10.	Hipofosfatemia del lactante (TNSALP)
11.	Mucolipidosis de tipo II (GNPTAB)
12.	Síndrome del pañal azul
13.	Síndromes de Bartter antenatal de tipos 1 y 2 (SLC12A1, KCNJ1)
14.	Acidosis tubular renal distal
15.	Síndrome IMAGe (CDKN1C)
16.	Tras el trasplante de médula ósea por una osteopetrosis
17.	Endocrinopatías: insuficiencia suprarrenal primaria, hipotiroidismo congénito grave, hipertiroidismo
II.	Hiperparatiroidismo
A.	Esporádico
1.	Hiperplasia, adenoma, carcinoma paratiroideo
B.	Familiar
1.	Hiperparatiroidismo grave neonatal (CaSR)
2.	Neoplasia endocrina múltiple, tipo I (MEN1)
3.	Neoplasia endocrina múltiple, tipo IIA (RET)
4.	Neoplasia endocrina múltiple, tipo IIB (RET)
5.	Neoplasia endocrina múltiple, tipo IV (CDKN1B)
6.	Síndrome de McCune-Albright (GNAS)
7.	Hiperparatiroidismo familiar aislado 1 (CDC73)
8.	Hiperparatiroidismo familiar aislado 2 (síndrome del tumor maxilar) (CDC73)
9.	Hiperparatiroidismo familiar aislado 3
10.	Displasia metafisaria de Jansen (PTH1R)
C.	Secundaria/terciaria
1.	Tras el trasplante renal
2.	Hiperfosfatemia crónica
D.	Hipercalcemia de la malignidad
1.	Producción ectópica del péptido relacionado con la hormona paratiroidea
2.	Disolución metastásica del hueso
III.	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
A.	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar I (CaSR)
1.	Mutaciones con pérdida de función de CaSR
a.	Monoalélico: hipercalcemia benigna familiar
b.	Bialélico: hiperparatiroidismo neonatal grave
B.	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar II (GNA11)
C.	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar III, variante Oklahoma (AP2S1)
D.	Autoanticuerpos bloqueantes de CaSR
IV.	Exceso de calcio o vitamina D
A.	Síndrome de leche y alcalinos
B.	Ingesta exógena de calcio o vitamina D o aplicación tópica de vitamina D (calcitriol o análogos)
C.	Producción ectópica de calcitriol asociada a las enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, fiebre por arañazo de gato, tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, lepra; virus de la inmunodeficiencia humana; citomegalovirus; enfermedad inflamatoria intestinal crónica)
D.	Neoplasia
1.	Tumores óseos primarios
2.	Tumores metastásicos con osteólisis
3.	Linfoma, leucemia
4.	Disgerminoma
5.	Feocromocitoma
6.	Tumores secretores del péptido relacionado con la hormona paratiroidea, factores de crecimiento, citocinas, prostaglandinas, factores activadores de los osteoclastos
E.	Síndrome de Williams-Beuren (del7q11.23)
V.	Inmovilización
VI.	Otras causas
A.	Fármacos: tiacidas, litio, vitamina A y análogos, calcio, álcalis, antiestrógenos, aminofilina
B.	Nutrición parenteral total
C.	Endocrinopatías: hipertiroidismo, hipotiroidismo congénito, enfermedad de Addison, feocromocitoma
D.	Tumor secretor de polipéptido intestinal vasoactivo
E.	Insuficiencia renal aguda o crónica/administración de aluminio
F.	Hipofosfatemia
G.	Artritis juvenil idiopática: mediada por citocinas

Adaptada de Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA: Hypercalcemia in children and adolescents, *Curr Opin Pediatr* 22:508-515, 2010; Benjamin RW, Moats-Staats BM, Calikoglu A, et al: Hypercalcemia in children, *Pediatr Endocrinol Rev* 5:778-784, 2008; y Davies JH: A practical approach to the problems of hypercalcemia, *Endocr Dev* 16:93-114, 2009.

en un 50-90% de los adultos. Los cirujanos expertos en paratiroides suelen confiar en el análisis venoso selectivo intraoperatorio con determinación intraoperatoria de PTH para localizar y extirpar la fuente de la secreción incrementada de PTH.

PRONÓSTICO

El pronóstico es bueno si la enfermedad se reconoce de forma precoz y se realiza un tratamiento quirúrgico adecuado. Cuando existen lesiones óseas extensas, las deformidades pueden ser permanentes. Está indicada la búsqueda de otros miembros afectados en la familia.

591.1 Otras causas de hipercalcemia

Daniel A. Doyle

HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR (HIPERCALCEMIA FAMILIAR BENIGNA)

Los pacientes con hipercalcemia hipocalciúrica familiar habitualmente se encuentran asintomáticos, y la hipercalcemia se descubre por casualidad durante una exploración de rutina por otras circunstancias. Las glándulas paratiroides son normales, los niveles de PTH son inadecuadamente normales y la paratiroidectomía subtotal no corrige la hipercalcemia. Los niveles plasmáticos de magnesio están en el límite alto de la normalidad o levemente elevados. La relación calcio/aclaramiento de creatinina se encuentra habitualmente disminuida a pesar de la hipercalcemia.

El trastorno se hereda de forma autosómica dominante y está causado por un gen mutante en el cromosoma 3q2. La penetrancia se aproxima al 100% y los individuos afectados pueden ser diagnosticados al inicio de la infancia mediante la determinación de las concentraciones plasmáticas y urinarias de calcio. La detección de otros miembros afectados en la familia es importante para evitar una cirugía paratiroides inadecuada. El defecto es una mutación inactivadora del gen del receptor sensor de Ca^{2+} . Este receptor acoplado a proteínas G detecta el nivel de Ca^{2+} libre en la sangre e inicia la vía para aumentar el Ca^{2+} extracelular ante una hipocalcemia. Este receptor funciona en las paratiroides y en el riñón para regular la homeostasis del calcio; las mutaciones inactivadoras producen un aumento del umbral en el Ca^{2+} plasmático, con lo cual se produce una hipercalcemia leve o moderada en los heterocigotos.

ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS

La hipercalcemia se presenta en un 30-50% de los niños con sarcoidosis y con menor frecuencia en pacientes con otras enfermedades granulomatosas, como la tuberculosis. Los niveles de PTH están suprimidos y los de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ están elevados. La fuente de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ectópica es el macrófago activado a través de la estimulación por el interferón α de los linfocitos T, que abundan en las lesiones granulomatosas. A diferencia de las células tubulares renales, la 1α -hidroxilasa de los macrófagos no responde a la regulación homeostásica. La administración oral de prednisona (2 mg/kg/24 h) disminuye los niveles plasmáticos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hasta la normalidad y corrige la hipercalcemia.

HIPERCALCEMIA DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS

La hipercalcemia se produce con frecuencia en adultos con una gran variedad de tumores sólidos, pero se identifica mucho menos en niños. Se ha descrito en lactantes con tumor rabdoide maligno del riñón o nefroma mesoblástico congénito y en los niños con neuroblastoma, meduloblastoma, leucemia, linfoma de Burkitt, disgerminoma y rabdomiosarcoma. Los niveles plasmáticos de PTH pocas veces están elevados. En la mayoría de los pacientes, la hipercalcemia asociada a las neoplasias malignas está causada por niveles altos de péptido relacionado con la hormona paratiroides (PrPTH) y no de PTH. En pocas ocasiones los tumores producen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ o PTH de forma ectópica.

CAUSAS DIVERSAS DE HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia puede presentarse en los lactantes con **necrosis grasa subcutánea**. Los niveles de PTH son normales. En un lactante, el nivel de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ estaba elevado y la biopsia de la lesión cutánea

mostró infiltración granulomatosa, lo que sugiere que el mecanismo de la hipercalcemia era similar al visto en los pacientes con otras enfermedades granulomatosas. En otro lactante, a pesar de que el nivel de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ era normal, la PTH estaba suprimida, lo que sugiere que la hipercalcemia no estaba relacionada con la PTH. El tratamiento con prednisona es eficaz.

La **hipofosfatasia**, sobre todo la forma infantil grave, suele asociarse con hipercalcemia leve a moderada (v. cap. 724). Los niveles plasmáticos de fósforo son normales y los de fosfatasa alcalina son inferiores a lo normal. Los huesos muestran lesiones similares al raquitismo en las radiografías. Los niveles urinarios de fosfoetanolamina, pirofosfato inorgánico y piridoxal 5'-fosfato están elevados; todos son un sustrato natural de la enzima fosfatasa alcalina no específica de tejido (hígado, hueso, riñón). Este trastorno autosómico recesivo se debe a mutaciones de aminoácido en la enzima fosfatasa alcalina no específica de tejido que producen una inactivación de la enzima.

La **hipercalcemia idiopática del lactante** se manifiesta como un retraso del crecimiento e hipercalcemia durante el primer año de vida, seguido de una remisión espontánea. Los niveles plasmáticos de fósforo y de PTH son normales. Se dice que este trastorno es consecuencia de un aumento de la absorción del calcio por una menor degradación de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Las mutaciones en el gen *CYP24A1* que codifica la 25-hidroxivitamina D 24-hidroxilasa, la enzima clave en la degradación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, produce un exceso del metabolito activo de la vitamina D, que a su vez causa hipercalcemia en un subgrupo de lactantes que reciben suplementos de vitamina D. Se ha descrito un aumento excesivo de los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en respuesta a la administración de PTH años después de la fase hipercalcémica.

Aproximadamente un 10% de los pacientes con **síndrome de Williams** también muestra de forma irregular una hipercalcemia infantil asociada. El fenotipo consiste en dificultades en la alimentación, crecimiento lento, cara de elfo (mandíbula pequeña, maxilar prominente, nariz inclinada hacia arriba), enfermedad renovascular y una personalidad exageradamente sociable y extrovertida (*cocktail party personality*). Existen lesiones cardíacas, como estenosis aórtica supravalvular, estenosis pulmonar periférica, hipoplasia aórtica, estenosis de las arterias coronarias y comunicación interauricular o interventricular. Si la hipercalcemia persiste, se puede desarrollar **nefrocalciosis**. El CI entre 50 y 70 se acompaña curiosamente de un aumento de la cantidad y calidad del vocabulario, memoria auditiva y uso social del lenguaje. En el 90% de los pacientes se produce un síndrome por delección de un gen contiguo con una delección submicroscópica en el cromosoma 7q11.23, que incluye la delección de un alelo de elastina, que parece ser la responsable de los problemas vasculares. El diagnóstico definitivo puede establecerse mediante técnicas específicas de hibridación in situ fluorescente. La hipercalcemia y los síntomas del sistema nervioso central pueden estar causados por la delección de genes adyacentes. La hipercalcemia se ha controlado con eficacia con prednisona o con calcitonina.

Se ha descrito la **hipervitaminosis D** que produce hipercalcemia debida a la ingesta de leche enriquecida de forma incorrecta con cantidades excesivas de vitamina D. No todos los pacientes con hipervitaminosis D desarrollan hipercalcemia. Los lactantes afectados pueden presentar retraso del crecimiento, nefrolitiasis, insuficiencia renal y osteoesclerosis. Los niveles plasmáticos de $25(\text{OH})\text{D}$ son un indicador mejor de la hipervitaminosis D que los de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, porque el $25(\text{OH})\text{D}$ tiene una vida media más larga.

La **inmovilización prolongada** puede producir hipercalcemia y, en ocasiones, deterioro de la función renal, hipertensión y encefalopatía. Los niños con raquitismo hipofosfatémico que se someten a cirugía con la consiguiente inmovilización a largo plazo tienen riesgo de hipercalcemia y deberían disminuir o interrumpir la administración de los suplementos de vitamina D.

La **condrodisplasia metafisaria tipo Jansen** es un trastorno genético infrecuente caracterizado por enanismo con extremidades cortas e hipercalcemia grave, pero asintomática (v. cap. 714). Los niveles circulantes de PTH y péptido relacionado con la hormona paratiroides son indetectables. Estos pacientes tienen una mutación activadora del receptor de PTH-péptido relacionado con la hormona paratiroides que produce alteraciones en la homeostasis del calcio y en la placa de crecimiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 4

Trastornos de la glándula suprarrenal

Capítulo 592

Fisiología de la glándula suprarrenal

592.1 Histología y embriología

Perrin C. White

La glándula suprarrenal está compuesta por dos tejidos endocrinos: la médula y la corteza. Las células cromafines de la médula suprarrenal derivan del neuroectodermo, mientras que las células de la corteza suprarrenal proceden del mesodermo. Las células mesodérmicas también contribuyen al desarrollo de las gónadas. Las glándulas suprarrenales y las gónadas tienen en común determinadas enzimas implicadas en la síntesis de esteroides; un error congénito en la esteroidogénesis en un tejido puede estar presente también en el otro.

La corteza suprarrenal del niño mayor y del adulto consta de tres zonas: la **zona glomerulosa**, la zona más externa, localizada inmediatamente debajo de la cápsula; la **zona fascicular**, la zona intermedia; y la **zona reticular**, la zona más interna, adyacente a la médula suprarrenal. La zona fascicular es la zona más amplia y constituye aproximadamente el 75% de la corteza; la zona glomerulosa, el 15%, y la zona reticular, el 10%. Las células de la glomerulosa son pequeñas, con una relación citoplasma:núcleo baja, un número intermedio de inclusiones lipídicas y núcleos pequeños que contienen una cromatina más condensada que las células de las otras dos zonas. Las células de la zona fascicular son grandes, con una relación citoplasma:núcleo alta y muchas inclusiones lipídicas que confieren al citoplasma un aspecto espumoso, vacuulado. Las células se disponen en cordones radiales. Las células de la zona reticular se disponen en cordones anastomóticos irregulares. La relación citoplasma:núcleo es intermedia y el compacto citoplasma tiene un contenido lipídico relativamente escaso.

La zona glomerulosa sintetiza **aldosterona**, el mineralcorticoide natural más potente del ser humano. La zona fascicular produce **cortisol**, el glucocorticoide natural más potente en humanos, y la zona fascicular y la zona reticular sintetizan los andrógenos suprarrenales.

La médula suprarrenal consta sobre todo de células neuroendocrinas (cromafines) y células gliales (de sostén) con tejido conjuntivo y células vasculares. Las células neuroendocrinas son poliédricas con citoplasma abundante y un núcleo pequeño, pálido. Bajo el microscopio electrónico, el citoplasma contiene muchos gránulos secretores de gran tamaño que contienen catecolaminas. Las células gliales tienen menos citoplasma y un núcleo más basófilo.

El primordio de la glándula suprarrenal fetal puede reconocerse a las 3-4 semanas de gestación justo por encima del mesonefros en desarrollo. A las 5-6 semanas se desarrolla la cresta gonadal para formar las células esteroidogénicas de las gónadas y la corteza suprarrenal; las células suprarrenales y gonadales se separan, las células suprarrenales migran hacia el retroperitoneo y las células gonadales lo hacen en dirección caudal. A las 6-8 semanas de gestación, la glándula aumenta de tamaño rápidamente, las células de la parte más interna de la corteza se diferencian para formar la zona fetal y el borde externo subcapsular permanece como la zona definitiva. El primordio de la corteza suprarrenal es invadido en este momento por elementos nerviosos simpáticos que se diferencian en células cromafines capaces de sintetizar y almacenar catecolaminas. La catecol-O-metiltransferasa, que convierte noradrenalina en adrenalina, se expresa más adelante en la gestación. Hacia el final de la semana 8 de gestación, la glándula suprarrenal encapsulada se asocia con el polo superior del riñón. Hacia las semanas 8-10, las células de la zona fetal son capaces de realizar una esteroidogénesis de forma activa.

En el recién nacido a término, el peso combinado de ambas glándulas suprarrenales es 7-9 g. Al nacer, la corteza fetal más interna supone aproximadamente el 80% de la glándula y la parte externa de la corteza «verdadera», el 20%. En unos pocos días la corteza fetal comienza a involucionar y sufre una reducción del 50% al mes de edad. Por el contrario, la médula suprarrenal es relativamente pequeña al nacer y aumenta de tamaño de forma proporcional durante los 6 meses posteriores al nacimiento. Al año, las glándulas suprarrenales pesan cada una <1 g. El crecimiento suprarrenal desde entonces produce unas glándulas adultas que alcanzan un peso conjunto de 8 g. Las zonas fascicular y glomerulosa están completamente diferenciadas a los 3 años de edad. La zona reticular no se desarrolla por completo hasta la pubertad.

La **corticotropina (ACTH)** es esencial para el crecimiento y la maduración de las glándulas suprarrenales; la regulación de la ACTH por la retroalimentación del cortisol se establece aparentemente hacia la semana 8-10 de gestación. Otros factores importantes en el crecimiento fetal y la esteroidogénesis son las gonadotropinas coriônicas placentarias y varios factores de crecimiento peptídicos producidos por la placenta y el feto.

Varios factores de transcripción son esenciales para el desarrollo de las glándulas suprarrenales. Los tres factores de transcripción que se han relacionado con hipoplasia suprarrenal en humanos son el factor esteroidogénico 1 (*SF-1*; NR5A1), *DAX-1* (reversión sexual dosis-sensible, hipoplasia suprarrenal congénita, cromosoma X; NR0B1) y el oncogén *GLI3*. La interrupción de *SF-1*, localizado en el cromosoma 9q33, produce agenesia gonadal y con frecuencia suprarrenal, ausencia de células gonadotropas hipofisarias y defectos en el desarrollo del hipotálamo ventral medial. Las delecciones en marco y las mutaciones de marco de lectura y de aminoácido de este gen se han asociado con insuficiencia ovárica 46,XX y disgenesia gonadal 46,XY. Las mutaciones en el gen *DAX1*, localizado en Xp21, producen hipoplasia suprarrenal congénita e hipogonadismo hipogonadotropo (v. cap. 593.1). Las mutaciones de *GLI3* en el cromosoma 7p13 producen el síndrome de Pallister-Hall, que incluye otras características, como el hamartoblastoma hipotalámico, hipopituitarismo, ano imperforado y polidactilia postaxial.

La corteza suprarrenal tras el nacimiento no es estática sino que, de hecho, se regenera continuamente a partir de una población de células madre o progenitoras bajo la cápsula suprarrenal. Estas células se desplazan radialmente hacia el interior (es decir, de forma centrípeta) y pueden diferenciarse en células glomerulosas o fasciculares según sea necesario en respuesta a los estímulos tróficos apropiados (v. cap. 592.3). Varias vías de señalización, como las *sonic hedgehog* y *Wnt*, regulan este proceso. La expresión de *sonic hedgehog* se restringe a las células corticales periféricas que no expresan niveles elevados de genes esteroidogénicos, pero dan lugar a las células de la corteza subyacentes diferenciadas. La señalización *Wnt/β-catenina* mantiene el estado indiferenciado y el destino suprarrenal de las células madre/progenitoras de la corteza suprarrenal, en parte mediante la inducción de sus genes diana *DAX1* e inhibina- α , respectivamente. Los tumores suprarrenales pueden ser la consecuencia de la activación constitutiva de la vía de señalización *Wnt* (v. cap. 579), mientras que las mutaciones de *DAX1* causan la pérdida de la capacidad de la corteza suprarrenal para regenerarse; este trastorno se denomina *hipoplasia suprarrenal congénita* (v. cap. 597).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

592.2 Biosíntesis de los esteroides suprarrenales

Perrin C. White

El **colesterol** es el sustrato inicial de la biosíntesis de todos los esteroides (fig. 592.1). Aunque las células de la corteza suprarrenal pueden sintetizar colesterol de novo a partir de acetato, la mayor parte del colesterol para la formación de las hormonas de la corteza suprarrenal proviene de las lipoproteínas plasmáticas circulantes. Las células de la corteza suprarrenal expresan receptores para las lipoproteínas de baja densidad y de alta densidad en su superficie; el receptor de lipoproteínas de alta densidad se conoce como **receptor escoba de clase B, tipo I (SR-BI)**. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota que carecen de receptores de lipoproteínas de baja densidad presentan solo una leve alteración de la esteroidogénesis suprarrenal, lo que sugiere que son las lipoproteínas de alta densidad la fuente principal de colesterol. El colesterol se almacena en forma de ésteres de colesterol en vesículas y posteriormente es hidrolizado por hidrolasas de ésteres de colesterol para producir colesterol libre para la síntesis de hormonas esteroideas.

El paso limitante de la velocidad de la esteroidogénesis suprarrenal es la entrada de colesterol a través de las membranas mitocondriales externa e

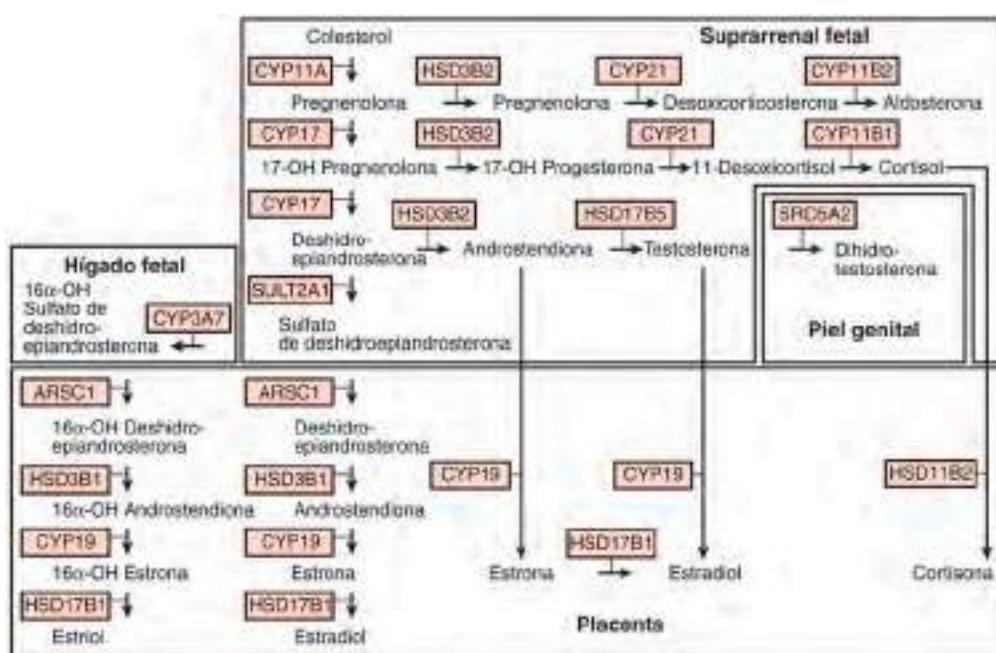


Fig. 592.1 Biosíntesis y metabolismo de esteroides durante el embarazo. Las conversiones dentro de la suprarrenal fetal, el hígado fetal, la piel genital del varón (es decir, expuesta a la testosterona) y la placenta están marcadas con flechas; también se muestra la enzima que media cada conversión. Las conversiones enzimáticas en la corteza suprarrenal son las mismas en las etapas posnatal y prenatal, pero la biosíntesis de cortisol y aldosterona es más prominente, y normalmente se sintetiza poca testosterona. Muchas de las enzimas implicadas son citocromos P450 (CYP). Las enzimas suprarrenales incluyen la CYP11A, enzima que escinde la cadena lateral del colesterol (P450ccc según la antigua terminología); HSD3B2, 3β-hidroxiesteroido deshidrogenasa/Δ4,Δ5 isomerasa tipo 2; CYP 17, 17β-hidroxilasa/17,20-liasa (P450c17); CYP21, 21-hidroxilasa (P450c21); CYP11B1, 11β-hidroxilasa (P450c11); CYP 11B2, aldosterona sintetasa (P450aldo; esta enzima media sucesivamente reacciones 11β-hidroxilasa, 18-hidroxilasa y 18 oxidasa en la zona glomerulosa para la conversión de desoxicorticosterona en aldosterona). Otras enzimas importantes en la unidad fetoplacentaria son ARSC1, arilsulfatasa; CYP19, aromatasa (P450arom); HSD3B1, 3β-hidroxiesteroido deshidrogenasa/Δ4,Δ5 isomerasa tipo 1; HSD11B2, 11β-hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo 2; HSD17B1 y HSD17B5 son dos enzimas 17-hidroxiesteroido deshidrogenasa diferentes; SRD5A2, esteroide 5α-reductasa tipo 2; SULT2A1, esteroide sulfotransferasa.

interna. Esto requiere la participación de varias proteínas, particularmente la proteína **reguladora aguda de la esteroidogénesis (STAR)**. La proteína STAR tiene una vida media muy corta y su síntesis es inducida rápidamente por factores tróficos (corticotropina); por ello, es el principal regulador de la biosíntesis de hormonas esteroideas a corto plazo (de minutos a horas).

La cadena lateral de colesterol se escinde en la membrana mitocondrial interna para producir pregnenolona. Esta reacción es catalizada por la **enzima que escinde la cadena lateral del colesterol** (colesterol desmolasa, enzima de que escinde la cadena lateral, P450ccc, CYP11A1; el último término es la nomenclatura sistemática actual), una enzima del **citocromo P450** (CYP). Como otras P450, es una hemoproteína unida a membrana con una masa molecular de aproximadamente 50 kDa. Acepta electrones de un sistema transportador de electrones mitocondrial dependiente de NADPH que consta de dos proteínas complementarias, la adrenodoxina reductasa (una flavoproteína) y la adrenodoxina (una proteína pequeña que contiene hierro no hemo). Las enzimas P450 utilizan electrones y O₂ para hidroxilar el sustrato y formar H₂O. En el caso de la reacción de escisión de la cadena lateral del colesterol, se producen tres reacciones oxidativas sucesivas para escindir el enlace de los carbonos C20,22. La pregnenolona difunde después al exterior de la mitocondria y entra en el retículo endoplásmico. Las reacciones siguientes que se producen dependen de la zona de la corteza suprarrenal.

ZONA GLOMERULOSA

En la zona glomerulosa, la pregnenolona se convierte en progesterona mediante la **3β-hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo 2** (HSD3B2), una enzima dependiente de NAD⁺ del tipo deshidrogenasa de cadena corta. La progesterona se convierte en 11-desoxicorticosterona mediante la **21-hidroxilasa esteroidea** (P450c21, CYP21), que es otro P450. Como otros P450 del retículo endoplásmico, utiliza un sistema transportador de electrones con sólo una proteína accesoria, la **oxidoreductasa del P450**.

Posteriormente la **desoxicorticosterona** entra de nuevo en la mitocondria y se convierte en aldosterona mediante la **aldosterona sintasa** (P450aldo, CYP11B2), otra enzima P450 relacionada estructuralmente con la colesterol

desmolasa. La aldosterona sintasa también realiza tres oxidaciones sucesivas: 11β-hidroxilación, 18-hidroxilación y otra nueva oxidación del carbono 18-metilo para formar un aldehído.

ZONA FASCICULAR

En el retículo endoplásmico de la zona fascicular, la pregnenolona y la progesterona son convertidas por la **17α-hidroxilasa** (P450c17, CYP17) en 17-hidroxipregnolona y **17-hidroxiprogesterona**, respectivamente. Esta enzima no se expresa en la zona glomerulosa, donde no se pueden sintetizar esteroides 17-hidroxilados. La 17-hidroxipregnolona es convertida en 17-hidroxiprogesterona y en 11-desoxicortisol por las mismas enzimas 3β-hidroxiesteroido y 21-hidroxilasa, respectivamente, que actúan en la zona glomerulosa. Por ello, los trastornos heredados en estas enzimas afectan a la síntesis de aldosterona y a la de cortisol (v. cap. 594). Por último, el 11-desoxicortisol vuelve a entrar en la mitocondria y es convertido en cortisol por la **11β-hidroxilasa esteroidea** (P450c11, CYP11B1). Esta enzima está muy relacionada con la aldosterona sintasa, pero tiene una baja actividad 18-hidroxilasa y una nula actividad 18-oxidasa. Por ello, en circunstancias normales la zona fascicular no puede sintetizar aldosterona.

ZONA RETICULAR

En la zona reticular y hasta cierto punto en la zona fascicular, la enzima 17-hidroxilasa (CYP17) tiene una actividad adicional, la escisión del enlace carbono-carbono 17,20. Esto convierte la 17-hidroxipregnolona en deshidroepiandrosterona (DHEA). La deshidroepiandrosterona se convierte en androstendiona mediante la HSD3B2. La androstendiona puede convertirse en testosterone y estrógenos en otros tejidos.

UNIDAD FETOPLACENTARIA

La síntesis de esteroides en la glándula suprarrenal fetal varía durante la gestación (v. figs. 592.1 y 592.2). Poco después de la formación de la glándula suprarrenal fetal (semana 8-10), esta secreta cortisol de manera eficiente, que es capaz de regular negativamente la hipófisis y el hipotálamo fetales para suprimir la secreción de ACTH. Este es un momento crítico para la

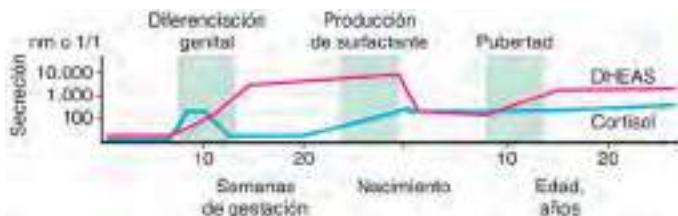


Fig. 592.2 Niveles relativos de secreción de cortisol y sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) por la glándula suprarrenal fetal durante la gestación, así como posnatal. Se muestra el momento aproximado de varios eventos. El eje vertical es logarítmico, pero los valores son aproximados. El eje horizontal no está a escala.

diferenciación de los genitales externos en ambos sexos (v. cap. 594.1); para evitar la virilización, el feto femenino no debe estar expuesto a niveles elevados de andrógenos suprarrenales, y la actividad de la aromatasa placentaria debe permanecer baja durante este periodo para minimizar la conversión de testosterona en estradiol en los fetos varones, lo que interferiría en la masculinización. Después de la semana 12, la actividad de la HSD3B2 en la glándula suprarrenal fetal disminuye y aumenta la actividad esteroide sulfocinasa. Por ello, los principales productos esteroideos de la glándula suprarrenal fetal a mitad de la gestación son DHEA y el sulfato de DHEA (DHEAS) y, mediante 16 α -hidroxilación hepática, 16 α -hidroxi DHEAS. Al mismo tiempo, se incrementa la actividad aromatasa de la placenta y la actividad sulfatasa esteroidea también está incrementada. De esta manera, la placenta utiliza la DHEA y el DHEAS como sustratos para la estrona y el estradiol, y el 16 α -OH DHEAS como sustrato para el estriol. La actividad de cortisol es baja durante el segundo trimestre, lo que serviría para evitar la secreción prematura de surfactante en los pulmones en desarrollo; los niveles de surfactante pueden afectar al momento en el que se produce el parto. A medida que se aproxima el parto, la concentración de cortisol fetal aumenta como consecuencia de una elevación de la secreción de cortisol y una disminución de la conversión de cortisol a cortisona por la **11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2** (HSD11B2). En la mitad del embarazo se producen niveles bajos de aldosterona, pero la capacidad secretora de la aldosterona aumenta al acercarse el nacimiento.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

592.3 Regulación de la corteza suprarrenal

Perrin C. White

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE CORTISOL

La secreción de glucocorticoides está regulada fundamentalmente por la ACTH (corticotropina), un péptido de 39 aminoácidos que se produce en la hipófisis anterior (v. fig. 572.2). Se sintetiza como parte de un péptido precursor de mayor peso molecular conocido como **proopiomelanocortina** (POMC). Este péptido precursor es también la fuente de la β -lipotropina. La ACTH y la β -lipotropina son divididas de nuevo para producir la hormona estimuladora de melanocitos α y β , el péptido del lóbulo intermedio similar a la corticotropina, la γ -lipotropina, las endorfinas β y γ , y la encefalina (v. cap. 572).

La ACTH se libera en pulsos secretores de amplitud variable a lo largo del día y de la noche. El ritmo diurno normal de secreción de cortisol está causado por las distintas amplitudes de los pulsos de ACTH. Los pulsos de ACTH y de cortisol se producen cada 30-120 minutos, son más elevados en el momento de despertar, son bajos en la última parte de la tarde y por la noche, y alcanzan su punto más bajo 1 o 2 horas después de que comience el sueño.

La hormona liberadora de corticotropina (CRH), sintetizada por las neuronas de la división parvocelular del núcleo paraventricular del hipotálamo, es el estimulante principal de la secreción de ACTH. La **arginina vasopresina** (AVP) aumenta la acción de la CRH. Los estímulos nerviosos procedentes del cerebro producen la liberación de CRH y AVP (v. cap. 572). La AVP y la CRH se secretan en la circulación portal hipofisaria de forma pulsátil. Esta secreción pulsátil parece ser la responsable de la liberación pulsátil (ultradiana) de ACTH. El ritmo circadiano de la liberación de corticotropina está probablemente inducido por un correspondiente ritmo circadiano de la secreción de CRH hipotalámica, regulado por el núcleo supraquiasmático con aferencias de otras áreas del cerebro. El cortisol ejerce una retroalimentación negativa sobre la síntesis y secreción de ACTH, CRH

y AVP. La ACTH inhibe su propia secreción, un efecto de retroalimentación mediado por el hipotálamo. Por ello, la secreción de cortisol es el resultado de la interacción del hipotálamo, la hipófisis y las glándulas suprarrenales y otros estímulos nerviosos.

La ACTH actúa mediante un receptor específico acoplado a proteínas G (también llamado receptor de melanocortina 2, codificado por el gen *MCR2*) para activar la **adenilato ciclase** y aumentar los niveles de **adenosina monofosfato cíclico**. Este tiene efectos a corto plazo (de minutos a horas) en el transporte de colesterol al interior de la mitocondria mediante el incremento de la expresión de la proteína StAR. Los efectos a largo plazo (de horas a días) de la estimulación por ACTH son el incremento de la captación de colesterol y la expresión de genes que codifican las enzimas requeridas para sintetizar cortisol. Estos efectos sobre la transcripción se producen, al menos en parte, mediante el aumento de la actividad de la proteína cinasa A, que fosforila varios factores reguladores de la transcripción. La señalización y el tráfico mediado por MC2R depende de la proteína accesoria de MC2R (MRAP). Las mutaciones en MC2R o en MRAP pueden causar un **déficit familiar de glucocorticoides** (v. cap. 593).

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ALDOSTERONA

La velocidad de la síntesis de aldosterona, que suele ser unas 100-1.000 veces menor que la síntesis de cortisol, está regulada sobre todo por el **sistema renina-angiotensina** y por los niveles de potasio, y con un efecto a corto plazo por la ACTH. En respuesta a la disminución del volumen intravascular, la renina se secreta por el aparato yuxtaglomerular renal. La **renina** es una enzima proteolítica que escinde el angiotensinogénico (sustrato de la renina), una α_2 -globulina sintetizada en el hígado, para dar lugar al decápепtido inactivo angiotensina I. La **enzima convertidora de angiotensina** de los pulmones y otros tejidos escinde rápidamente la angiotensina I en el octapéptido biológicamente activo **angiotensina II**. La escisión de la angiotensina II produce el heptapéptido angiotensina III. La angiotensina II y la III son potentes estimuladores de la secreción de aldosterona; la angiotensina II es un agente vasoconstrictor más potente. La angiotensina II y la III ocupan un receptor acoplado a proteínas G que activa la fosfolipasa C. Esta proteína hidroliza el fosfatidilinositol bifosfato para producir **inositol trifosfato** y **diacilglicerol**, que elevan los niveles de calcio intracelulares y activan la **proteína cinasa C** y las cinasas activadas por calmodulina. De manera similar, los niveles elevados de potasio extracelular despolarizan la membrana plasmática y aumentan la entrada de calcio a través de los canales de calcio dependientes de voltaje tipo L. La fosforilación de factores reguladores de la transcripción por las cinasas activadas por calmodulina incrementa la transcripción de la enzima aldosterona sintasa (CYP11B2) necesaria para la síntesis de aldosterona.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

Los mecanismos por los que se regulan los andrógenos suprarrenales DHEA y androstendiona no están completamente aclarados. La **adrenarquia** es un proceso de maduración de la glándula suprarrenal que produce un aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales entre los 5 y los 20 años de edad. El proceso comienza antes que los signos más precoces de pubertad y continúa a lo largo de los años en los que esta se produce. Histológicamente se asocia con la aparición de la zona reticular. Mientras que la ACTH estimula la producción de andrógenos suprarrenales de forma aguda y claramente es el estímulo principal de la liberación de cortisol, se han implicado factores adicionales en la estimulación de los andrógenos suprarrenales. Estos comprenden un descenso relativo de la expresión de HSD3B2 en la zona reticular y posiblemente aumentos de la actividad 17,20-lisasa debido a la fosforilación de CYP17 o al aumento de la expresión del citocromo b5.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

592.4 Acciones de las hormonas esteroideas suprarrenales

Perrin C. White

Las hormonas esteroideas actúan mediante varios receptores diferentes correspondientes a sus actividades biológicas conocidas: glucocorticoide, mineralcorticoide, progestágena, estrogénica y androgénica. Estos receptores pertenecen a una gran superfamilia de factores de transcripción nucleares que incluyen, entre otros, los receptores de la hormona tiroidea y del ácido

retinoico. Tienen una estructura común compuesta por un dominio carboxiterminal que une los ligandos y un dominio en la región media que se une al ADN. Este último contiene dos dedos de zinc, cada uno de los cuales consiste en un asa de aminoácidos estabilizados por cuatro residuos de cisteína que quelan un ion zinc.

Los receptores de glucocorticoides y mineralcorticoides no ligados se encuentran sobre todo en el citosol, formando complejos con otras proteínas. Las moléculas hormonales difunden a través de la membrana plasmática y se unen a los receptores, cambiando su configuración e induciendo a que sus proteínas de unión citosólicas se transloquen al núcleo, donde se unen al ADN en los elementos específicos de respuesta hormonal. Los receptores con ligando pueden atraer otros factores correguladores de la transcripción al ADN.

Mientras que los diferentes esteroides pueden compartir actividades biológicas debido a su capacidad para ligarse al mismo receptor, un determinado esteroide puede tener varios efectos biológicos en diferentes tejidos. La diversidad de las respuestas hormonales está determinada por los diferentes genes que están regulados por cada hormona en los distintos tejidos. Además, en los distintos tejidos se expresan diferentes combinaciones de correguladores, lo que permite que cada hormona esteroidea tenga muchos efectos distintos. Es más, las enzimas pueden aumentar o disminuir la afinidad de los esteroides por sus receptores y de esta forma modular su actividad. La 11 β -hidroxiesteroid deshidrogenasa tipo 1 (HSD11B1) convierte la cortisona, que no es un ligando del receptor de glucocorticoides, en cortisol, que es un glucocorticoide activo. Esto aumenta las concentraciones locales de glucocorticoides en varios tejidos, especialmente en el hígado, donde los glucocorticoides mantienen la producción hepática de glucosa (v. cap. 593.4). La sobreexpresión de esta enzima en el tejido adiposo puede predisponer al desarrollo de obesidad. Por el contrario, la HSD11B2 oxida el cortisol a cortisona, sobre todo en el riñón, lo que impide que los receptores de mineralcorticoides sean ocupados por niveles elevados de cortisol (v. cap. 593.4).

Aunque los receptores de corticoides actúan principalmente en el núcleo, algunas de las respuestas a los glucocorticoides y mineralcorticoides comienzan en unos minutos, un intervalo demasiado corto para ser explicado por un aumento de la transcripción de genes y de la síntesis de proteínas. Estos efectos «no genómicos» pueden ser mediados en algunos casos por isoformas de los receptores clásicos de glucocorticoides y mineralcorticoides asociadas a la membrana celular, que pueden acoplarse a una variedad de vías rápidas de señalización intracelular como las proteínas G. También se ha documentado la interacción directa con otras proteínas, como los canales de iones, particularmente en el sistema nervioso.

ACCIONES DE LOS GLUCOCORTICOIDEOS

Los glucocorticoides son esenciales para la supervivencia. El término *glucocorticoide* se refiere a las propiedades reguladoras de la glucosa de estas hormonas. Sin embargo, los glucocorticoides tienen múltiples efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas. También regulan la función inmunitaria, circulatoria y renal. Influyen sobre el crecimiento, el desarrollo, el metabolismo óseo y la actividad del sistema nervioso central.

En las situaciones de estrés, la secreción de glucocorticoides puede aumentar hasta 10 veces. Se cree que este incremento favorece la supervivencia mediante un aumento de la contractilidad cardíaca, del gasto cardíaco, de la sensibilidad de los efectos constrictores de las catecolaminas y otras hormonas vasoconstrictoras, de la capacidad de trabajo de los músculos esqueléticos y de la capacidad de movilizar depósitos de energía.

EFFECTOS METABÓLICOS

La acción principal de los glucocorticoides sobre el metabolismo de los hidratos de carbono es el aumento de la producción de glucosa mediante el aumento de la **gluconeogénesis** hepática. Los glucocorticoides también aumentan la resistencia celular a la insulina, por lo que disminuyen la entrada de glucosa a la célula. Esta inhibición de la captación de glucosa se produce en los adipocitos, las células musculares y los fibroblastos. Además de oponerse a la acción de la insulina, los glucocorticoides pueden actuar junto con la insulina para proteger frente a la inanición a largo plazo estimulando el depósito y la producción de glucógeno en el hígado. Ambas hormonas estimulan la actividad sintetasa de glucógeno y disminuyen la glucogenólisis. El exceso de glucocorticoides puede producir hiperglucemia, mientras que su déficit puede causar hipoglucemia.

Los glucocorticoides aumentan los niveles de ácidos grasos libres mediante la estimulación de la lipólisis y disminuyendo la captación celular de glucosa y la producción de glicerol, que es necesario para la reesterificación

de los ácidos grasos. Este aumento de la lipólisis también se estimula a través del incremento permisivo de la acción lipolítica de otros factores, como la adrenalina. Esta acción afecta a los adipocitos de forma distinta en función de su localización anatómica. En el paciente con exceso de glucocorticoides se pierde la grasa de las extremidades, pero aumenta en el tronco (obesidad centripeta), el cuello y la cara (cara de luna llena). Esto puede implicar efectos en la diferenciación de los adipocitos.

Por lo general, los glucocorticoides ejercen un efecto catabólico o antianabólico sobre el metabolismo proteico. La proteólisis en la grasa, el músculo esquelético, el hueso, el tejido linfoide y conjuntivo aumenta los aminoácidos que pueden ser utilizados como sustratos en la gluconeogénesis. El músculo cardíaco y el diafragma están casi completamente exentos de este efecto catabólico.

Efectos circulatorios y renales

Los glucocorticoides tienen un efecto inotrópico positivo sobre el corazón al aumentar el índice de trabajo del ventrículo izquierdo. Además, tienen un efecto permisivo de las acciones de la **adrenalina** y la **noradrenalina**, tanto en el corazón como en los vasos sanguíneos. En ausencia de glucocorticoides, puede producirse una disminución del gasto cardíaco y shock; en los estados de exceso de glucocorticoides, con frecuencia se observa hipertensión. Esto puede deberse a la activación del receptor de los mineralcorticoides (v. cap. 593.4) que se produce cuando la HSD11B2 renal se satura por las excesivas concentraciones de glucocorticoides.

Crecimiento

El exceso de glucocorticoides inhibe el crecimiento lineal y la maduración esquelética en los niños, aparentemente por un efecto directo sobre las epífisis. Sin embargo, los glucocorticoides son también necesarios para el crecimiento y el desarrollo normales. En el feto y en el recién nacido aceleran la diferenciación y el desarrollo de varios tejidos, como los sistemas hepático y gastrointestinal, así como la producción de surfactante por los pulmones fetales. Los glucocorticoides suelen administrarse a las mujeres embarazadas con riesgo de parto prematuro para intentar acelerar estos procesos madurativos.

Efectos inmunológicos

Los glucocorticoides tienen un papel esencial en la regulación inmunológica. Inhiben la síntesis de glucolípidos y precursores de prostaglandinas y las acciones de la bradicinina. También bloquean la secreción y los efectos de la histamina y las citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral α , interleucina 1 e interleucina 6), disminuyendo la inflamación. Las dosis altas de glucocorticoides deplecen los monocitos, los eosinófilos y los linfocitos, en especial las células T. Realizan estas acciones, al menos en parte, por la inducción de una parada del ciclo celular en la fase G₁ y mediante la activación de la apoptosis por efectos mediados por los receptores de los glucocorticoides. Los efectos sobre los linfocitos se ejercen principalmente sobre las células T colaboradoras de tipo 1 y por tanto sobre la inmunidad celular, mientras que las células T colaboradoras de tipo 2 quedan exentas de estas acciones, lo que conlleva una respuesta inmunitaria predominantemente humorar. Las dosis farmacológicas de glucocorticoides también pueden disminuir el tamaño de los tejidos inmunológicos (bazo, timo y ganglios linfáticos).

Los glucocorticoides aumentan los recuentos periféricos de células polimorfonucleares, sobre todo porque evitan su salida de la circulación. Los glucocorticoides disminuyen la diapédesis, la quimiotaxis y la fagocitosis de las células polimorfonucleares. Por ello, la movilidad de estas células está alterada de tal forma que no llegan al lugar de la inflamación para organizar una respuesta inmunitaria apropiada. Los niveles altos de los glucocorticoides disminuyen las respuestas inflamatorias e inmunitarias celulares y aumentan la susceptibilidad a determinadas infecciones bacterianas, víricas, fúngicas y parasitarias.

Efectos sobre la piel, el hueso y el calcio

Los glucocorticoides inhiben a los fibroblastos, lo que produce un aumento de la formación de equimosis, y alteran la curación de las heridas con atrofia cutánea. Este efecto explica el adelgazamiento de la piel y las estrías que se ven en los pacientes con síndrome de Cushing.

Los glucocorticoides tienen un efecto global de disminución de la calcemia y se han utilizado en el tratamiento urgente de determinados tipos de **hipercalcemia**. Este efecto hipocalcemiante se debe probablemente a una disminución de la absorción intestinal de calcio y de la reabsorción renal de calcio y fósforo. La calcemia, sin embargo, no suele disminuir por debajo de los niveles normales debido al aumento secundario de la secreción de hormona paratiroides.

El efecto más significativo del exceso de glucocorticoides a largo plazo sobre el calcio y el metabolismo óseo es la **osteoporosis**. Los glucocorticoides inhiben la actividad osteoblástica mediante la disminución del número y la actividad de los osteoblastos. Los glucocorticoides también disminuyen la actividad osteoclástica, pero en menor grado, lo que produce un recambio óseo bajo con un balance global negativo. La tendencia de los glucocorticoides a disminuir la calcemia y los niveles de fosfato causa hiperparatiroidismo secundario. Estas acciones reducen el depósito óseo y causan una pérdida neta de hueso mineral.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Los glucocorticoides atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica y tienen efectos directos sobre el metabolismo cerebral. Disminuyen determinados tipos de edema del sistema nervioso central y se emplean con frecuencia para el tratamiento de la hipertensión intracranal. Estimulan el apetito y producen insomnio con una reducción de la fase de sueño REM. Existe un aumento de la irritabilidad y de la labilidad emocional, con alteración de la memoria y de la capacidad para concentrarse. El exceso leve o moderado de glucocorticoides durante un período limitado de tiempo suele producir un sentimiento de euforia o bienestar, pero tanto el exceso como el déficit de glucocorticoides pueden asociarse con depresión clínica. El exceso de glucocorticoides produce **psicosis** en algunos pacientes.

Los efectos de los glucocorticoides sobre el cerebro están mediados en gran parte por las interacciones con los receptores de mineralcorticoides y de glucocorticoides (denominados a veces en este contexto receptores de corticoides tipo I y II, respectivamente). La activación de los receptores tipo II aumenta la sensibilidad de las neuronas del hipocampo al neurotransmisor serotonina, lo que podría ayudar a explicar la euforia asociada con las altas dosis de glucocorticoides. Los glucocorticoides suprimen la liberación de hormona liberadora de CRH en el hipotálamo anterior, pero la estimulan en el núcleo central de la amígdala y en el núcleo del lecho lateral de la estría terminal, donde pueden mediar los estados de miedo y ansiedad. Los glucocorticoides y otros esteroides podrían tener efectos no genómicos mediante la modulación de la actividad de los receptores del ácido γ-aminobutírico y del N-metil-d-aspartato.

ACCIONES DE LOS MINERALCORTICOIDEOS

El mineralcorticoide más importante es la aldosterona y, en menor grado, la 11-desoxicorticosterona; la corticosterona y el cortisol no suelen ser importantes como mineralcorticoides, a menos que se secreten en exceso. Los mineralcorticoides tienen acciones más limitadas que los glucocorticoides. Su función principal es mantener el volumen intravascular conservando sodio y eliminando potasio e hidrogeniones. Ejercen estas acciones en el riñón, el intestino y las glándulas salivales y sudoríparas. Además, la aldosterona puede tener efectos distintos sobre otros tejidos. Existen receptores de mineralcorticoides en el corazón y en el endotelio vascular, y la aldosterona aumenta la fibrosis miocárdica en la insuficiencia cardíaca.

Los túbulos contorneados distales y los tubos colectores corticales del riñón son los principales lugares donde actúan los mineralcorticoides, induciendo la reabsorción de sodio y la excreción de potasio. En el tubo colector medular actúan de forma permisiva y dejan que la vasopresina aumente el flujo osmótico de agua. Por ello, los pacientes con déficit de mineralcorticoides pueden desarrollar **pérdida de peso, hipotensión, hiponatremia e hipopotasemia**, mientras que los pacientes con exceso de mineralcorticoides pueden presentar hipertensión, hipopotasemia y alcalosis metabólica (v. caps. 593-596).

Los mecanismos por los que la aldosterona afecta a la excreción de sodio no se comprenden del todo. La mayoría de los efectos de la aldosterona se debe presumiblemente a cambios en la expresión génica mediados por el receptor de mineralcorticoides, y de hecho los niveles de las subunidades de la Na⁺, K⁺-adenosina trifosfatasa y el canal epitelial de sodio aumentan en respuesta a la aldosterona. Además, la aldosterona incrementa la expresión de la cinasa sérica regulada por corticoides (SGK), que indirectamente reduce el recambio de las subunidades del canal epitelial de sodio y por tanto aumenta el número de canales de sodio abiertos.

El receptor de mineralcorticoides tiene afinidades similares in vitro para el cortisol y la aldosterona, aunque el cortisol es un mineralcorticoide débil in vivo. Esta discrepancia se debe a la acción de la HSD11B2, que convierte el cortisol en cortisona. La cortisona no es un ligando del receptor, mientras que la aldosterona no es un sustrato para la enzima. La inhibición farmacológica (según se produce con el consumo excesivo de regaliz) o el déficit genético de esta enzima permite que el cortisol ocupe los receptores

de mineralcorticoides renales y produzca retención de sodio e hipertensión; el trastorno genético se denomina **síndrome de exceso aparente de mineralcorticoideos**.

ACCIONES DE LOS ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

Muchas acciones de los andrógenos suprarrenales se ejercen mediante su conversión a andrógenos o estrógenos activos, como la **testosterona**, la **dihidrotestosterona**, la **estriona** y el **estradiol**. En hombres, <2% de los andrógenos con importancia biológica deriva de la producción suprarrenal, mientras que en las mujeres alrededor del 50% de los andrógenos es de origen suprarrenal. La contribución suprarrenal a los niveles circulantes de estrógenos es importante, sobre todo en condiciones patológicas, como los tumores suprarrenales feminizantes. Los andrógenos suprarrenales contribuyen al desarrollo fisiológico del vello púbico y axilar durante la pubertad normal. También tienen una función importante en la fisiopatología de la **hiperplasia suprarrenal congénita**, la **adrenarquia prematura**, los **tumores suprarrenales** y el **síndrome de Cushing** (v. caps. 594, 595 y 597).

En el ser humano, los niveles circulantes de DHEA y DHEAS, los principales andrógenos suprarrenales, alcanzan un pico en la fase temprana de la edad adulta y después disminuyen. Esto ha llevado a especular que algunos de los cambios fisiológicos relacionados con la edad pueden revertirse mediante la administración de DHEA, y se han sugerido efectos beneficiosos (aunque no se han demostrado) sobre la sensibilidad a la insulina, la densidad mineral ósea, la masa muscular, el riesgo cardiovascular, la obesidad, el riesgo de cáncer, la autoinmunidad y el sistema nervioso central.

Corticoides sintéticos

Se dispone de muchos análogos sintéticos de la cortisona y la hidrocortisona. La **prednisona** y la **prednisolona** son derivados con un doble enlace adicional en el anillo A. Al igual que la cortisona, la prednisona no es un esteroide activo, pero se convierte en prednisolona por acción de la HSD11B1 en el hígado. La prednisona y la prednisolona son unas 4-5 veces más potentes en la actividad antiinflamatoria y en la acción sobre los hidratos de carbono, pero tienen un efecto sobre la retención de agua y sodio ligeramente menor que el cortisol. Los derivados halogenados tienen efectos diferentes. La betametasona y la **dexametasona** tienen una potencia glucocorticoidea 25-40 veces mayor que el cortisol, pero su efecto mineralcorticoide es escaso. Estos análogos se suelen emplear en dosis farmacológicas por sus propiedades antiinflamatorias o inmunsupresoras. La fludrocortisona tiene una actividad antiinflamatoria 15 veces mayor que la hidrocortisona, pero es más de 125 veces más activa como mineralcorticoide; se emplea para tratar el déficit de aldosterona.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

592.5 Médula suprarrenal

Perrin C. White

Las hormonas principales de la médula suprarrenal son las catecolaminas con actividad fisiológica: **dopamina, noradrenalina y adrenalina** (fig. 592.3). La síntesis de catecolaminas también se produce en el cerebro, en las terminaciones nerviosas simpáticas y en el **tejido cromafín** fuera de la médula suprarrenal. Los metabolitos de las catecolaminas se excretan en la orina, principalmente el ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico, la **metanefrina** y la **normetanefrina**. Las determinaciones urinarias de metanefrinas y catecolaminas se emplean para detectar **feocromocitomas** de la médula suprarrenal y del sistema nervioso simpático (v. cap. 598).

Las proporciones de la adrenalina y la noradrenalina en la glándula suprarrenal varían con la edad. En los estadios fetales precoces, prácticamente no existe adrenalina; al nacer, la noradrenalina continúa predominando. Sin embargo, en los adultos la noradrenalina supone solo el 10-30% de las aminas vasoactivas en la médula.

Los efectos de las catecolaminas están mediados por una serie de receptores adrenérgicos acoplados a proteínas G. Tanto la adrenalina como la noradrenalina aumentan la presión arterial media, pero solo la adrenalina aumenta el gasto cardíaco. Mediante el aumento de la resistencia vascular periférica, la noradrenalina aumenta las presiones arteriales sistólica

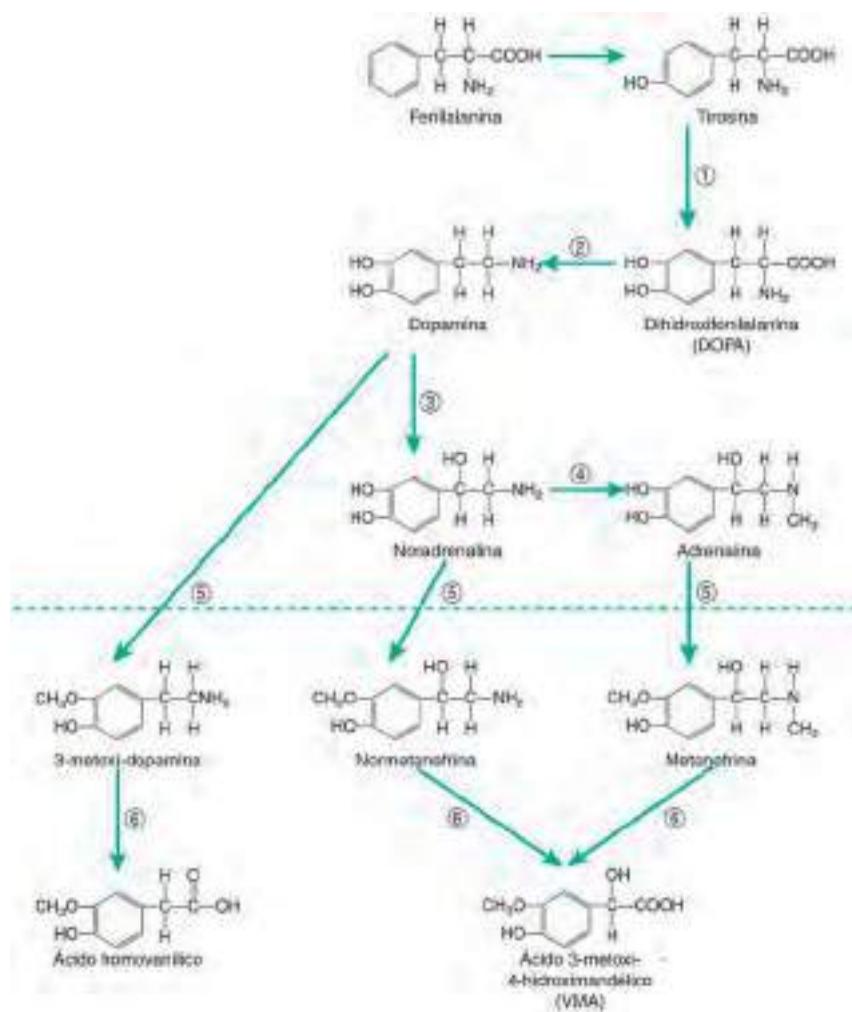


Fig. 592.3 Biosíntesis (sobre la línea de puntos) y metabolismo (bajo la línea de puntos) de las catecolaminas noradrenalina y adrenalina. Enzimas: 1, tiroxina hidroxilasa; 2, dopa descarboxilasa; 3, dopamina β -oxidasa; 4, feniletanalamina-N-metiltransferasa; 5, catecol-O-metiltransferasa; 6, monoaminoxidasa.

y diastólica con solo una ligera reducción en la frecuencia del pulso. La adrenalina aumenta la frecuencia del pulso y, mediante la disminución de la resistencia vascular periférica, disminuye la presión diastólica. Los efectos hiperglucémicos y termogénicos de la noradrenalina son mucho menos pronunciados que los de la adrenalina.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

producir una hipofunción de la corteza suprarrenal, denominada insuficiencia suprarrenal secundaria; el término *insuficiencia suprarrenal terciaria* se utiliza en ocasiones para denominar los casos originados por una disfunción hipotalámica ([tabla 593.2](#)).

593.1 Insuficiencia suprarrenal primaria

Perrin C. White

La insuficiencia suprarrenal primaria en los niños puede estar causada en su mayoría por trastornos genéticos que se manifiestan con frecuencia, pero no siempre, en la lactancia y con menor frecuencia por trastornos adquiridos como las enfermedades autoinmunes ([tabla 593.3](#)). La susceptibilidad a los trastornos autoinmunes con frecuencia tiene una base genética, por lo que estas distinciones no son absolutas.

ETIOLOGÍAS HEREDADAS

Defectos congénitos de la esteroidogénesis

Las causas más frecuentes de insuficiencia corticosuprarrenal en la lactancia son las formas de hiperplasia suprarrenal congénita con síndrome perdedor de sal (v. cap. 594). Alrededor del 75% de los lactantes con déficit de 21-hidroxilasa, casi todos los lactantes con hiperplasia suprarrenal lipídica y la mayoría de los lactantes con un déficit de 3 β -hidroxiesteroidoide deshidrogenasa manifiestan síntomas de pérdida de sal en el periodo neonatal porque son incapaces de sintetizar cortisol o aldosterona.

Capítulo 593 Insuficiencia corticosuprarrenal

Perrin C. White

En la insuficiencia suprarrenal primaria, las lesiones congénitas o adquiridas de la corteza suprarrenal impiden la producción de cortisol y con frecuencia de aldosterona ([tabla 593.1](#)). La insuficiencia suprarrenal primaria adquirida se denomina **enfermedad de Addison**. La disfunción de la hipófisis anterior o del hipotálamo puede causar un déficit de corticotropina (ACTH) y

Tabla 593.1 | Causas de insuficiencia suprarrenal primaria

PATOGENIA O GENÉTICA		CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA		
Déficit de 21-hidroxilasa	Mutaciones en <i>CYP21A2</i>	Hiperandrogenismo
Déficit de 11β-hidroxilasa	Mutaciones en <i>CYP11B1</i>	Hiperandrogenismo, hipertensión
Déficit de 3β-hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo 2	Mutaciones en <i>HSD3B2</i>	Genitales ambiguos en niños, virilización posnatal en niñas
Déficit de 17α-hidroxilasa	Mutaciones en <i>CYP17A1</i>	Reversión del sexo XY, retraso puberal en ambos sexos, hipertensión
Déficit de oxidoreductasa P450	Mutaciones en <i>POR</i>	Malformaciones esqueléticas (síndrome de Antley-Bixler), alteraciones de los genitales
Déficit de enzima que escinde la cadena lateral del citocromo P450	Mutaciones en <i>CYP11A1</i>	Reversión del sexo XY
Hiperplasia suprarrenal congénita lipóidea	Mutaciones en <i>STAR</i>	Reversión del sexo XY
OTROS TRASTORNOS GENÉTICOS		
Adrenoleucodistrofia o adrenomieloneuropatía	Mutaciones en <i>ABCD1</i>	Debilidad, espasticidad, demencia, ceguera, tetraparesia. La adrenomieloneuropatía es una variante más leve de la adrenoleucodistrofia con progresión más lenta
Síndrome triple A (síndrome de Allgrove)	Mutaciones en <i>AAAS</i>	Acalasia, alacrimia, déficits cognitivos, déficits neuromusculares, hiperqueratosis
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	Mutaciones en <i>DHCR7</i>	Malformaciones craneofaciales, retraso del crecimiento y del desarrollo, déficit de colesterol
Síndrome de Wolman	Mutaciones en <i>LIPA</i>	Calcificaciones suprarrenales bilaterales, hepatoesplenomegalia
Síndrome de Kearns-Sayre	Delecciones en ADN mitocondrial	Oftalmoplejía externa, degeneración retiniana y defectos de la conducción cardíaca; otras endocrinopatías
Síndrome de Pallister-Hall	Mutaciones en <i>GLI3</i>	Hamartoblastoma hipotalámico, hipopituitarismo, ano imperforado, polidactilia postaxial
Síndrome IMAGe	Mutaciones en <i>CDKN1C</i> o <i>POLE</i>	Crecimiento intrauterino retardado, displasia metafisaria, hipoplasia suprarrenal congénita y anomalías genitales
<i>Hipoplasia suprarrenal congénita</i>		
Ligada al X	Mutaciones en <i>NR0B1</i>	Hipogonadismo hipogonadotropo en varones
Síndrome del gen contiguo a Xp21	Deleción de genes de la distrofia muscular de Duchenne, glicerol cinasa y mutaciones en <i>NR0B1</i>	Distrofia muscular de Duchenne, déficit de glicerol cinasa, retraso psicomotor
Ligado a SF-1	Mutaciones en <i>NR5A1</i>	Reversión del sexo XY
<i>Déficit familiar de glucocorticoides o síndromes de insensibilidad a corticotropina</i>		
Tipo 1	Mutaciones en <i>MC2R</i>	Talla alta, características faciales típicas, como hipertelorismo y frente prominente
Tipo 2	Mutaciones en <i>MRAP</i>	
Variante del déficit familiar de glucocorticoides	Mutaciones en <i>MCM4</i>	Retraso del crecimiento, aumento de las roturas cromosómicas, déficit de células natural killer
Variante del déficit familiar de glucocorticoides	Mutaciones en <i>NNT</i>	
AUTOINMUNE		
Aislada	Esporádica; asociaciones con <i>HLA-DR3-DQ2</i> , <i>HLA-DR4-DQ8</i> , <i>MICA</i> , <i>CTLA4</i> , <i>PTPN22</i> , <i>CIITA</i> , <i>CLEC16A</i>	Ninguna
SPA tipo 1 (PACDE)	Mutaciones en <i>AIRE</i>	Candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo, otros trastornos autoinmunes
SPA tipo 2	Esporádica; asociaciones con <i>HLA-DR3</i> , <i>HLA-DR4</i> , <i>CTLA4</i>	Enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes tipo 1, otras enfermedades autoinmunes
SPA tipo 4	Esporádica; asociaciones con <i>HLA-DR3</i> , <i>CTLA4</i>	Otras enfermedades autoinmunes (gastritis autoinmune, vitíligo, enfermedad celíaca, alopecia), excluyendo la enfermedad tiroidea y la diabetes tipo 1
INFECCIOSA		
Suprarrenalitis tuberculosa	Tuberculosis	Manifestaciones de tuberculosis en otros órganos
SIDA	VIH-1	Otras enfermedades asociadas al SIDA
Suprarrenalitis fungica	Histoplasmosis, criptococcosis, coccidioidomicosis	Infecciones oportunistas
Sepsis meningocócica (síndrome de Waterhouse-Friderichsen)	<i>Neisseria meningitidis</i>	
Tripanosomiasis africana	<i>Trypanosoma brucei</i>	Afectación de otros órganos por la tripanosomiasis
OTRAS CAUSAS ADQUIRIDAS		
Hemorragia suprarrenal bilateral	Sepsis meningocócica (síndrome de Waterhouse-Friderichsen); síndrome antifosfolípido primario; parto traumático; anticoagulación	Síntomas y signos de la enfermedad subyacente

Tabla 593.1 Causas de insuficiencia suprarrenal primaria (cont.)

PATOGENIA O GENÉTICA		CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL
Metástasis suprarrenales bilaterales	Principalmente tumores de pulmón, estómago, mama y colon	Síntomas y signos de la enfermedad subyacente
Infiltración suprarrenal bilateral	Linfoma suprarrenal primario, amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis (infrecuente)	Síntomas y signos de la enfermedad subyacente
Suprarreñectomía bilateral		Síntomas y signos de la enfermedad subyacente
INDUCIDO POR FÁRMACOS		
Mitotano (<i>o,p'</i> -DDD)	Citotoxicidad	Ninguna, excepto las asociadas al fármaco
Aminoglutetimida	Inhibición de la enzima que escinde la cadena lateral del colesterol (CYP11A1)	Ninguna, excepto las asociadas al fármaco
Trilostano	Inhibición de la 3 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo 2	Ninguna, excepto las asociadas al fármaco
Etomidato	Inhibición de la 11 β -hidroxilasa (CYP11B1)	Ninguna, excepto las asociadas al fármaco
Ketoconazol, fluconazol	Inhibición de las enzimas mitocondriales del citocromo P450 (p. ej., CYP11A1, CYP11B1)	Ninguna, excepto las asociadas al fármaco

AAAS, síndrome de acalasia, insuficiencia suprarrenal y alacrimia; ABCD, dominio de unión a ATP, subfamilia D; ABCG5, dominio de unión a ATP, subfamilia G, miembro 5; ABCG8, dominio de unión a ATP, subfamilia G, miembro 8; CIITA, transactivador clase II; CTLA-4, antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos; DHCR7, 7-deshidrocolesterol reductasa; HLA, antígeno leucocitario humano; IMAGe, crecimiento intrauterino retardado (CIR), displasia metafisaria, hipoplasia suprarrenal congénita (HSC) y anomalías genitales; LIPA, lipasa A; MC2R, receptor de melanocortina 2; MCM4, componente 4 del complejo de mantenimiento minicromosomal; MICA, gen A de la cadena asociada al complejo mayor de histocompatibilidad clase I; MRAP, proteína accesoria del receptor de la melanocortina 2; PACDE, poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis, distrofia ectodérmica; PTPN22, proteína tirosina fosfatasa, tipo no receptor 22; SPA, síndrome de poliendocrinopatía autoinmune; STAR, proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis.

Adaptada de Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP: Adrenal insufficiency. Lancet 383:2152-2164, 2014, Table 1, pp 2153-2154.

Hipoplasia suprarrenal congénita

La hipoplasia suprarrenal congénita (HSC) es una causa relativamente frecuente de insuficiencia suprarrenal en los niños varones junto con la hiperplasia suprarrenal congénita, la enfermedad autoinmune y la adrenoleucodistrofia (ALD). A pesar del nombre del trastorno, la HSC es predominantemente una insuficiencia del desarrollo de la zona definitiva de la corteza suprarrenal; la zona fetal puede ser relativamente normal. Como consecuencia de ello, la insuficiencia suprarrenal generalmente se manifiesta conforme involuciona la zona fetal tras el nacimiento (v. cap. 592), con inicio de los síntomas en la lactancia o en los primeros 2 años de vida, u ocasionalmente en fases tardías de la infancia o incluso en la edad adulta. En algunos casos, el déficit de aldosterona se manifiesta antes que el de cortisol.

El trastorno está causado por la mutación en el gen *DAX1* (*NROB1*), un miembro de la familia de los receptores nucleares de hormonas, localizado en el cromosoma Xp21. Los varones con HSC no suelen desarrollar la pubertad debido a un hipogonadismo hipogonadotropo, causado por el mismo gen mutado *DAX1*. La criptorquidia, observada en ocasiones en estos niños, es probablemente una manifestación precoz de hipogonadismo hipogonadotropo, pero con frecuencia la función testicular en los lactantes es normal, con un pico típico o incluso anormalmente prolongado de testosterona en el primer mes de vida.

La HSC ocasionalmente se presenta dentro del síndrome de delección génica contigua, junto con la distrofia muscular de Duchenne, el déficit de glicerol cinasa, discapacidad intelectual o una combinación de estos trastornos.

Otras causas genéticas de hipoplasia suprarrenal

El factor de transcripción SF-1 es necesario para el desarrollo suprarrenal y gonadal (v. cap. 592). Los varones con una mutación heterocigótica de SF-1 (*NR5A1*) tienen una alteración del desarrollo de los testículos a pesar de tener una copia normal del gen en el otro cromosoma y pueden presentar aspecto femenino, al igual que los pacientes con hiperplasia suprarrenal lipoidea (v. cap. 594). Con poca frecuencia estos pacientes tienen además insuficiencia suprarrenal.

La hipoplasia suprarrenal puede verse también de forma ocasional en los pacientes con **síndrome de Pallister-Hall**, causado por mutaciones en el oncogén GLI3.

Adrenoleucodistrofia

En la adrenoleucodistrofia (ALD), el déficit corticosuprarrenal se asocia con desmielinización en el sistema nervioso central (v. caps. 104.2 y 617.3). Se encuentran niveles altos de los **ácidos grasos de cadena muy larga** en los

tejidos y en los líquidos corporales, como consecuencia de la alteración de su β -oxidación en los peroxisomas.

La forma más frecuente de ALD es un trastorno ligado al cromosoma X con varias presentaciones. El cuadro clínico principal es el de un trastorno neurológico degenerativo que aparece en la infancia o en la adolescencia y que progresó a demencia grave y deterioro de la visión, la audición, el lenguaje y la marcha, con fallecimiento en unos pocos años. Los síntomas neurológicos pueden ser sutiles al inicio, en ocasiones consisten solo en cambios conductuales o deterioro del rendimiento académico. La alopecia generalizada pero incompleta, similar a la de la quimioterapia, es un hallazgo característico pero poco constante. Una forma más leve de ALD ligada al X es la adrenoleucopatía, que comienza en la adolescencia tardía o en la fase precoz de la edad adulta. Los pacientes pueden mostrar signos de insuficiencia suprarrenal antes de, en el momento o después del desarrollo de síntomas neurológicos, siendo con frecuencia años los que separan su presentación. La ALD ligada al X está causada por mutaciones en el gen *ABCD1*, localizado en Xq28. El gen codifica un transportador transmembrana implicado en la importación de ácidos grasos de cadena muy larga a los **peroxisomas**. Se han descrito más de 400 mutaciones en los pacientes con ALD ligada al X. Los fenotipos clínicos pueden variar incluso dentro de cada familia, quizás debido a genes modificadores o a otros factores desconocidos. No existe correlación entre el grado de afectación neurológica y la gravedad de la insuficiencia suprarrenal. Se dispone de un diagnóstico prenatal que utiliza el análisis de ADN y la detección selectiva familiar mediante determinaciones de ácidos grasos de cadena muy larga y análisis de mutaciones. Las mujeres heterocigotas portadoras del gen ALD ligada al X pueden desarrollar síntomas a mediana edad o más tarde; la insuficiencia suprarrenal es infrecuente.

La ALD neonatal es un trastorno autosómico recesivo infrecuente. Los lactantes presentan deterioro neurológico y tienen o adquieren signos de disfunción corticosuprarrenal. La mayoría de los pacientes tiene un deterioro cognitivo grave progresivo y muere antes de los 5 años de edad. Este trastorno es un subtipo del **síndrome de Zellweger (cerebro-hepato-renal)**, en el que no se desarrollan peroxisomas debido a mutaciones en cualquiera de los distintos genes (*PEX5*, *PEX1*, *PEX10*, *PEX13* y *PEX26*) que controlan el desarrollo de esta organela.

Déficit familiar de glucocorticoides

El **déficit familiar de glucocorticoides** es una forma de insuficiencia suprarrenal crónica que se caracteriza por un déficit aislado de glucocorticoides, niveles elevados de ACTH y habitualmente producción normal de aldosterona, aunque ocasionalmente se presentan manifestaciones por pérdida de sal como en la mayoría de las otras formas de insuficiencia suprarrenal. Los

Tabla 593.2 | Causas de insuficiencia suprarrenal secundaria

	ETIOLOGÍAS	MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL
INDUCIDAS POR FÁRMACOS		
Interrupción súbita del tratamiento con glucocorticoides (sistémicos o tópicos)	Supresión de la secreción de CRH y ACTH que causa una atrofia de la corteza suprarrenal	Síntomas asociados a la enfermedad primaria
OTRAS CAUSAS ADQUIRIDAS		
Tumores hipotalámicos o hipofisarios	Adenomas, quistes, craneofaringiomas, ependimomas, meningiomas, raramente carcinomas, metástasis	Panhipopituitarismo*; síntomas asociados a la enfermedad primaria
Lesión cerebral traumática		Panhipopituitarismo*; síntomas asociados a la enfermedad primaria
Cirugía o irradiación hipotalámica o hipofisaria		Panhipopituitarismo*; síntomas asociados a la enfermedad primaria
Infecciones o procesos infiltrativos	Hipofisis linfocitaria, hemocromatosis, tuberculosis, meningitis, sarcoidosis, actinomicosis, histiocitosis X, granulomatosis de Wegener	Panhipopituitarismo*; síntomas asociados a la enfermedad primaria
Apoplejía hipofisaria (cuando se produce en una madre en el periodo periparto, se denomina síndrome de Sheehan)	Pérdidas de sangre importantes o hipotensión	Cefalea intensa de inicio brusco, alteraciones visuales, náuseas, vómitos; panhipopituitarismo*; síntomas asociados a la enfermedad primaria
CAUSAS CONGÉNITAS O GENÉTICAS		
<i>Alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso central</i>		
Anencefalia	Múltiples	Síntomas asociados a la enfermedad primaria
Holoprosencefalia	Múltiples	Síntomas asociados a la enfermedad primaria
Déficit combinado de hormonas hipofisarias (DCHP)[†]		
DCHP2	Mutaciones en <i>PROP1</i> (homeobox 1 tipo paired-like)	Panhipopituitarismo; el déficit de corticotropina se produce en la adolescencia
DCHP3	Mutaciones en <i>LHX3</i> (homeobox 3 tipo LIM)	Panhipopituitarismo; hipoacusia, cuello corto
DCHP4	Mutaciones en <i>LHX4</i> (homeobox 4 tipo LIM)	Panhipopituitarismo; silla turca pequeña, defectos cerebelosos
Displasia septoóptica, DCHP5	Mutaciones en <i>HESX1</i> (homeobox 1 tipo HESX)	Panhipopituitarismo; displasia septoóptica (ceguera debido a hipoplásia de los nervios ópticos, ausencia del septo pelúcido); retraso del desarrollo
DCHP6	Mutaciones en <i>OTX2</i> (homeobox 2 tipo orthodenticle)	Panhipopituitarismo; hipófisis posterior ectópica
Panhipopituitarismo ligado al X	Mutaciones en <i>SOX3</i> (<i>SRY</i> [región determinante del sexo en el cromosoma Y] box 3)	Panhipopituitarismo; hipoplasia infundibular, retraso del desarrollo
<i>Otros síndromes genéticos que afectan a la secreción de corticotropina</i>		
Déficit congénito de proopiomelanocortina	Mutaciones en <i>POMC</i> (proopiomelanocortina)	Obesidad grave de inicio precoz, hiperfagia, pelo de color rojo
Déficit de la convertasa de prohormona 1/3	Mutaciones en <i>PC1</i> (convertasa de prohormona 1/3)	Obesidad, malabsorción o diarrea, hipogonadismo hipogonadotropo
Déficit aislado de ACTH (corticotropina)	Mutaciones en <i>TBX19</i> (<i>T-box 19</i>)	
Síndrome de Prader-Willi	Deleción o silenciamiento de los genes en la copia paterna de los genes en la región cromosómica 15q11-q13 con impronta que incluye <i>SNRPN</i> (polipéptido N de la ribonucleoproteína nuclear pequeña) y <i>NDN</i> (necdina, miembro de la familia del antígeno del melanoma [MAGE])	Características físicas dismórficas, hipotonía, retraso del desarrollo, obesidad, déficit de la hormona del crecimiento, hipogonadismo hipogonadotropo

*Los déficits asociados de hormonas hipofisarias anteriores y/o posteriores pueden variar.

[†]El DCHP1 (mutaciones en *POU1F1*) no está asociado a déficit de corticotropina.

pacientes presentan sobre todo hipoglucemia, convulsiones y un aumento de la pigmentación durante la primera década de vida. El trastorno afecta a ambos性es por igual y se hereda de forma autosómica recesiva. Existe una importante atrofia corticosuprarrenal con una conservación relativa de la zona glomerulosa. Se han descrito mutaciones en el gen del receptor de ACTH (*MCR2*) en alrededor del 25% de estos pacientes, la mayoría de las cuales afecta al tráfico de las moléculas del receptor desde el retículo endoplásmico a la superficie celular. Otro 20% de los casos está producido por mutaciones en *MRAP*, que codifica una **proteína accesoria del receptor de melanocitos** necesaria para este tráfico. Se han identificado mutaciones en nuevos loci genéticos, incluido el homólogo 4 deficiente en proteína de mantenimiento de los minicromosomas (*MCM4*) y la transhidrogenasa de nucleótidos de nicotinamida (*NNT*). Estos genes están implicados en la replicación de ADN y en la defensa antioxidante, respectivamente. Los pacientes con mutaciones en *MCM4* también tienen retraso del crecimiento, aumento de roturas cromosómicas y déficit de células *natural killer*.

Otro síndrome de resistencia a la ACTH se produce asociado a **acalasia** del cardias gástrico y a **alacrimia** (**síndrome de la triple A** o de **Allgrove**). Estos pacientes muestran con frecuencia un trastorno neurológico progresivo consistente en disfunción autonómica, discapacidad intelectual, neuropatía motora y ocasionalmente hipoacusia. Este síndrome también se hereda de forma autosómica recesiva, y el gen *AAAS* se ha localizado en el cromosoma 12q13. La proteína codificada, aladina, podría ayudar a regular el transporte nucleocitoplásmico de otras proteínas.

Síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo I

Aunque la enfermedad de Addison se produce la mayoría de las veces de manera esporádica (v. sección sobre «Enfermedad de Addison autoinmune» en este capítulo), puede ser un componente de dos síndromes, cada uno de los cuales consiste en un conjunto de trastornos autoinmunes (v. cap. 582). El **síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo I (SPA-1)**, también conocido como síndrome de **poliendocrinopatía**

Tabla 593.3

Frecuencias de las etiologías de insuficiencia suprarrenal primaria

ETIOLOGÍA	%	EDAD EN EL DIAGNÓSTICO
Hiperplasia suprarrenal congénita	59	Lactancia
Autoimmune	16	Infancia-adolescencia
PACDE (poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica)	6	Infancia-adolescencia
Adrenoleucodistrofia	4	Infancia-adolescencia
Déficit aislado de glucocorticoides	4	Lactancia
Idiopática	4	Infancia
Síndromes	3	Lactancia
Hipoplasia suprarrenal congénita ligada al X	2	Infancia-adolescencia
Hemorragia	1	Lactancia

Datos de Perry R, Kecha O, Paquette J, et al: Primary adrenal insufficiency in children: twenty years' experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal, *J Clin Endocrinol Metab* 90:3243-3250, 2005; y Hsieh S, White PC: Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood, *J Clin Endocrinol Metab* 96:E925-E928, 2011.

autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (PACDE), se hereda de forma autosómica recesiva mendeliana, mientras que el SPA-2 (v. sección sobre «Enfermedad de Addison autoinmune» en este capítulo) tiene una herencia compleja. La **candidiasis mucocutánea crónica** suele ser la primera manifestación del SPA-1, seguida de hipoparatiroidismo y después de la enfermedad de Addison, que se desarrolla típicamente al principio de la adolescencia. Otros trastornos autoinmunes íntimamente asociados son el fallo gonadal, la alopecia, el vitíligo, la queratopatía, la hipoplasia del esmalte, la distrofia ungual, la malabsorción intestinal y la hepatitis crónica activa. El hipotiroidismo y la diabetes mellitus tipo 1 se presentan en menos del 10% de los pacientes afectados. Algunos componentes del síndrome continúan desarrollándose hasta la 5.^a década de la vida. Los pacientes con SPA-1 pueden tener autoanticuerpos frente a las enzimas CYP21, CYP17 y CYP11A1 del citocromo P450 suprarrenal. La presencia de estos anticuerpos indica una alta probabilidad de desarrollar una enfermedad de Addison o, en las pacientes mujeres, insuficiencia ovárica. La insuficiencia suprarrenal puede evolucionar rápidamente en el SPA-1; se han descrito muertes en pacientes previamente diagnosticados y muertes inexplicadas en hermanos de pacientes con SPA-1, lo que indica la necesidad de controlar de forma estrecha a los pacientes con SPA-1 (o a cualquier niño con hipoparatiroidismo de etiología desconocida) y de evaluar detalladamente a los hermanos de los pacientes con este trastorno sin afectación aparente.

El gen afectado en el SPA-1 se denomina regulador autoinmune 1 (*AIRE1*); ha sido localizado en el cromosoma 21q22.3. El gen *AIRE1* codifica un factor de transcripción que controla la expresión de muchas proteínas del timo, por lo que desempeñan una función fundamental en la generación de la tolerancia inmunológica. Se han descrito muchas mutaciones diferentes en el gen *AIRE1* en los pacientes con SPA-1, de las cuales dos (*R257X* y una delección de 3-bp) son las más frecuentes. Se ha producido una transmisión autosómica dominante en una familia debido a una mutación específica de aminoácido (*G228W*).

Trastornos de la síntesis y del metabolismo del colesterol

Los pacientes con trastornos de la síntesis o del metabolismo del colesterol, incluida la abetalipoproteinemia con déficit de lipoproteínas que contienen lipoproteína B (como las lipoproteínas de baja densidad) y la **hipercolesterolemia familiar homocigótica**, con ausencia o alteración de los receptores de lipoproteínas de baja densidad, tienen una limitación leve en la función corticosuprarrenal. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica presentan una función corticosuprarrenal normal que no se ve afectada por el tratamiento con estatinas (fármacos inhibidores de la HMB-CoA reductasa). Se ha descrito insuficiencia suprarrenal en los pacientes con **síndrome de Smith-Lemli-Opitz**, un trastorno autosómico recesivo que se manifiesta por anomalías faciales, microcefalia, anomalías de las extremidades y retraso del desarrollo (v. cap. 104.3). En el síndrome de Smith-Lemli-Opitz se han identificado mutaciones en el gen que codifica la esterol Δ^7 -reductasa, localizado en el cromosoma 11q12-q13, que producen una alteración en el

paso final de la síntesis de colesterol con una importante elevación del 7-deshidrocolesterol, niveles anormalmente bajos de colesterol e insuficiencia suprarrenal. La **enfermedad de Wolman** es un trastorno infrecuente autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen que codifica la lisasa ácida lisosómica humana en el cromosoma 10q23.2-23.3. Los ésteres de colesterol se acumulan en los lisosomas de la mayoría de los órganos y sistemas, lo que lleva al fallo orgánico. Los lactantes presentan durante el primer o segundo mes de vida hepatosplenomegalia, estatorrea, distensión abdominal y fallo de crecimiento. Existe insuficiencia suprarrenal y calcificación suprarrenal bilateral, y la muerte suele producirse en el primer año de vida.

Déficit de globulina transportadora de corticoides y disminución de la afinidad por el cortisol

El déficit de globulina transportadora de corticoides y la disminución de la afinidad por el cortisol producen niveles bajos de cortisol plasmático con niveles normales de cortisol libre urinario y ACTH plasmática normal. Se ha descrito una alta prevalencia de hipotensión y astenia en algunos adultos con trastornos por déficit de la globulina transportadora de corticoides.

ETILOGÍAS ADQUIRIDAS

Enfermedad de Addison autoinmune

La causa más frecuente de enfermedad de Addison es la destrucción autoinmune de las glándulas. Las glándulas pueden ser tan pequeñas que no se ven en la autopsia y solo se encuentran restos de tejido en los cortes microscópicos. Normalmente la médula no se destruye y existe una importante infiltración linfocitaria en el área de lo que fue la corteza. En la enfermedad avanzada se pierde toda la función corticosuprarrenal, pero en las fases tempranas de la evolución clínica puede producirse un déficit aislado de cortisol. La mayoría de los pacientes tiene **anticuerpos antisuprarrenales citoplasmáticos** en el plasma; el autoantígeno bioquímicamente definido con más frecuencia es la 21-hidroxilasa (CYP21).

La enfermedad de Addison puede aparecer como componente de dos síndromes de poliendocrinopatía autoinmune. El tipo I (SPA-1) se ha descrito con anterioridad. La **poliendocrinopatía autoinmune tipo II (SPA-2)** consiste en una enfermedad de Addison asociada a enfermedad tiroidea autoinmune (síndrome de Schmidt) o diabetes tipo 1 (síndrome de Carpenter). Puede haber insuficiencia gonadal, vitíligo, alopecia y gastritis crónica atrófica, con o sin anemia perniciosa. En estos pacientes es más frecuente la existencia de los alelos del antígeno leucocitario humano HLA-D3 y HLA-D4, que parece que confieren un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad; los alelos específicos de los genes relacionados con la cadena del complejo principal de histocompatibilidad clase I A y B (*MICA* y *MICB*) se han asociado también a este trastorno. Se han asociado polimorfismos en genes implicados en otros trastornos autoinmunes de forma inconstante con la insuficiencia suprarrenal primaria, y su contribución a su patogenia aún se considera incierta. Estos incluyen el transactivador del complejo principal de histocompatibilidad clase II (*CIITA*), miembro A de la familia 16 del dominio de lectina tipo C (*CLEC16A*) y la proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 22 (*PTPN22*). La enfermedad afecta con más frecuencia a mujeres de mediana edad y puede presentarse en muchas generaciones de la misma familia. En estos pacientes también pueden encontrarse anticuerpos antisuprarrenales, específicamente frente a las enzimas CYP21, CYP17 y CYP11A1. Una insuficiencia suprarrenal autoinmune también puede observarse en pacientes con enfermedad celiaca y con mutaciones de genes mitocondriales.

Infección

La tuberculosis fue una causa frecuente de destrucción suprarrenal en el pasado, pero es mucho menos prevalente en la actualidad. La etiología infecciosa más frecuente de la insuficiencia suprarrenal es la meningococemia (v. cap. 218); la crisis suprarrenal por esta causa se denomina **síndrome de Waterhouse-Friderichsen**. Los pacientes con SIDA pueden tener varias alteraciones subclínicas en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS), pero la insuficiencia suprarrenal franca es infrecuente. Sin embargo, los fármacos empleados en el tratamiento del SIDA pueden afectar la homeostasis hormonal suprarrenal.

Fármacos

El **ketoconazol**, un fármaco antifúngico, puede causar insuficiencia suprarrenal por inhibición de las enzimas suprarrenales. El mitotano (*o,p'-DDD*), empleado en el tratamiento del carcinoma de la corteza suprarrenal y del síndrome de Cushing refractario (v. caps. 595 y 597), es citotóxico para la corteza suprarrenal y también puede alterar el metabolismo extrasuprarrenal del cortisol. En un porcentaje considerable de los pacientes tratados con mitotano se producen signos de insuficiencia suprarrenal. El **etomidato**,

usado en la inducción y mantenimiento de la anestesia general, inhibe la 11 β -hidroxilasa (CYP11B1), y una sola dosis en la inducción puede bloquear la síntesis de cortisol durante 4-8 horas o más. Esto puede ser un problema en pacientes sometidos a un estrés grave, sobre todo si se emplean dosis repetidas en el marco de los cuidados intensivos. El acetato de abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos que se emplea para tratar el carcinoma de próstata metastásico, inhibe la biosíntesis de cortisol pero no altera la biosíntesis de corticosterona. Este fármaco actualmente no se emplea en la práctica pediátrica. Aunque no son, por sí mismos, causa de insuficiencia suprarrenal, la rifampicina y los fármacos antiepilepticos como la fenitoína y el fenobarbital reducen la eficacia y la biodisponibilidad del tratamiento sustitutivo con corticoides mediante la inducción de enzimas metabolizadoras de esteroides en el hígado.

Hemorragia en las glándulas suprarrenales

La hemorragia en las glándulas suprarrenales puede ocurrir en el periodo neonatal como consecuencia de dificultades en el parto (sobre todo con la presentación de nalgas), o su etiología puede no ser evidente (fig. 593.1). Se ha sugerido una incidencia de 3 de cada 100.000 nacidos vivos. La hemorragia puede ser lo suficientemente extensa como para producir la muerte por exanguinación o insuficiencia suprarrenal. Una masa abdominal, anemia, ictericia inexplicada o un hematoma escrotal pueden ser los signos de presentación. Con frecuencia, la hemorragia es asintomática inicialmente y se identifica más tarde por la calcificación de la glándula suprarrenal. También se ha descrito la hemorragia suprarrenal fetal. Después del nacimiento, la hemorragia suprarrenal se produce con más frecuencia en los pacientes tratados con anticoagulantes. Asimismo, puede ocurrir como consecuencia del maltrato infantil.

Manifestaciones clínicas

La insuficiencia suprarrenal primaria produce un déficit de cortisol y con frecuencia de aldosterona. Los signos y síntomas de la insuficiencia suprarrenal se entienden mejor en el contexto de las acciones normales de estas hormonas (v. cap. 592; tabla 593.4).

El déficit de cortisol reduce el gasto cardíaco y el tono vascular; además, las catecolaminas como la adrenalina tienen efectos inotrópicos y vasoconstrictores menores en ausencia de cortisol. Estos problemas se manifiestan al principio como hipotensión ortostática en los niños mayores y pueden evolucionar a shock franco en pacientes de cualquier edad. Esto se agudiza con el déficit de aldosterona, que produce hipovolemia debido a la disminución de la reabsorción de sodio en la parte distal de la nefrona.

La hipotensión y el descenso del gasto cardíaco reducen el filtrado glomerular y por tanto disminuyen la capacidad del riñón para excretar agua libre. La vasopresina (AVP) se secreta en la hipófisis posterior en respuesta a la hipotensión.



Fig. 593.1 Plano coronal de una tomografía computarizada con contraste que confirma la localización intrasuprarrenal de una lesión redondeada hiperdensa compatible con una calcificación de gran tamaño. (De Llano JP, Beaufils E, Nicolino M: Uncommon cause of large paravertebral calcification in a child, J Pediatr 162:881, 2013, Fig. 2.)

Tabla 593.4 Manifestaciones clínicas y hallazgos bioquímicos en la insuficiencia suprarrenal

	MECANISMO FISIOPATOLÓGICO	PREVALENCIA (%)*
SÍNTOMAS		
Astenia	Déficit de glucocorticoides	90
Anorexia, pérdida de peso	Déficit de glucocorticoides	90
Náuseas, vómitos	Déficit de glucocorticoides, déficit de mineralcorticoides	90
Apetito voraz por la sal (insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente)	Déficit de mineralcorticoides	20
Mialgia o dolor articular	Déficit de glucocorticoides	
SIGNOS		
Presión arterial baja, hipotensión ortostática	Déficit de mineralcorticoides, déficit de glucocorticoides	70-100
Hiperpigmentación cutánea o mucosa (insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente)	Exceso de péptidos derivados de la proopiomelanocortina	70
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS		
Hiponatremia	Déficit de mineralcorticoides, déficit de glucocorticoides (que causa una disminución de la excreción de agua libre)	90
Hiperpotasemia (insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente)	Déficit de mineralcorticoides	50
Hipoglucemias	Déficit de glucocorticoides	30
Cetosis	Déficit de glucocorticoides	30
Niveles bajos de cortisol al azar	Déficit de glucocorticoides	80
Eosinofilia, linfocitosis	Déficit de glucocorticoides	
Niveles elevados de ACTH (insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente)	Déficit de glucocorticoides	100
Actividad plasmática de renina elevada (insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente)	Déficit de mineralcorticoides	100

*Los datos de prevalencia son solo para la insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente. Los espacios en blanco indican que no se dispone de datos de prevalencia pediátrica.

Datos de Hsieh S, White PC: Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood, *J Clin Endocrinol Metab* 96:E925-E928, 2011.

y también como consecuencia de la pérdida de inhibición por el cortisol. Estos factores disminuyen la osmolalidad plasmática y producen sobre todo hiponatremia. La hiponatremia también se debe al déficit de aldosterona y puede ser mucho peor cuando existe un déficit simultáneo de cortisol y aldosterona.

Además de la hipovolemia y la hiponatremia, el déficit de aldosterona causa hiperpotasemia por la menor excreción de potasio en la parte distal de la nefrona. Sin embargo, el déficit aislado de cortisol no produce hiperpotasemia.

El déficit de cortisol disminuye la retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis, lo que produce un aumento en la secreción de ACTH. La hiperpigmentación se debe a la ACTH y otras hormonas peptídicas (hormona estimuladora de melanocitos γ), que se originan del precursor de la ACTH proopiomelanocortina. En los pacientes de tez clara, la piel puede adquirir un tono bronceado. La pigmentación puede ser más llamativa en los pliegues cutáneos, las mucosas y las cicatrices. En los pacientes de piel oscura puede apreciarse más fácilmente en la mucosa gingival y oral.

La hipoglucemias es una característica importante de la insuficiencia suprarrenal. Con frecuencia se acompaña de cetosis, porque el organismo intenta utilizar los ácidos grasos como fuente alternativa de energía. La cetosis se agrava por la anorexia, las náuseas y los vómitos, que se presentan con frecuencia.

La presentación clínica de la insuficiencia suprarrenal depende de la edad del paciente, de si está afectada la secreción de cortisol y de aldosterona a la vez y, hasta cierto punto, de la etiología subyacente. Las causas más frecuentes en la lactancia precoz son los errores congénitos de la biosíntesis esteroidea, la sepsis, la HSC y la hemorragia suprarrenal. Los lactantes tienen unas necesidades de aldosterona relativamente mayores que las de los niños de más edad, posiblemente debido a una inmadurez del riñón y también al bajo contenido en sodio de la leche materna y artificial. La hiperpotasemia, la hiponatremia y la hipoglucemias son signos de presentación destacados de la insuficiencia suprarrenal en los lactantes. La cetosis no está presente de forma constante, pues los lactantes generan cetonas peor que los niños mayores. La hiperpigmentación no suele apreciarse porque suele tardar semanas o meses en desarrollarse, y la hipotensión ortostática es obviamente difícil de demostrar en los lactantes.

Los lactantes pueden enfermar muy rápido. Puede haber solo unos pocos días de disminución de la actividad, anorexia y vómitos antes de que se desarrollem alteraciones electrolíticas críticas.

En los niños mayores con enfermedad de Addison, los síntomas incluyen debilidad muscular, malestar general, anorexia, vómitos, pérdida de peso e hipotensión ortostática. Pueden aparecer de forma insidiosa. No es infrecuente obtener, de manera retrospectiva, una historia de años de evolución de síntomas episódicos solo evidentes durante las enfermedades intercurrentes. Estos pacientes pueden presentarse con una descompensación aguda (**crisis suprarrenal**) durante procesos infecciosos menores. *Algunos de estos pacientes se diagnostican inicialmente por error de un síndrome de fatiga crónica, un síndrome posmononucleosis, una enfermedad crónica de Lyme, o de trastornos psiquiátricos (depresión o anorexia nerviosa).*

La **hiperpigmentación** es frecuente, pero no está necesariamente presente. La **hiponatremia** está presente en el diagnóstico en prácticamente el 90% de los pacientes. La **hiperpotasemia** tiende a aparecer más tarde en el curso de la enfermedad más en los niños mayores que en los lactantes y está presente solo en la mitad de los pacientes en el diagnóstico. *Unos niveles normales de potasio nunca deben ser asumidos como forma de descartar la insuficiencia suprarrenal primaria.*

La hipoglucemias y la cetosis son frecuentes. Por ello, la presentación clínica puede confundirse fácilmente con gastroenteritis u otras infecciones agudas. La cronicidad de los síntomas puede alertar al clínico sobre la posibilidad de una enfermedad de Addison, pero este diagnóstico debería considerarse en cualquier niño con hipotensión ortostática, hiponatremia, hipoglucemias y cetosis.

El apetito voraz por la sal se observa en la insuficiencia suprarrenal primaria con déficit de mineralcorticoides. En la deficiencia de glucocorticoides puede haber astenia, mialgias, fiebre, eosinofilia, linfocitosis, hipercalcemia y anemia.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Ya se han comentado la hipoglucemias, la cetosis, la hiponatremia y la hiperpotasemia. Es útil realizar un electrocardiograma para detectar rápidamente la hiperpotasemia en un niño grave. Es frecuente la acidosis, y el nitrógeno ureico sanguíneo está elevado si el paciente está deshidratado.

Los niveles de cortisol están a veces en el límite bajo de lo normal, pero están siempre bajos si se considera el grado de enfermedad del paciente. Los niveles de ACTH están altos en la insuficiencia suprarrenal primaria, pero el laboratorio puede tardar un tiempo en comunicar los resultados. De forma similar, los niveles de aldosterona pueden estar en el intervalo normal, pero inapropiadamente bajos si se considera la hiponatremia, la hiperpotasemia y la hipovolemia del paciente. La actividad de la renina plasmática está elevada. Los eosinófilos en sangre pueden estar aumentados, pero esto pocas veces es útil para el diagnóstico.

Tabla 593.5

Criterios diagnósticos propuestos para la enfermedad de Addison autoinmune

1. Cortisol basal <3 µg/dl (83 nmol/l) y/o ACTH >100 pg/ml (22 pmol/l) a las 8-9 AM o cortisol sérico menor de 18 µg/dl (500 nmol/l) 30 o 60 min tras la inyección intravenosa de 250 µg de ACTH sintética
2. Volumen normal o disminuido de la glándula suprarrenal en la tomografía computarizada (TC) y en la resonancia magnética (RM) y ausencia de calcificaciones en la radiografía o TC abdominal
3. Anticuerpos anticorteza suprarrenal o títulos altos de anticuerpos anti-21OH
4. Exclusión de otras causas de insuficiencia suprarrenal primaria: genéticas (signos o síntomas clínicos: acalasia, alacrimia, sordera o hipogonadismo hipogonadotrópico en varones o genotipado); adrenoleucodistrofia (níveis de ácidos grasos de cadena muy larga normales); enfermedades infecciosas (tuberculosis, paracoccidiomicosis, histoplasmosis, VIH o CMV); fármacos (mitotano, ketoconazol, rifampicina, etc.); hemorragia o trombosis suprarrenal; neoplasias; infiltrativas (sarcoidosis, amiloidosis o hemocromatosis)
5. Otros trastornos autoinmunes concomitantes (tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, enfermedades reumáticas autoinmunes, enfermedades autoinmunes, hemocitopenias autoinmunes y otros)

Diagnóstico definitivo: 1, 2, 3 y 4.

Diagnóstico probable: 1, 2, 4 y 5.

De Neto RAB, Freire de Carvalho J: Diagnosis and classification of Addison's disease (autoimmune adrenalitis), *Autoimmune Rev* 13:408-411, 2014, Table 3.

La excreción urinaria de sodio y cloro está elevada y el potasio urinario está disminuido, pero estos hallazgos son difíciles de valorar en muestras de orina obtenidas al azar. La interpretación precisa de los electrolitos urinarios requiere una recogida más prolongada de orina (24 h) y conocer la ingesta de sodio y potasio del paciente.

La **prueba más definitiva** para la insuficiencia suprarrenal es la determinación de los niveles plasmáticos de cortisol antes y después de la administración de ACTH; los niveles basales son bajos y normalmente no aumentan tras la administración de ACTH (tabla 593.5). En ocasiones, unos niveles basales normales que no aumentan tras la administración de ACTH indican una ausencia de reserva corticosuprarrenal. Un nivel bajo inicial seguido de una respuesta significativa a la ACTH puede indicar una insuficiencia suprarrenal secundaria. Tradicionalmente, esta prueba se ha realizado midiendo los niveles de cortisol antes y 30 o 60 minutos después de administrar 0,25 mg de **cosintropina** (1-24 ACTH) mediante infusión intravenosa rápida. La aldosterona aumentará de forma temporal en respuesta a esta dosis de ACTH y puede determinarse también. La prueba con dosis bajas (1 µg de 1-24 ACTH/1,73 m²) es una prueba más sensible de reserva hipófiso-suprarrenal, pero tiene una especificidad algo menor (más resultados falsos positivos).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuando la enfermedad de Addison se presenta, es frecuente que deba distinguirse de otras enfermedades más agudas, como la gastroenteritis con deshidratación o la sepsis. Las pruebas adicionales se dirigen a identificar la causa específica de la insuficiencia suprarrenal. Cuando se sospecha una hiperplasia suprarrenal congénita, deben determinarse los niveles plasmáticos de los precursores del cortisol (17-hidroxiprogesterona) junto con los de cortisol en una prueba de estimulación con ACTH (v. cap. 594) (fig. 593.2). Los niveles elevados de ácidos grasos de cadena muy larga son diagnósticos de ALD (v. cap. 617.3). Mediante pruebas genéticas directas pueden identificarse muchas causas de la insuficiencia suprarrenal primaria, pero puede llevar muchas semanas que los resultados estén disponibles. La presencia de anticuerpos antisuprarrenales sugiere una patogenia autoinmune. Los pacientes con enfermedad de Addison deben ser vigilados de cerca por si desarrollan otros trastornos autoinmunes. En los niños, el hipoparatiroidismo es el trastorno que se asocia con más frecuencia, y se sospecha si se detecta hipocalcemia y niveles elevados de fosfato.

La ecografía (que requiere un radiólogo con experiencia), la TC o la RM pueden ayudar a definir el tamaño de las glándulas suprarrenales.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal aguda debe ser inmediato y energético. Si el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal no está establecido, debe obtenerse una muestra de sangre previa al tratamiento para determinar electrolitos, glucosa, ACTH, cortisol, aldosterona y la actividad de la renina

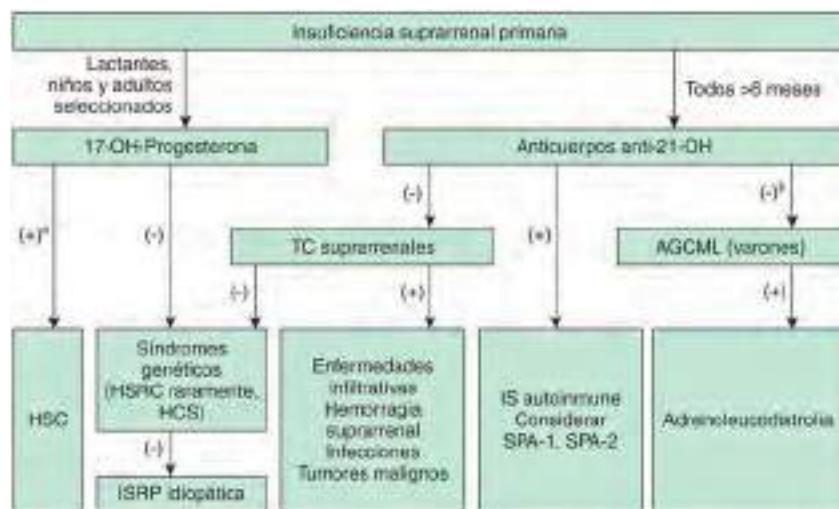


Fig. 593.2 Algoritmo para el abordaje diagnóstico del paciente con insuficiencia suprarrenal primaria (ISRP). Las causas más comunes de ISRP son la destrucción autoinmune de la corteza suprarrenal en adultos y la hiperplasia suprarrenal congénita (HSRC) en niños. Estos trastornos pueden detectarse midiendo los anticuerpos anti-21-hidroxilasa y la concentración de 17-hidroxiprogesterona, respectivamente. En los varones con anticuerpos anti-21-hidroxilasa negativos debe descartarse la adrenoleucodistrofia mediante los AGCML plasmáticos. Si se excluyen estos diagnósticos, una TC de las suprarrenales puede hallar procesos infiltrativos suprarrenales o metástasis, aunque el rendimiento de esta prueba es bajo en niños y adolescentes. El cuadro clínico y los antecedentes familiares del individuo pueden hacer que algunos pasos en el algoritmo sean redundantes o sugerir síndromes genéticos específicos. Entre ellos están los síndromes poliglandulares autoinmunes y otros trastornos genéticos raros específicos en los que la insuficiencia suprarrenal forma parte de un fenotipo más amplio. AGCML, ácidos grasos de cadena muy larga; HSRC, hiperplasia suprarrenal congénita; ISR, insuficiencia suprarrenal. ^aUna cifra de 17-OH-progesterona >1.000 ng/dl es diagnóstica de deficiencia de 21-OH (14). ^bLos AGCML deben formar parte de la evaluación inicial de los niños preadolescentes. (Adaptada de Husebye ES, Allolio B, Arlt W, et al: Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency, J Intern Med 275:104-115, 2014, con autorización de John Wiley & Sons, Inc.)

plasmática. Si las condiciones del paciente lo permiten, se puede realizar una prueba de estimulación con ACTH mientras se realiza la reanimación inicial con líquidos. Se debe administrar glucosa al 5% en solución salina al 0,9% por vía intravenosa para corregir la hipoglucemia, la hipovolemia y la hiponatremia. Los líquidos hipotónicos (p. ej., el glucosado 5% o el salino 0,2%) deben evitarse porque pueden desencadenar o empeorar la hiponatremia. Si la hipertotasemias es grave puede requerir tratamiento con calcio intravenoso y/o con bicarbonato, enemas de resina quelantes de potasio o una infusión intravenosa de glucosa e insulina. Debe administrarse una forma hidrosoluble de hidrocortisona, como el succinato sódico de hidrocortisona, por vía intravenosa. Se debe administrar una dosis de hasta 10 mg en lactantes, 25 mg en niños pequeños, 50 mg en niños mayores y 100 mg en adolescentes en forma de bolo intravenoso, y la misma cantidad dividida a intervalos de 6 horas durante las primeras 24 horas. Estas dosis pueden disminuirse durante las 24 horas siguientes si la evolución es satisfactoria. La replección adecuada de líquido y sodio se logra mediante la administración de suero salino intravenoso, ayudado por el efecto mineralcorticoide de las altas dosis de hidrocortisona.

Hay que tener un cuidado especial con los escasos pacientes que presentan insuficiencia suprarrenal asociada a hipotiroidismo porque la tiroxina puede aumentar el aclaramiento de cortisol. Por este motivo, se puede precipitar una crisis suprarrenal si el hipotiroidismo se trata sin asegurar antes una reposición adecuada de glucocorticoides.

Después de que se hayan controlado las manifestaciones agudas, la mayoría de los pacientes requiere tratamiento sustitutivo crónico para su déficit de cortisol y de aldosterona. La hidrocortisona (cortisol) puede administrarse por vía oral en dosis diarias de 10 mg/m²/24 h divididas en tres dosis; algunos pacientes requieren 15 mg/m²/24 h para minimizar la astenia, sobre todo por la mañana. Los preparados de hidrocortisona de liberación gradual se están evaluando en ensayos clínicos, pero todavía no están disponibles. Se ha investigado también en ensayos clínicos la infusión subcutánea de hidrocortisona con una bomba de insulina; aunque presenta la ventaja de que puede simular muy bien la variación diurna normal de la secreción de cortisol, resulta muy caro y no se ha introducido todavía en la práctica clínica habitual. Pueden emplearse dosis equivalentes (20-25% de la dosis de hidrocortisona) de prednisona o prednisolona, divididas en dos dosis diarias. Los niveles de ACTH pueden emplearse para controlar la idoneidad de la sustitución con glucocorticoides en la insuficiencia suprarrenal primaria; en la hiperplasia suprarrenal congénita, se emplean en su lugar los niveles de las hormonas precursoras. Las muestras de sangre para la monitorización deben obtenerse a la misma hora del día y con la misma relación con la dosis de hidrocortisona (p. ej., antes o después). La normalización de los niveles de ACTH es innecesaria y puede requerir dosis excesivas de hidrocortisona; normalmente niveles de ACTH por la mañana

tan altos como 3-4 veces lo normal son satisfactorios. Dado que los pacientes no tratados y los gravemente infratratados pueden descompensarse durante enfermedades menores, la valoración de los síntomas (o la ausencia de ellos) no debe usarse como sustituto de la monitorización bioquímica. Durante las situaciones de estrés, como las infecciones o las cirugías menores, la dosis de hidrocortisona debe aumentarse en 2-3 veces. La cirugía mayor bajo anestesia general inhalatoria requiere altas dosis de hidrocortisona intravenosa similares a las empleadas en la insuficiencia suprarrenal aguda.

Si existe déficit de aldosterona se administra por vía oral fludrocortisona, un mineralcorticoide sintético, a dosis de 0,05-0,2 mg diarios. Las determinaciones de la actividad de renina plasmática son útiles para controlar la idoneidad del tratamiento sustitutivo mineralcorticoide. La sobredosis crónica con glucocorticoides produce obesidad, talla baja y osteoporosis, mientras que la sobredosis con fludrocortisona produce hipertensión y, ocasionalmente, hipopotasemia.

El tratamiento sustitutivo con deshidroepiandrosterona (DHEA) en adultos sigue siendo motivo de controversia; los niños prepúberales normalmente no secretan grandes cantidades de DHEA. Muchos adultos con enfermedad de Addison refieren disminución de la energía, y la reposición de DHEA puede mejorar este problema, sobre todo en las mujeres en quienes los andrógenos suprarrenales representan alrededor del 50% de la secreción total de andrógenos.

Puede que se requiera tratamiento adicional dirigido a la causa subyacente de la insuficiencia suprarrenal, en las infecciones y algunos defectos metabólicos. Algunos de los tratamientos de la adrenoleucodistrofia son la administración terapéutica de trioleato y trierucato de glicerol (aceite de Lorenzo), el trasplante de médula ósea y la lovastatina (v. cap. 617.3).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

593.2 Insuficiencia suprarrenal secundaria y terciaria

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

Interrupción brusca de la administración de corticoides

La insuficiencia suprarrenal secundaria se produce con mayor frecuencia cuando el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal se suprime por la administración prolongada de altas dosis de un glucocorticoide potente y su

administración se interrumpe de forma brusca o la dosis se reduce con demasiada rapidez. Entre los pacientes con riesgo de sufrir este problema se incluyen aquellos con leucemia, asma (especialmente cuando a los pacientes se les cambian los corticoides orales por inhalados) y enfermedades vasculares del colágeno u otros trastornos autoinmunes y aquellos a los que se les ha realizado un trasplante de tejidos o neurocirugía. La dosis y duración máxima de glucocorticoides que puede ser administrada antes de que se presente este problema se desconoce, pero se asume que pueden administrarse dosis altas de glucocorticoides (el equivalente a >10 veces la secreción fisiológica de cortisol) durante al menos 1 semana sin que se requiera una disminución progresiva de la dosis. Por otra parte, cuando se administran altas dosis de dexametasona a niños con leucemia, pueden pasar 2 meses o más tras la interrupción del tratamiento hasta que las pruebas de función suprarrenal vuelvan a la normalidad. Los signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal son más probables en los pacientes que son sometidos posteriormente a estrés, como infecciones graves o técnicas quirúrgicas adicionales.

Déficit de corticotropina

La disfunción hipofisaria o hipotalámica puede causar déficit de corticotropina (v. cap. 573), normalmente asociado a déficit de otras hormonas hipofisarias, como la hormona del crecimiento y la tirotropina. Las lesiones destructivas en la región de la hipófisis, como el craneofaringioma y el germinoma, son las causas más frecuentes del déficit de corticotropina. En muchos casos la hipófisis o el hipotálamo resultan aún más lesionados durante la resección quirúrgica o la radioterapia de los tumores de la línea media cerebral. La lesión cerebral traumática (v. cap. 728) con frecuencia causa disfunción hipofisaria, especialmente en los primeros días tras el traumatismo. Sin embargo, el déficit de corticotropina es difícil de detectar entonces debido al uso de altas dosis de dexametasona para minimizar el edema cerebral, y el déficit permanente de corticotropina es infrecuente tras la lesión cerebral traumática. En casos excepcionales, la causa del déficit de corticotropina es la hipofisitis autoinmune.

También pueden producirse lesiones congénitas de la hipófisis. Puede verse afectada la hipófisis de forma aislada o pueden estar implicadas más estructuras de la línea media, como los nervios ópticos o el septo pélvico. Esta última anomalía se denomina **displasia septoóptica** o síndrome de Morsier (v. cap. 609.9). Las anomalías del desarrollo cerebral más graves, como la anencefalia y la holoprosencfalía, pueden afectar también a la hipófisis. Estos trastornos son habitualmente esporádicos, aunque se han producido algunos casos de herencia autosómica recesiva. Se ha descrito el déficit aislado de corticotropina, incluso en varios grupos de hermanos. Se han documentado casos de pacientes con déficits múltiples de hormonas hipofisarias debidos a mutaciones en el gen *PROP1* con déficit progresivo de ACTH/cortisol. El déficit aislado de hormona liberadora de corticotropina se ha registrado en una familia árabe como rasgo autosómico recesivo.

Hasta el 60% de los niños con **síndrome de Prader-Willi** (v. cap. 98.8) tiene cierto grado de insuficiencia suprarrenal según pruebas de provocación con metirapona, aunque los niveles diurnos de cortisol son normales. El significado clínico de este hallazgo es incierto, pero podría contribuir a la incidencia relativamente alta de muerte súbita en relación con infecciones que ocurre en esta población. Aunque de momento no supone un estándar en el tratamiento, algunos endocrinólogos defienden el tratamiento de los pacientes con síndrome de Prader-Willi con hidrocortisona durante los procesos febriles.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La secreción de aldosterona no se ve afectada en la insuficiencia suprarrenal secundaria porque las glándulas suprarrenales están, por definición, intactas y el sistema renina-angiotensina no está implicado. Por ello, los signos y síntomas son los del déficit de cortisol. Con frecuencia, los recién nacidos presentan hipoglucemía. Los niños mayores pueden tener hipotensión ortostática o debilidad. La hiponatremia puede estar presente.

Cuando la insuficiencia suprarrenal secundaria se debe a un defecto anatómico congénito o adquirido que afecta a la hipófisis, puede haber signos de déficits asociados de otras hormonas hipofisarias. El pene puede ser pequeño en los lactantes masculinos si también existe déficit de gonadotropinas. Los lactantes con hipotiroidismo secundario suelen presentar ictericia. Los niños con déficit asociado de hormona del crecimiento crecen poco tras el primer año de vida.

Algunos niños con anomalías hipofisarias tienen hipoplasia de la región media de la cara. Los niños con hipoplasia del nervio óptico pueden tener alteraciones visuales obvias. Suelen tener un nistagmo errático característico, pero esto con frecuencia no es evidente hasta que tienen varios meses de edad.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Como las glándulas suprarrenales no están directamente afectadas, el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal secundaria es en ocasiones un reto. Entre las pruebas dinámicas consideradas históricamente como el patrón oro se encuentra la hipoglucemía inducida por insulina, que supone un estrés importante para todo el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS). Esta prueba requiere la supervisión continua de un médico y es considerada por muchos endocrinólogos demasiado peligrosa para su uso rutinario. Una segunda prueba considerada patrón oro usa la metirapona, un inhibidor específico de la 11β-hidroxilasa (CYP11B1), para bloquear la síntesis de cortisol, eliminando la retroalimentación negativa normal del cortisol sobre la secreción de ACTH. Existen varios protocolos para esta prueba. En uno de ellos se administran 30 mg/kg de metirapona oral a medianoche, con la obtención de una muestra de sangre a las 8 de la mañana para cortisol y 11-desoxicortisol (el sustrato de la 11β-hidroxilasa). Un nivel bajo de cortisol (<5 µg/dl) demuestra una supresión adecuada de la síntesis de cortisol, y un nivel de 11-desoxicortisol >7 µg/dl indica que la ACTH ha respondido con normalidad al déficit de cortisol estimulando la corteza suprarrenal. Esta prueba debe emplearse con precaución fuera del ámbito de la investigación porque puede desencadenar una crisis suprarrenal en pacientes con una función suprarrenal marginal; este fármaco no se encuentra disponible en todos los lugares.

En la actualidad, la prueba utilizada con más frecuencia para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal secundaria es la **prueba de estimulación con dosis bajas de ACTH** ($1 \mu\text{g}/1,73 \text{ m}^2$ de cosintropina administrada por vía intravenosa), que se basa en que la ausencia de la estimulación normal por la ACTH provocará cierto grado de atrofia de la corteza suprarrenal. Por tanto, esta prueba será falsamente negativa en los casos de afectación aguda de la hipófisis (p. ej., lesión o cirugía). Estas situaciones raramente suponen un dilema diagnóstico; en general esta prueba tiene una sensibilidad y especificidad excelentes. Aunque los análisis varían en cierto grado, un punto de corte de 18-20 µg/dl de cortisol 30 minutos después de la administración de cosintropina puede utilizarse para diferenciar las respuestas normales de las anormales.

Actualmente parece que hay pocos motivos para utilizar la estimulación con hormona liberadora de corticotropina en vez de ACTH; aunque la prueba con hormona liberadora de corticotropina tiene la ventaja teórica de valorar la respuesta de la hipófisis anterior para responder a este estímulo secretando ACTH (con lo que se distingue la insuficiencia suprarrenal secundaria y terciaria), en la práctica no mejora la sensibilidad ni la especificidad, y esta hormona no está tan ampliamente disponible como la ACTH.

TRATAMIENTO

La mejor forma de evitar la insuficiencia suprarrenal secundaria iatrogénica (causada por la administración crónica de glucocorticoides) es utilizar la mínima dosis eficaz de glucocorticoides sistémicos durante el periodo de tiempo más corto posible. Cuando se sospecha que un paciente está en riesgo, la disminución rápida de la dosis hasta un nivel equivalente o ligeramente menor que la sustitución fisiológica ($\sim 10 \text{ mg}/\text{m}^2/24 \text{ h}$ de hidrocortisona), seguida de una reducción lenta durante varias semanas puede permitir que la corteza suprarrenal se recupere sin que el paciente desarrolle signos de insuficiencia suprarrenal. Los pacientes con lesiones anatómicas de la hipófisis deben ser tratados con glucocorticoides de forma indefinida. No se requiere tratamiento sustitutivo con mineralcorticoides. En los pacientes con panhipopituitarismo, el tratamiento del déficit de cortisol puede incrementar la excreción de agua libre, desenmascarando una diabetes insípida central. En estos pacientes, los electrolitos deben monitorizarse de forma cuidadosa cuando se inicie el tratamiento con cortisol.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

593.3 Insuficiencia suprarrenal en el marco de los cuidados intensivos

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

La insuficiencia suprarrenal en el marco de los cuidados intensivos aparece hasta en el 20-50% de los pacientes pediátricos, normalmente como un trastorno transitorio. En muchos casos se considera de naturaleza «funcional» o «relativa», refiriéndose a que los niveles de cortisol se encuentran dentro de los límites normales, pero no pueden elevarse lo suficiente para alcanzar las demandas de una enfermedad grave. Las causas son heterogéneas, algunas fueron mencionadas en el capítulo 593.1. Se incluye la hipoperfusión

suprarrenal secundaria al shock, particularmente el shock séptico, como se suele ver en la meningococemia. Los mediadores inflamatorios del shock séptico, sobre todo la interleucina 6, pueden inhibir la secreción de ACTH, suprimir directamente la secreción de cortisol o ambas. El etomidato, que se usa para la sedación para la intubación, inhibe la 11 β -hidroxilasa y por tanto bloquea la biosíntesis de cortisol. Los pacientes neuroquirúrgicos con traumatismo craneal cerrado, o con tumores que afectan al hipotálamo o a la hipófisis, pueden tener un déficit de ACTH en el contexto de un panhipopituitarismo. Algunos niños han sido previamente tratados con corticoides sistémicos (p. ej., niños con leucemia) y tienen suprimido el eje HHS por este motivo. En los cuidados intensivos neonatales, los niños prematuros todavía no han desarrollado la capacidad normal de biosíntesis de cortisol y, por ello, pueden no ser capaces de segregar cantidades suficientes de esta hormona cuando están enfermos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cortisol es necesario para que las catecolaminas tengan un efecto presor normal sobre el sistema cardiovascular (v. caps. 592.4 y 592.5). Por tanto, la insuficiencia suprarrenal se sospecha en los pacientes hipotensos que no responden a los agentes presores intravenosos. Los pacientes pueden tener un riesgo incrementado de desarrollar hipoglucemias o un cuadro de presentación similar al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, pero estos trastornos normalmente suceden en el contexto de una sepsis y la contribución de la insuficiencia suprarrenal puede ser difícil de distinguir.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Aunque los niveles bajos de cortisol tomados al azar en un paciente gravemente estresado son ciertamente anormales, en estos pacientes los niveles muy elevados también se asocian con resultados pobres; esta última situación refleja presumiblemente una corteza suprarrenal estimulada al máximo con una reserva disminuida. La prueba de estimulación con ACTH (cosintropina) se considera generalmente la mejor vía para diagnosticar la insuficiencia suprarrenal en esta situación (v. cap. 593.1); hay pruebas que sugieren que la prueba con dosis bajas ($1 \mu\text{g}/1.73 \text{ m}^2$) sería superior a la prueba con dosis estándar de $250 \mu\text{g}$, aunque sigue habiendo controversia. Normalmente, un pico de cortisol $<18 \mu\text{g}/\text{dl}$ o un incremento de $<9 \mu\text{g}/\text{dl}$ sobre el valor basal se considera sugerente de insuficiencia suprarrenal en este contexto. Al evaluar los niveles de cortisol, debe recordarse que normalmente la mayor parte del cortisol circulante se encuentra unido a la globulina transportadora de cortisol; en los estados de hipoproteinemia, los niveles de cortisol total pueden estar disminuidos, mientras que los niveles de cortisol libre pueden ser normales. Cuando el cortisol total está bajo y la albúmina es $<2.5 \text{ g}/\text{dl}$, puede ser prudente medir el cortisol libre antes de iniciar el tratamiento, pero estas mediciones no están disponibles fácilmente en todas las instituciones.

TRATAMIENTO

Existen pocos datos acerca de la eficacia del tratamiento en los pacientes gravemente enfermos. Basándose en estudios tanto de niños como de adultos, es probable que dosis de estrés moderado (p. ej., $50 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$) mejoren la respuesta a los agentes presores en pacientes con shock e insuficiencia suprarrenal documentada. No está claro si existe un efecto beneficioso sobre la supervivencia global. Parece que no hay beneficio en el empleo de dosis farmacológicas de glucocorticoides sintéticos potentes, como la dexametasona.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

593.4 Alteraciones de la sensibilidad de los órganos diana a los corticoides

Perrin C. White

Algunas enfermedades se producen como consecuencia de la alteración de la acción de las hormonas sobre sus objetivos fisiológicos. Pueden estar causadas por un metabolismo anómalo de las hormonas, mutaciones en los receptores de las hormonas o defectos en los mecanismos celulares (como los canales de hierro), que son dianas de la acción hormonal.

RESISTENCIA GENERALIZADA A LOS GLUCOCORTICOIDEOS

Etiología

Los pacientes con resistencia generalizada a los glucocorticoides tienen insensibilidad de los tejidos diana a los glucocorticoides. La enfermedad

generalmente se hereda de forma autosómica dominante, pero existen casos esporádicos. La alteración de la retroalimentación negativa normal del cortisol a niveles del hipotálamo y la hipófisis activa el eje HHS con el consiguiente aumento en la concentración de ACTH y cortisol. La resistencia generalizada a los glucocorticoides está causada por mutaciones en el **receptor de glucocorticoides** (codificado por el gen *NR3C1*) que afectan a su acción mediante la interferencia con la unión a su ligando, al ADN, con la activación transcripcional o algunas combinaciones de ellas. La mayoría de las mutaciones son heterocigotas; los receptores de glucocorticoides generalmente ligan el ADN en forma de dímeros, y 3 de cada 4 dímeros contendrán al menos una molécula anómala de receptor cuando existe una mutación heterocigótica.

Manifestaciones clínicas

El exceso de secreción de ACTH causa hiperplasia suprarrenal con aumento de la producción de esteroides suprarrenales con actividad mineralcorticode, incluido el cortisol, la desoxicorticosterona y la corticosterona y también andrógenos y precursores, incluyendo androstendiona, DHEA y sulfato de DHEA. Las elevadas concentraciones de cortisol no causan síndrome de Cushing (v. cap. 597) debido a la insensibilidad a los glucocorticoides; por el contrario, la mayoría de los signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal están ausentes excepto por la frecuente presentación de fatiga crónica y ansiedad ocasional (la hipoglucemias neonatal fue documentada en un paciente muy poco habitual con una mutación homocigota con pérdida de función). Por otra parte, los receptores de mineralcorticoides y andrógenos normalmente son sensibles a sus ligandos. Con frecuencia se encuentran signos de exceso de mineralcorticoides, como la hipertensión y la alcalosis hipopotasémica. El aumento de las concentraciones de andrógenos suprarrenales puede causar genitales ambiguos en las niñas y pubertad precoz independiente de gonadotropinas en los niños de ambos sexos; acné; hirsutismo e infertilidad en ambos sexos; irregularidades menstruales en mujeres y oligospermia en varones. Ocasionalmente pueden producirse tumores de restos suprarrenales y testiculares y adenomas hipofisarios secretores de ACTH.

Pruebas complementarias

El diagnóstico de la resistencia generalizada a glucocorticoides es sugerido por las concentraciones elevadas de cortisol y el aumento de cortisol libre urinario en 24 h en ausencia de síndrome de Cushing. Los niveles de otros esteroides suprarrenales también están elevados. Las concentraciones plasmáticas de ACTH pueden ser normales o elevadas. El patrón circadiano de la secreción de ACTH y cortisol está conservado, aunque a concentraciones más elevadas de lo normal, y existe resistencia del eje HHS a la supresión con dexametasona. La secuenciación del gen *NR3C1* puede confirmar el diagnóstico, pero no está disponible de forma habitual.

Diagnóstico diferencial

La resistencia generalizada a los glucocorticoides debería diferenciarse de los casos relativamente leves de síndrome de Cushing (bien causados por un adenoma hipofisario o un tumor suprarrenal, v. cap. 595); esto último es más probable que se asocie a una ganancia excesiva de peso o a un escaso crecimiento lineal. Los tumores de la corteza suprarrenal pueden secretar mineralcorticoides, como desoxicorticosterona y también andrógenos, pero los niveles de ACTH con frecuencia están suprimidos y por supuesto el tumor puede generalmente ser visualizado con las técnicas de imagen apropiadas. La hiperplasia suprarrenal congénita (v. cap. 594), especialmente el déficit de 11 β -hidroxilasa, puede manifestarse con hipertensión y signos de exceso de andrógenos, pero en esta situación los niveles de cortisol son bajos y los niveles de precursores del cortisol (17-hidroxiprogesterona, 11-deoxicortisol) están elevados. Los pacientes obesos pueden ser hipertensos y tener hiperandrogenismo, pero la secreción de cortisol debería ser fácilmente suprimible mediante dexametasona.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es suprimir el exceso de secreción de ACTH, con lo que se suprime el aumento de la producción de esteroides suprarrenales con actividad mineralcorticode y androgénica. Esto requiere la administración de dosis elevadas de un agonista glucocorticode puro como la dexametasona (normalmente $\sim 20-40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$), titulando cuidadosamente para suprimir la secreción endógena de corticoides sin causar signos de exceso de glucocorticoides, como una ganancia excesiva de peso o la supresión del crecimiento lineal.

DÉFICIT DE REDUCTASA DE CORTISONA

Etiología

Los niveles de glucocorticoides en los tejidos diana están modulados por 2 isozimas de la 11 β -hidroxisteroide deshidrogenasa. La isozima

HSD11B2 convierte el cortisol en un metabolito inactivo, la cortisona; los 2 esteroides difieren en la presencia de un 11 β -hidroxil frente a un grupo 11-oxo, respectivamente. Las mutaciones de esta enzima causan el síndrome de **exceso aparente de mineralcorticoides** (tratado más adelante en este capítulo). Por el contrario, la isozima HSD11B1 convierte la cortisona en cortisol, y por tanto en ocasiones se la denomina «cortisona reductasa». Esta isozima se expresa en niveles elevados en los tejidos diana de los glucocorticoides, especialmente en el hígado, donde asegura que niveles adecuados de glucocorticoides activos (cortisol y corticosterona) cumplan las demandas metabólicas sin requerir una secreción excesiva de cortisol suprarrenal.

La isozima HSD11B1 se localiza en el retículo endoplásmico (es decir, es una enzima «microsomal») y funciona como un dímero. Acepta electrones del NADP reducido, que se genera en el retículo endoplásmico por la hexosa-6-fosfatasa deshidrogenasa, una enzima diferente de la glucosa-6-fosfatasa deshidrogenasa citoplasmática.

El déficit aparente de cortisona reductasa está causado por mutaciones homocigotas en la hexosa-6-fosfato deshidrogenasa que evita la generación de NADP reducido en el retículo endoplásmico y, por tanto, deja a la HSD11B1 de su cofactor esencial para la reacción reductasa. Se han detectado muy escasos pacientes con mutaciones heterocigotas en el gen *HSD11B1* que codifica la 11-HSD1 en sí misma y por tanto tienen un «verdadero» déficit de cortisona reductasa; dado que la enzima funciona como un homodímero, las mutaciones heterocigotas son capaces de afectar a tres cuartas partes de todos los dímeros.

Manifestaciones clínicas

Debido a que la cortisona circulante no se convierte en cortisol, la semivida circulante del cortisol disminuye y la corteza suprarrenal debe secretar cortisol adicional para compensarlo. Esto produce una análoga hiperactividad suprarrenal, aunque generalmente mucho más leve que la encontrada en la resistencia generalizada a los glucocorticoides. Por lo común, no es lo suficientemente grave para causar hipertensión, por lo que se manifiesta en su lugar por signos de leves a moderados de exceso de andrógenos, como el hirsutismo, la oligomenorrea o la amenorrea y la infertilidad en las mujeres, o la seudopubertad precoz (vello púbico y axilar, y aumento del tamaño del pene, pero no testicular) en varones.

Pruebas complementarias

La relación cortisol:cortisona en sangre es menor de lo normal. Lo mismo ocurre con los metabolitos en orina, que se miden normalmente en forma de relación entre la suma de la excreción de tetrahidrocortisol y de alotetrahidrocortisol y la de la tetrahidrocortisona. Estas determinaciones se realizan mejor mediante cromatografía de gases seguida de espectrometría de masas y están disponibles en laboratorios especializados de referencia. Los niveles absolutos de cortisol y ACTH se encuentran en los límites normales.

Diagnóstico diferencial

El déficit de cortisona reductasa es mucho menos frecuente y debe diferenciarse de otras causas de exceso de andrógenos, como el síndrome de ovario poliquístico y la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica como consecuencia de un déficit de 21-hidroxilasa.

Tratamiento

El tratamiento está dirigido a reducir la hiperactividad suprarrenal y por tanto disminuir la secreción de andrógenos. Esto puede lograrse mediante la administración de hidrocortisona.

ALTERACIÓN DE LA SENSIBILIDAD DE LOS ÓRGANOS DIANA A LOS MINERALCORTICOIDES

Seudohipoaldosteronismo

Etiología

El seudohipoaldosteronismo tipo 1 (SHA1) es una enfermedad monogénica en la que existe un déficit de acción de la aldosterona y los pacientes son, por tanto, incapaces de reabsorber el sodio de la orina o de excretar el potasio adecuadamente. Existen 2 formas. Una forma **autosómica dominante** relativamente leve está causada por mutaciones en el gen *NR3C2* que codifica el receptor de mineralcorticoides humano. Una mutación heterocigótica es suficiente para causar la enfermedad debido a que el receptor de mineralcorticoides interacciona con el ADN en forma de dímero y tres cuartas partes de los dímeros son defectuosos en los individuos portadores de mutaciones heterocigotas (asumiendo que se sintetice la proteína con la mutación). Una forma **autosómica recesiva** es generalmente el resultado de mutaciones homocigotas en las subunidades α (*SCNN1A*), β (*SCNN1B*) o γ (*SCNN1G*) del canal epitelial de Na⁺, aunque se ha descrito un caso de enfermedad autosómica recesiva grave que estaba causado por mutaciones homocigotas en *NR3C2*.

El SHA1 no debería confundirse con el **seudohipoaldosteronismo tipo 2**, un raro síndrome con herencia mendeliana caracterizado por hipertotasemia y, a diferencia del SHA1, por hipertensión debido a un exceso de reabsorción de sal en el riñón. Este trastorno está causado por mutaciones en las cinasas reguladoras renales, WNK1 y WNK4, o por componentes del complejo ligasa de ubiquitina E3 Kelch-like 3 (KLHL3) y Cullin 3 (CUL3).

Manifestaciones clínicas

Los lactantes con SHA1 se manifiestan por hipertotasemia, hiponatremia, hipovolemia, hipotensión y retraso del crecimiento. En los casos más graves (generalmente autosómicos recesivos), la pérdida de sal no se limita al riñón sino que también se produce en la mayoría de los epitelios. Las madres pueden decir que la piel de sus hijos afectados tiene un sabor salado. Algunos lactantes presentan *síntomas pulmonares similares a los de la fibrosis quística*. Con frecuencia es difícil controlar los trastornos electrolíticos en los pacientes con la forma autosómica recesiva, lo cual causa ingresos hospitalarios frecuentes y una necesidad de control clínico estrecho.

Es destacable que los signos y síntomas de déficit de aldosterona tienden a remitir conforme el paciente se hace mayor, especialmente en la forma autosómica dominante. Esto es similar a lo que ocurre en el déficit real de aldosterona, como en las formas perdedoras de sal de hiperplasia suprarrenal congénita o en el déficit de aldosterona sintetasa. El riñón madura tras la primera fase de la lactancia para ser más eficiente en la excreción del potasio y, mientras que la leche materna y la fórmula infantil tienen un bajo contenido en sodio, la dieta normal de un adulto occidental es relativamente alta en sodio, lo cual se compensa por la pérdida renal de sal.

Pruebas complementarias

Los lactantes tienen hipertotasemia e hiponatremia importantes. Tanto la renina como la aldosterona plasmáticas están muy elevadas. Los niveles de cortisol y ACTH son normales. Si existe hipovolemia grave, los pacientes pueden desarrollar una uremia de origen prerenal. En caso de hipertotasemia grave, el electrocardiograma puede incluir ondas T picudas altas o taquicardia ventricular.

Diagnóstico diferencial

El SHA en los lactantes debería ser diferenciado de otras causas de hipertotasemia e hiponatremia. Estas comprenden una insuficiencia renal de cualquier causa, una hiperplasia suprarrenal congénita, un déficit de aldosterona y otras causas de insuficiencia suprarrenal, como la HSC. Los pacientes con insuficiencia renal tienen nitrógeno ureico y creatinina en sangre elevados, pero esto puede encontrarse también en pacientes con SHA y deshidratación grave o en la insuficiencia suprarrenal. Los pacientes con cualquier forma de insuficiencia suprarrenal en este contexto clínico tendrán unos niveles de aldosterona bajos o normales (con una elevación de la renina plasmática), con los niveles elevados de aldosterona encontrados en el SHA. Los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita tienen niveles elevados de precursores de esteroides, como la 17-hidroxiprogesterona (en pacientes con déficit de 21-hidroxilasa), y los pacientes con la mayoría de las formas de insuficiencia suprarrenal tienen niveles elevados de ACTH.

Tratamiento

A los lactantes se les debe administrar suplemento de sodio (inicialmente intravenoso y después oral o enteral), normalmente 8 mEq/kg/día de forma aproximada. Los niveles de potasio en la leche de fórmula con frecuencia deben reducirse, lo cual puede lograrse mezclando la fórmula con resina de poliestireno y después decantando la fórmula antes de la toma. La fludrocortisona, un mineralcorticoide sintético, puede ser eficaz en casos autosómicos dominantes más leves, administrada a dosis altas (controlando la titulación hasta ~0,5 mg diarios). Los trastornos electrolíticos significativos requieren tratamiento con suero salino fisiológico intravenoso y resina de poliestireno rectal. La hipertotasemia grave puede requerir perfusiones de glucosa e insulina para ser controlada.

EXCESO APARENTE DE MINERALCORTICOIDES

Etiología

El síndrome de exceso aparente de mineralcorticoides es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *HSD11B2* que codifica la isozima tipo 2 de la 11 β -hidroxisteroide deshidrogenasa. El

receptor de mineralcorticoides en realidad tiene una afinidad prácticamente idéntica por la aldosterona (la principal hormona mineralcorticoide) y por el cortisol, aunque la actividad mineralcorticoide del cortisol normalmente es débil *in vivo*. Esto se debe a que la HSD11B2 se expresa junto con el receptor mineralcorticoide en la mayoría de los tejidos diana como el epitelio del conducto colector de la corteza renal. Convierte el cortisol en cortisona, que no es un esteroide activo, con lo que se evita que ocupe el receptor de mineralcorticoide. Por el contrario, la aldosterona no es un sustrato para la enzima porque su grupo 11 β -hidroxilo forma un hemicetal con el grupo 18-aldehído del esteroide y, por tanto, no es accesible para la enzima. Por consiguiente, en ausencia de HSD11B2, el cortisol es capaz de ocupar eficientemente el receptor mineralcorticoide, y debido a que las concentraciones de cortisol normalmente son bastante más altas que aquellas de la aldosterona, esto produce signos y síntomas de exceso de mineralcorticoides.

Con el consumo excesivo de regaliz o de tabaco de mascar con sabor a regaliz se produce un cuadro clínico similar; el regaliz contiene compuestos como los ácidos glicirretínico y glicirrínico que inhiben la HSD11B2. La carbenoxolona, un fármaco antihipertensivo que no se comercializa en Estados Unidos, tiene efectos similares.

Manifestaciones clínicas

Los lactantes afectados con frecuencia tienen cierto grado de retraso del crecimiento intrauterino con pesos al nacer de 2 kg como norma en los nacidos a término. Los lactantes y los niños presentan con frecuencia retraso del crecimiento. Casi siempre existe una hipertensión grave (hasta ~200/120 mmHg). En algunos pacientes, la hipertensión tiende a ser lúbil o paroxística con el estrés emocional intenso como factor precipitante. Los accidentes cerebrovasculares pueden ser complicaciones de la hipertensión. Varios pacientes han fallecido durante la lactancia o la adolescencia, bien debido a trastornos electrolíticos que causan arritmias cardíacas o debido a secuelas vasculares de la hipertensión. La alcalosis hipopotasémica puede finalmente producir nefrocalcínosis (visible con frecuencia mediante ecografía renal) y la diabetes insípida nefrogénica que causa poluria y polidipsia. Los efectos deletérios sobre el músculo varían desde las elevaciones en la creatina fosfocinasa plasmática hasta la rabdomiolisis franca. Los electrocardiogramas muestran hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Pruebas complementarias

La hipopotasemia y la alcalosis son frecuentes pero no siempre persistentes. Los niveles de sodio generalmente se encuentran en la parte superior del intervalo de referencia. Los niveles de aldosterona y renina son muy bajos porque la hipertensión y la hipervolemia son independientes de las concentraciones de aldosterona. Los niveles plasmáticos de cortisol y ACTH generalmente se encuentran en los límites normales. La semivida plasmática del cortisol está aumentada, pero la prueba para determinarla requiere un marcador radiactivo y no está disponible para su uso clínico. La excreción urinaria total de los metabolitos del cortisol está muy disminuida. La relación entre el cortisol libre y la cortisona libre en orina es elevada, así como la relación entre el tetrahidrocortisol más el alotetrahidrocortisol y la tetrahidrocortisona en orina.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye otras formas de hipertensión infantil grave, como las alteraciones de las arterias renales, pero son relativamente pocas las entidades que presentan una supresión de los niveles de renina y de aldosterona. El síndrome de Liddle (v. más abajo) tiene una presentación similar, pero sin alteraciones en el perfil esteroideo, normalmente con herencia autosómica dominante, y no responde al tratamiento con antagonistas del receptor de mineralcorticoides. Las variantes con hipertensión de la hiperplasia suprarrenal congénita (v. cap. 594) también tienen niveles suprimidos de renina y aldosterona, pero presentan signos de exceso de andrógenos (déficit de 11 β -hidroxilasa) o de déficit de andrógenos (déficit de 17 α -hidroxilasa); este último puede ser difícil de detectar en los niños pequeños. Los perfiles de esteroides en la hiperplasia suprarrenal congénita difieren de aquellos encontrados en el síndrome de exceso aparente de mineralcorticoides.

Los pacientes con síndrome de Cushing grave pueden tener niveles suficientemente elevados de cortisol para saturar la HSD11B2 renal, lo cual produce hipertensión grave con alteraciones en las relaciones entre el cortisol y la cortisona en orina. Esto aparece con mayor frecuencia en los pacientes con síndrome de ACTH ectópica. Generalmente no representa un dilema diagnóstico debido a que hay otros signos de síndrome de Cushing, incluidos los niveles elevados de cortisol.

Tratamiento

El tratamiento incluye una dieta baja en sal, un suplemento de potasio y el bloqueo del receptor de mineralcorticoides con espironolactona o eplereno-na; un antagonista de los canales de sodio, como amilorida o triamtereno, puede funcionar al menos de forma similar. En teoría, la supresión de la secreción de cortisol con dexametasona (que no se une al receptor de mineralcorticoides) debería funcionar, pero en la práctica es mucho menos eficaz que el bloqueo del receptor de mineralcorticoides.

SÍNDROME DE LIDDLE

Etiología

El síndrome de Liddle es una forma de hipertensión e hipopotasemia que es clínicamente similar a la del síndrome de exceso aparente de mineralcorticoides, pero se hereda de forma autosómica dominante. Está causado por **mutaciones activadoras** en las subunidades β (*SCNN1B*) o γ (*SCNN1G*) del canal de sodio epitelial. La mayoría de estas mutaciones evitan que las subunidades del canal se liguen a ubiquitina y se dirijan al proteasoma para su degradación, un proceso que normalmente está regulado de forma indirecta por la aldosterona. El efecto neto es un aumento del número de canales abiertos en la superficie apical de las células epiteliales del conducto colector, por lo que se facilita la reabsorción de sodio y la excreción de potasio. Este trastorno es, por tanto, el opuesto exacto de la forma autosómica recesiva del seudohipoaldosteronismo descrito previamente.

Manifestaciones clínicas, pruebas complementarias y diagnóstico diferencial

El síndrome de Liddle se caracteriza por hipertensión grave de inicio precoz e hipopotasemia, que puede no ser persistente. Los niveles de aldosterona y de renina están suprimidos, pero todos los niveles de hormonas esteroideas son normales.

El diagnóstico diferencial es el mismo que en el exceso aparente de mineralcorticoides.

Tratamiento

El tratamiento se fundamenta en una dieta baja en sal, suplementos de potasio y un antagonista de los canales de sodio, como amilorida o triamtereno. Los antagonistas del receptor de mineralcorticoides como la espironolactona son ineficaces.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 594

Hiperplasia suprarrenal congénita y trastornos relacionados

Perrin C. White

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una familia de trastornos autosómicos recesivos de la biosíntesis de cortisol (la esteroidogénesis suprarrenal normal se expone en el cap. 592). El déficit de cortisol aumenta la secreción de corticotropina (ACTH), que a su vez provoca hiperplasia corticosuprarrenal y producción excesiva de metabolitos intermedios. En función del paso enzimático deficitario, puede haber signos, síntomas y hallazgos de laboratorio correspondientes al déficit o al exceso de mineralcorticoides, virilización incompleta o pubertad precoz en los varones afectados y virilización o infantilismo sexual en las mujeres afectadas (figs. 594.1 y 594.2, tabla 594.1).

594.1 Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

Más del 90% de los casos de HSC se debe a un déficit de 21-hidroxilasa. Esta enzima P450 (CYP21, P450c21) hidroxila la progesterona y la 17-hidroxiprogesterona para formar 11-desoxicorticosterona y 11-desoxicortisol, respectivamente (v. fig. 592.1 en el cap. 592). Estas conversiones son necesarias para la síntesis de aldosterona y de cortisol, respectivamente. Ambas hormonas son deficitarias en la forma más grave **perdedora de sal** de la enfermedad. Los pacientes con una afectación menos grave son capaces de sintetizar cantidades adecuadas de aldosterona, pero tienen niveles elevados

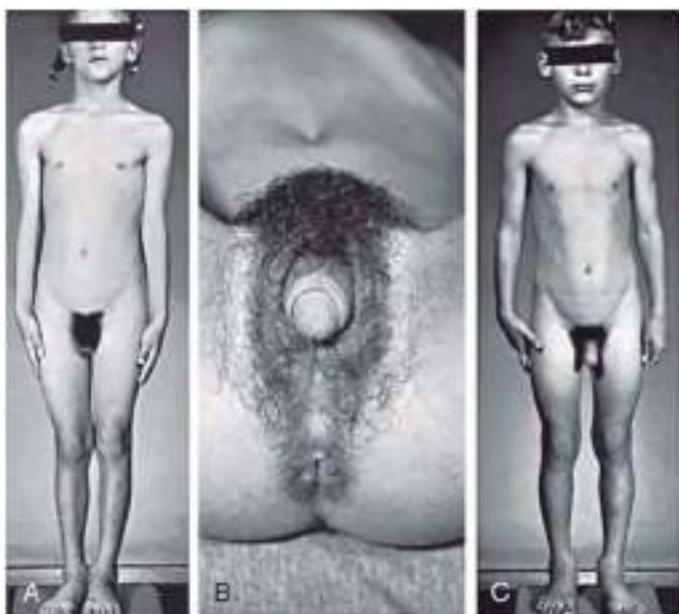


Fig. 594.1 A, Niña de 6 años con hiperplasia suprarrenal congénita virilizante. La talla correspondía a una edad de 8,5 años y la edad ósea era de 13 años. B, Obsérvese el aumento de tamaño del clítoris y la fusión de los labios. C, Su hermano, de 5 años, era considerado normal por los padres. La talla correspondía a una edad de 8 años y la edad ósea era 12,5 años.

de andrógenos de origen suprarrenal; esto se denomina **enfermedad virilizante simple**. Estas dos formas se conocen, en conjunto, como **déficit clásico de 21-hidroxilasa**. Los pacientes con enfermedad no clásica tienen niveles de andrógenos algo elevados y pueden estar asintomáticos o presentar signos de exceso de andrógenos en cualquier momento tras el nacimiento. La presentación clínica depende, en parte, del genotipo (v. «Genética» más adelante) (tabla 594.2).

EPIDEMIOLOGÍA

El déficit clásico de 21-hidroxilasa se produce en aproximadamente 1 de cada 15.000-20.000 nacimientos en la mayoría de las poblaciones. Aproximadamente el 70% de los lactantes afectados tiene la forma con pérdida de sal, mientras que el 30% tiene la forma virilizante simple del trastorno. En Estados Unidos la HSC es menos frecuente entre los afroamericanos en comparación con los niños de raza blanca (1:42.000 frente a 1:15.500). La enfermedad no clásica tiene una prevalencia de aproximadamente 1/1.000 en la población general, pero se produce con mayor frecuencia en grupos étnicos específicos, como los judíos asquenazíes y los hispanos.

GENÉTICA

Existen dos genes de la 21-hidroxilasa esteroidea —*CYP21P* (*CYP21A1P*, *CYP21A*) y *CYP21* (*CYP21A2*, *CYP21B*)— que se alternan en tandem con dos genes del cuarto componente del complemento (C4A y C4B) en el complejo principal de histocompatibilidad del antígeno leucocitario humano (HLA) en el cromosoma 6p21.3 entre los loci del HLA-B y del HLA-DR. En esta agrupación se localizan otros muchos genes. El *CYP21* es el gen activo; el 98% de la secuencia de ADN del *CYP21P* es idéntico al *CYP21*, pero es un seudogén debido a 9 mutaciones diferentes. Aunque se han descrito casi 300 mutaciones, más del 90% de los alelos mutantes que causan el déficit de 21-hidroxilasa se deben a recombinaciones entre *CYP21* y *CYP21P*. Alrededor del 20% son delecciones generadas por recombinación desigual en la meiosis entre *CYP21* y *CYP21P*, mientras que el resto son transferencias no recíprocas de mutaciones deletéreas de *CYP21P* a *CYP21*, un fenómeno denominado conversión génica.

Las mutaciones deletéreas de *CYP21P* tienen diferentes efectos sobre la actividad enzimática cuando se transfieren a *CYP21*. Varias mutaciones impiden completamente la síntesis de una proteína funcional, mientras que otras son mutaciones sin sentido (es decir, producen cambios de aminoácidos) que dan lugar a enzimas con un 1-50% de la actividad normal. La gravedad de la enfermedad se correlaciona bien con las mutaciones que porta el individuo afectado; por ejemplo, los pacientes con enfermedad con pérdida de sal generalmente portan mutaciones en ambos alelos que destruyen por completo la actividad enzimática. Los pacientes son con frecuencia heterocigotos compuestos para distintos tipos de mutaciones (p. ej., un alelo se ve afectado con menor gravedad que el otro), en cuyo caso la gravedad de la expresión de la enfermedad está determinada en gran medida por la actividad del alelo con menor afectación de los dos.

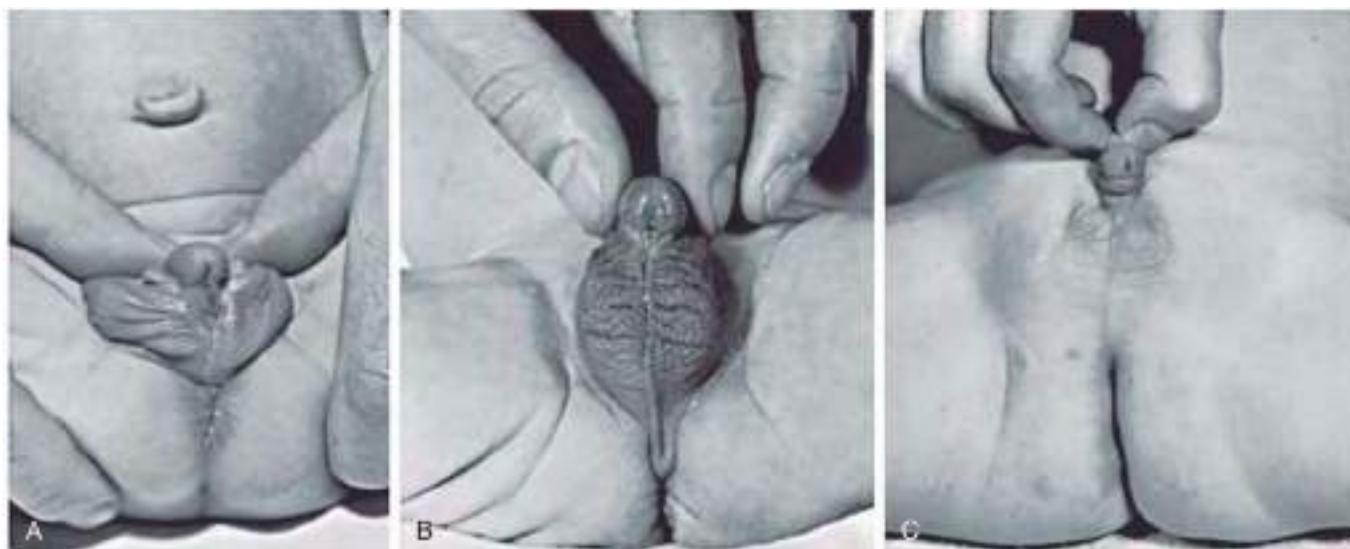


Fig. 594.2 Tres niñas virilizadas con hiperplasia suprarrenal congénita no tratada. Todas fueron consideradas erróneamente de sexo masculino al nacer y cada una tenía cromosomas femeninos normales. Las lactantes A y B tenían la forma con pérdida de sal y fueron diagnosticadas en el inicio de la lactancia. La lactante C fue remitida al año de edad por criptorquidia bilateral. Obsérvese la uretra peneana completa; esta masculinización completa en niñas con hiperplasia suprarrenal es infrecuente. La mayoría de estos lactantes tiene la forma con pérdida de sal.

Tabla 594.1 Diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita

TRASTORNO	GEN Y CROMOSOMA AFECTADOS	SÍGNOS Y SÍNTOMAS	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	TRATAMIENTO
Déficit de 21-hidroxilasa, forma clásica	CYP21 6p21.3	Déficit de glucocorticoides	↓ Cortisol, ↑ ACTH ↑↑ 17-hidroxiprogesterona basal y estimulada por ACTH	Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (hidrocortisona)
		Déficit de mineralcorticoides (crisis de pérdida de sal)	Hiponatremia, hipertotasemia ↑ Renina plasmática	Tratamiento sustitutivo con mineralcorticoides (fludrocortisona); suplementos de cloruro sódico
		Genitales ambiguos en niñas Virilización posnatal en niños y niñas	↑ Andrógenos plasmáticos ↑ Andrógenos plasmáticos	Vaginoplastia y disminución del clítoris Supresión con glucocorticoides
Déficit de 21-hidroxilasa, forma no clásica	CYP21 6p21.3	Puede ser asintomática; adrenarquia precoz, hirsutismo, acné, irregularidades menstruales, infertilidad	↑ 17-hidroxiprogesterona basal y estimulada por ACTH ↑ Andrógenos plasmáticos	Supresión con glucocorticoides
Déficit de 11β-hidroxilasa	CYP11B1 8q24.3	Déficit de glucocorticoides	↓ Cortisol, ↑ ACTH ↑↑ 11-desoxicortisol y desoxicorticosterona basales y estimulados por ACTH	Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (hidrocortisona)
		Genitales ambiguos en niñas Virilización posnatal en niños y niñas	↑ Andrógenos plasmáticos ↑ Andrógenos plasmáticos	Vaginoplastia y disminución del clítoris Supresión con glucocorticoides
		Hipertensión	↓ Renina plasmática, hipopotasemia	Supresión con glucocorticoides
Déficit de 3β-hidroxisteroide deshidrogenasa, forma clásica	HSD3B2 1p13.1	Déficit de glucocorticoides	↓ Cortisol, ↑ ACTH ↑↑ Δ5 esteroides (pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona, DHEA) basales y estimulados por ACTH	Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (hidrocortisona)
		Déficit de mineralcorticoides (crisis de pérdida de sal)	Hiponatremia, hipertotasemia ↑ Renina plasmática	Tratamiento sustitutivo con mineralcorticoides (fludrocortisona); suplementos de cloruro sódico
		Genitales ambiguos en niñas y niños	↑ DHEA, ↓ androstendiona, testosterona y estradiol	Corrección quirúrgica de los genitales y tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales según las necesidades en consonancia con el sexo asignado
		Adrenarquia precoz, alteración de la pubertad	↑ DHEA, ↓ androstendiona, testosterona y estradiol	Supresión con glucocorticoides
Déficit de 17α-hidroxilasa/ 17,20-lisasa	CYP17 10q24.3	Déficit de cortisol (la corticosterona es un glucocorticoide adecuado)	↓ Cortisol, ↑ ACTH ↑ DOC, corticosterona Niveles bajos de esteroides 17α-hidroxilados; mala respuesta a ACTH	Administración de glucocorticoides (hidrocortisona)
		Genitales ambiguos en niños	↓ Andrógenos plasmáticos; mala respuesta a hCG	Orquidopexia o extirpación de los testículos intraabdominales; tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales en consonancia con el sexo asignado
		Infantilismo sexual	↓ Andrógenos y estrógenos plasmáticos	Tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales en consonancia con el sexo asignado
		Hipertensión	↓ Renina plasmática, hipopotasemia	Supresión con glucocorticoides
Hiperplasia suprarrenal lipoide congénita	STAR 8p11.2	Déficit de glucocorticoides	↑ ACTH Niveles bajos de todas las hormonas esteroideas, con disminución o ausencia de la respuesta a la ACTH	Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (hidrocortisona)
		Déficit de mineralcorticoides (crisis de pérdida de sal)	Hiponatremia, hipertotasemia ↓ Aldosterona, ↑ renina plasmática	Tratamiento sustitutivo con mineralcorticoides (fludrocortisona); suplementos de cloruro sódico
		Genitales ambiguos en niños	Disminución o ausencia de respuesta a hCG en varones	Orquidopexia o extirpación de los testículos intraabdominales; tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales en consonancia con el sexo asignado
		Escaso desarrollo puberal o insuficiencia ovárica prematura en mujeres	↑ FSH, ↑ LH, ↓ estradiol (después de la pubertad)	Tratamiento sustitutivo con estrógenos

(Continúa)

Tabla 594.1

Diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita (cont.)

TRASTORNO	GEN Y CROMOSOMA AFECTADOS	SÍGNOS Y SÍNTOMAS	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	TRATAMIENTO
Déficit de P450 oxidoreductasa	POR 7q11.3	Déficit de glucocorticoides Genitales ambiguos en niños y niñas Virilización materna Síndrome de Antley-Bixler	↓ Cortisol, ↑ ACTH ↑ Pregnenolona, ↑ progesterona ↑ Andrógenos plasmáticos prenatales, ↓ andrógenos y estrógenos en la pubertad Disminución de la proporción estrógenos/andrógenos	Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (hidrocortisona) Corrección quirúrgica de los genitales y tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales según las necesidades en consonancia con el sexo asignado

↓, disminuido; ↑, elevado; ↑↑, muy elevado; ACTH, corticotropina; DHEA, deshidroepiandrosterona; DOC, 11-desoxicorticosterona; FSH, hormona estimuladora de folículos; hCG, gonadotropina coriónica humana; LH, hormona luteinizante.

Tabla 594.2

Correlaciones genotipo-fenotipo en la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa

GRUPO DE MUTACIONES	A	B	C
Actividad enzimática, % de lo normal	Ninguna	1-2%	20-50%
Mutaciones en CYP21 (el fenotipo generalmente se corresponde con el alelo menos afectado)	Deleción génica Exón 3 del 8 pb Exón 6, triple mutación Q318X R356W Intrón 2, mutación*	I172N	P30L V281L P453S
Gravedad	Pérdida de sal	Virilización simple	No clásica
Síntesis de aldosterona	Baja	Normal	Normal
Edad al diagnóstico (sin cribado neonatal)	Lactancia	Lactancia (niñas) Infancia (niños)	Infancia hasta edad adulta o asintomático
Virilización	Grave	Moderada a grave	Ninguna o leve
Incidencia	1/20.000	1/50.000	1/500

*Esta mutación se asocia con pérdida de sal y con virilización simple.

Muy próxima, pero en la cadena opuesta de ADN de *CYP21*, se encuentra el gen de la tenascina-X (*TNX*), que codifica una proteína del tejido conjuntivo. Raramente, las delecciones de *CYP21* se extienden hasta *TNX*. Estos pacientes pueden tener un síndrome de gen contiguo (v. cap. 98.1) que consiste en HSC y síndrome de Ehlers-Danlos (v. caps. 511 y 679).

PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Déficit de aldosterona y cortisol

Debido a que tanto la síntesis de cortisol como la de aldosterona requieren una 21-hidroxilación, ambas hormonas son deficitarias en la forma más grave «perdedora de sal» de la enfermedad. Esta forma constituye aproximadamente el 70% de los casos de déficit clásico de 21-hidroxilasa. Los signos y síntomas del déficit de cortisol y de aldosterona, y la fisiopatología subyacente son fundamentalmente los descritos en el capítulo 593. Estos comprenden pérdida de peso progresiva, anorexia, vómitos, deshidratación, debilidad, hipotensión, hipoglucemia, hiponatremia e hipertotassemia. Estos problemas suelen desarrollarse en los lactantes afectados a los 10-14 días de vida. Sin tratamiento pueden producirse shock, arritmias cardíacas y el fallecimiento en días o semanas.

La HSC se diferencia de otras causas de insuficiencia suprarrenal primaria en que se acumulan los precursores esteroideos proximales a la conversión enzimática bloqueada. Como el cortisol no se sintetiza de forma eficaz, los niveles de ACTH están elevados, lo que produce hiperplasia de la corteza suprarrenal y niveles de precursores esteroideos que pueden ser cientos de veces mayores de lo normal. En el caso del déficit de 21-hidroxilasa, estos precursores incluyen la 17-hidroxiprogesterona y la progesterona. La progesterona y quizás otros metabolitos actúan como antagonistas del receptor de mineralcorticoides y, por ello, pueden exacerbar los efectos del déficit de aldosterona en los pacientes no tratados.

No es raro que los niños con HSC clásica deban ser hospitalizados por enfermedades intercurrentes durante su infancia. Esto sucede sobre todo

durante los dos primeros años de vida y suele ser precipitado por gastroenteritis, ya que este tipo de trastornos provocan pérdida de líquidos y electrolitos, así como vómitos que pueden interferir con la toma de la medicación. Los niños que requieren dosis altas de fludrocortisona son los que presentan un mayor número de hospitalizaciones, probablemente debido a su mayor tendencia a la pérdida de sal.

Exceso prenatal de andrógenos

El problema fundamental causado por la acumulación de precursores esteroideos es que la 17-hidroxiprogesterona es derivada a la vía de la biosíntesis de andrógenos, lo que produce niveles elevados de androstendiona que son convertidos fuera de la glándula suprarrenal en testosterona. Este problema comienza en los fetos afectados a las 8-10 semanas de gestación y produce un desarrollo genital anómalo en las niñas (v. figs. 594.1 y 594.2).

Los genitales externos de los niños y las niñas suelen ser idénticos en la fase precoz de la gestación (v. cap. 600). Las niñas afectadas, que están expuestas intraútero a niveles elevados de andrógenos de origen suprarrenal, tienen los genitales externos masculinizados (v. figs. 594.1 y 594.2). Esto se manifiesta por hipertrofia del clítoris y fusión parcial o completa de los labios. La vagina suele tener una apertura común con la uretra (seno urogenital). El clítoris puede estar tan agrandado que parece un pene; como la uretra se abre por debajo de este órgano, algunas niñas afectadas pueden ser confundidas con varones con hipospadias y criptorquidia. La gravedad de la virilización es mayor en las niñas con la forma con pérdida de sal del déficit de 21-hidroxilasa (v. tabla 594.2). Los órganos genitales internos son normales porque las niñas afectadas tienen ovarios normales y no testículos, y por ello no secretan hormona antimülleriana.

En las niñas afectadas, la exposición prenatal del cerebro a altos niveles de andrógenos puede influir sobre comportamientos posteriores sexualmente dismórficos. Las niñas pueden mostrar una conducta de juego agresiva, tienden a estar interesadas en juguetes masculinos, como los coches o los

camiones, y con frecuencia muestran menor interés en jugar con muñecas. Las mujeres pueden tener un menor interés en desempeñar papeles maternos. Existe un aumento de la frecuencia de homosexualidad en las niñas afectadas. En cualquier caso, la mayoría son heterosexuales y no tienen una confusión de la identidad sexual ni disforia. Es infrecuente que las niñas afectadas se asignen a sí mismas un papel masculino excepto en algunas con el grado más grave de virilización.

Los lactantes masculinos parecen normales en el nacimiento. Por ello, el diagnóstico puede no realizarse en los niños hasta que se desarrollan los signos de insuficiencia suprarrenal. Como los pacientes con este trastorno pueden sufrir un deterioro rápido, los lactantes varones tienen más probabilidades de morir que las niñas. Por este motivo, los 50 estados norteamericanos y muchos países han instaurado una **detección selectiva neonatal** para esta enfermedad (v. sección sobre «Cribado neonatal» en el cap. 594.2).

Exceso posnatal de andrógenos

Los niños de ambos性 no tratados o tratados de forma inadecuada desarrollan signos adicionales de exceso de andrógenos después del nacimiento. Los varones con la forma virilizante simple del déficit de 21-hidroxilasa con frecuencia son diagnosticados de manera tardía porque parecen normales y pocas veces desarrollan insuficiencia suprarrenal.

Los signos de exceso de andrógenos comprenden un **crecimiento somático rápido** y una **maduración ósea acelerada**. Por ello los pacientes afectados son altos en la infancia, pero el cierre prematuro de las epífisis causa una detención relativamente precoz del crecimiento, y la talla adulta es muy baja (v. fig. 594.1). El desarrollo muscular puede ser excesivo. Puede aparecer vello púbico y axilar y pueden desarrollarse acné y una voz grave. El pene, el escroto y la próstata pueden aumentar de tamaño en los niños afectados; sin embargo, los **testículos son generalmente de tamaño prepupal**, por lo que parecen pequeños en relación con el pene aumentado de tamaño. En ocasiones, las células ectópicas corticosuprarrenales en los testículos de los pacientes sufren una hiperplasia similar a la de las glándulas suprarrenales, lo que produce **tumores de restos suprarrenales testiculares** (v. cap. 602). El clítoris puede aumentar más de tamaño en las niñas afectadas (v. fig. 594.1). Aunque las estructuras genitales internas son femeninas, el desarrollo mamario y la menstruación no se producen a menos que la producción excesiva de andrógenos sea suprimida mediante un tratamiento adecuado.

En el **déficit no clásico de 21-hidroxilasa** pueden producirse signos de exceso de andrógenos similares, pero más leves (v. tabla 594.2). En esta forma atenuada, los niveles de cortisol y de aldosterona son normales y las niñas afectadas tienen genitales normales al nacer. Los niños y las niñas pueden presentar pubarquía precoz y desarrollo temprano del vello púbico y axilar. El hirsutismo, el acné, los trastornos menstruales y la infertilidad pueden desarrollarse más adelante, aunque muchos varones y mujeres permanecen completamente asintomáticos.

Disfunción de la médula suprarrenal

El desarrollo de la médula suprarrenal requiere la exposición a las concentraciones excesivamente altas de cortisol que normalmente están presentes en la glándula suprarrenal. Por tanto, los pacientes con una HSC clásica tienen una función anormal de la médula suprarrenal, que se evidencia por una respuesta escasa de la adrenalina, disminución de la glucemia y menor frecuencia cardíaca con el ejercicio. La tolerancia al ejercicio está afectada, aunque la importancia clínica de estos hallazgos es desconocida. La disfunción de la médula suprarrenal puede exacerbar los efectos cardiovasculares del déficit de cortisol en los pacientes no tratados o infratratados.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Véase la **tabla 594.1**.

Los pacientes con pérdida de sal tienen hallazgos de laboratorio típicos asociados al déficit de cortisol y aldosterona, como hiponatremia, hipertotassemia, acidosis metabólica y con frecuencia hipoglucemia, pero estas alteraciones pueden tardar 10-14 días o más en desarrollarse tras el nacimiento. Los niveles plasmáticos de **17-hidroxiprogesterona** están muy elevados. Sin embargo, los niveles de esta hormona están altos durante los primeros 2-3 días de vida, incluso en lactantes no afectados y en especial si están enfermos o son prematuros. Tras la lactancia, una vez que se establece el ritmo circadiano del cortisol, los niveles de 17-hidroxiprogesterona varían con el mismo patrón circadiano, por lo que son más altos por la mañana y más bajos por la noche. En los pacientes con la forma con pérdida de sal de la enfermedad los niveles plasmáticos de cortisol están habitualmente bajos. En los pacientes con la forma virilizante simple los niveles suelen ser normales, pero inapropiadamente bajos en relación con los niveles de ACTH y de 17-hidroxiprogesterona. Además de la 17-hidroxiprogesterona,

los niveles de androstendiona y de testosterona están elevados en las niñas afectadas; la testosterona no está aumentada en los niños porque los lactantes varones sanos tienen niveles altos de testosterona comparados con los de la infancia. Los niveles de 17-cetosteroides y pregnanetriol urinarios están elevados, pero actualmente se utilizan poco en la clínica porque las muestras sanguíneas son más fáciles de obtener que las recogidas de orina de 24 horas. Los niveles de ACTH están aumentados, pero no tienen una utilidad diagnóstica superior a la determinación de los niveles de 17-hidroxiprogesterona. Los niveles plasmáticos de renina están elevados y la aldosterona plasmática está inapropiadamente baja para el nivel de renina. Sin embargo, los niveles de renina están altos en los lactantes normales durante las primeras semanas de vida.

El diagnóstico más fiable del déficit de 21-hidroxilasa se establece mediante la determinación de 17-hidroxiprogesterona antes y 30 o 60 minutos después de un bolo intravenoso de 0,125-0,25 mg de cosintropina (1-24 ACTH). Existen nomogramas que distinguen con facilidad los individuos sanos de los pacientes con déficit clásico y no clásico de 21-hidroxilasa. Los portadores heterocigotos de este trastorno autosómico recesivo tienden a tener niveles más altos de 17-hidroxiprogesterona tras la estimulación con ACTH que los individuos genéticamente no afectados, pero existe un solapamiento significativo entre los sujetos de estas dos categorías. Sin embargo, en los lactantes con alteraciones electrolíticas evidentes o inestabilidad circulatoria puede no ser posible o no ser necesario retrasar el tratamiento para realizar esta prueba ya que los niveles de precursores están lo suficientemente elevados en las muestras obtenidas al azar como para realizar el diagnóstico.

La determinación del genotipo está disponible clínicamente y puede ayudar a confirmar el diagnóstico, aunque es caro y puede tardar semanas. Debido a que las conversiones genéticas que generan la mayoría de los alelos mutados pueden transferir más de una mutación, al menos debería estudiarse también el genotipo de uno de los padres para determinar las mutaciones que existen en cada alelo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los trastornos del desarrollo sexual se exponen con más detalle en el capítulo 606. El paso inicial en la evaluación de un lactante con genitales ambiguos es una exploración física detallada para definir la anatomía de los genitales, localizar el meato urinario, palpar el escroto o los labios y las regiones inguinales buscando los testículos (las gónadas palpables casi siempre indican la presencia de tejido testicular y, por tanto, que el lactante es un varón genético) y buscar otras anomalías anatómicas. La ecografía es útil para demostrar la presencia o la ausencia de útero y puede a menudo localizar las gónadas. Un cariotipo rápido (como la hibridación fluorescente in situ de núcleos en interfase para los cromosomas X e Y) puede determinar con rapidez el sexo genético del lactante. Es probable que estos resultados estén disponibles antes que las pruebas hormonales y, en conjunto, permiten al equipo médico aconsejar a los padres en función del sexo genético del lactante y la anatomía de las estructuras reproductoras internas. La inyección de un medio de contraste en el seno urogenital de las niñas con virilización muestra una vagina y un útero, y muchos cirujanos emplean esta información para planificar el tratamiento quirúrgico.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal del déficit de 21-hidroxilasa es posible al final del primer trimestre con el análisis del ADN obtenido mediante biopsia de vello-sidades coriónicas o durante el segundo trimestre mediante amniocentesis. Esto generalmente se realiza cuando los padres tienen ya un hijo afectado. Con mayor frecuencia se analiza el gen **CYP21** buscando las mutaciones habituales; se pueden detectar mutaciones más infrecuentes mediante la secuenciación de ADN.

CRIBADO NEONATAL

Como el déficit de 21-hidroxilasa con frecuencia es infradiagnosticado en los varones afectados hasta que tienen una insuficiencia suprarrenal grave, todos los estados de Estados Unidos y otros países han instaurado programas de detección selectiva neonatal. Estos programas analizan los niveles de **17-hidroxiprogesterona** en sangre seca obtenida mediante punción del talón y absorbida en tarjetas de papel de filtro; las mismas tarjetas se analizan paralelamente para descartar otros trastornos congénitos, como el hipotiroidismo y la fenilcetonuria. Los lactantes con una posible afectación son detectados con rapidez para realizar pruebas adicionales (electrólitos y repetir la determinación de 17-hidroxiprogesterona) aproximadamente a las 2 semanas de edad. Los lactantes que presentan la enfermedad con pérdida de sal suelen tener alteraciones electrolíticas a esta edad, pero generalmente no están gravemente enfermos. Por ello, los programas de cribado son eficaces

para prevenir muchos casos de crisis suprarrenal en los varones afectados. La forma no clásica de la enfermedad no se detecta de manera fiable mediante el cribado neonatal, pero esto tiene escasa significación clínica, porque en este tipo de déficit de 21-hidroxilasa no se produce insuficiencia suprarrenal.

El principal problema en los programas actuales de cribado neonatal es que para identificar de forma fiable a todos los lactantes afectados, el punto de corte de los niveles de 17-hidroxiprogesterona para la repetición de las pruebas se ha fijado tan bajo que existe una frecuencia muy alta de resultados falsos positivos (es decir, la prueba tiene un valor predictivo positivo bajo, de tan solo un 1%). Este problema es peor en los lactantes prematuros. El valor predictivo positivo puede mejorarse utilizando puntos de corte en función de la edad gestacional y métodos de cribado de segundo nivel más específicos, como la cromatografía líquida seguida de la espectrometría de masas en tandem.

TRATAMIENTO

Sustitución con glucocorticoides

El déficit de cortisol se trata con glucocorticoides. El tratamiento también suprime la producción excesiva de andrógenos en la corteza suprarrenal y por ello minimiza problemas como el exceso de crecimiento y de maduración ósea y la virilización. Suele requerir dosis de glucocorticoides mayores de las necesarias en otras formas de insuficiencia suprarrenal, típicamente 15-20 mg/m²/24 h de hidrocortisona diarios administrados por vía oral y divididos en tres dosis. Los lactantes afectados suelen requerir las dosis del extremo superior de este intervalo. En los períodos de estrés, como la infección o la cirugía, están indicadas dosis dos o tres veces más altas. El tratamiento con glucocorticoides debe continuarse indefinidamente en todos los pacientes con déficit clásico de 21-hidroxilasa, pero puede no ser necesario en los pacientes con enfermedad no clásica, a menos que existan signos de exceso de andrógenos. El tratamiento debe ser individualizado. Es deseable mantener el crecimiento longitudinal en el percentil del paciente; el paso a un percentil superior de talla puede sugerir infratratamiento, mientras que la pérdida del percentil de talla con frecuencia indica un exceso de tratamiento con glucocorticoides. Una ganancia excesiva de peso también sugiere sobretratamiento. El desarrollo puberal debe ser controlado mediante exploraciones periódicas y la maduración ósea se evalúa mediante radiografías seriadas de la mano y la muñeca para determinar la edad ósea. Los niveles hormonales, en especial los de 17-hidroxiprogesterona y androstendiona, deben ser determinados a primera hora de la mañana, antes de tomar la dosis matutina, o en un momento constante respecto a la administración del tratamiento. Por lo general, los niveles deseables de 17-hidroxiprogesterona están en el límite alto de lo normal o varias veces por encima de lo normal; los niveles normales-bajos solo pueden alcanzarse con dosis excesivas de glucocorticoides. Se han realizado pequeños ensayos clínicos con otras formas de administración alternativas, como los comprimidos de hidrocortisona de liberación retardada y el uso de un dispositivo de infusión continua de insulina subcutánea (bomba de insulina) para administrar la hidrocortisona siguiendo un patrón más cercano a la variación diurna normal de la secreción de cortisol. Por ahora estos métodos no se han introducido en la práctica clínica.

La menarquia se produce a la edad adecuada en la mayoría de las niñas en las que se ha logrado un buen control; puede estar retrasada en las niñas con un control subóptimo.

Los niños con enfermedad virilizante simple, sobre todo los varones, con frecuencia no son diagnosticados hasta los 3-7 años, momento en el cual la maduración esquelética puede estar adelantada en 5 años o más respecto a la edad cronológica. En algunos niños, especialmente si la edad ósea es de 12 años o más, puede producirse una pubertad espontánea central (es decir, dependiente de gonadotropinas) cuando se instaura el tratamiento porque la hidrocortisona suprime la producción de andrógenos suprarrenales y, por tanto, estimula la liberación de gonadotropinas hipofisarias si el hipotálamo ya ha alcanzado el grado de madurez adecuado. Esta forma de pubertad precoz verdadera superpuesta puede ser tratada con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas, como la leuprorelina (v. cap. 578.1).

Los varones con déficit de 21-hidroxilasa que han recibido un tratamiento inadecuado con corticoides pueden desarrollar **tumores testiculares de restos suprarrenales**, que suelen remitir con una dosis mayor de esteroides. La RM, la ecografía y el Doppler color de flujo testiculares ayudan a definir la naturaleza y la extensión de la enfermedad. Se ha descrito la cirugía conservadora del testículo en los tumores que no responden a esteroides.

Sustitución con mineralcorticoides

Los pacientes que presentan una enfermedad con pérdida de sal (es decir, déficit de aldosterona) requieren una sustitución mineralcorticoide con hidrocortisona. Los lactantes necesitan niveles muy altos de mineralcorticoides en los primeros meses de vida, generalmente 0,1-0,3 mg diarios divididos en dos dosis, en ocasiones hasta 0,4 mg diarios, y con frecuencia requieren

suplementos de sodio (cloruro sódico, 8 mmol/kg) además de los mineralcorticoides. Los lactantes mayores y los niños se mantienen habitualmente con 0,05-0,1 mg diarios de hidrocortisona. En algunos pacientes, la enfermedad virilizante simple puede ser más fácil de controlar con una dosis baja de hidrocortisona además de la hidrocortisona, incluso cuando estos niños tienen niveles normales de aldosterona en ausencia de sustitución con mineralcorticoides. El tratamiento se evalúa con el control de los signos vitales; la taquicardia y la hipertensión son signos de exceso de mineralcorticoides. Los electrolíticos plasmáticos deben determinarse con frecuencia en la fase precoz de la lactancia hasta que se ajusta el tratamiento. La actividad de renina plasmática es un modo útil de determinar la idoneidad del tratamiento; debe mantenerse en los valores normales o cerca de ellos, pero no suprimida.

Se han propuesto otras posibilidades terapéuticas adicionales para mejorar el pronóstico, aunque todavía no se ha convertido en un estándar de tratamiento. Comprenden un antiandrógeno como la flutamida para bloquear los efectos de un nivel excesivo de andrógenos, y/o un inhibidor de la aromatasa como el anastrozol, que bloquea la conversión de andrógenos a estrógenos y por tanto retrasa la maduración ósea, un proceso que es sensible a los estrógenos tanto en niños como en niñas. En general, los inhibidores de la aromatasa no deben ser usados en niñas puberales porque obviamente retrasarían la pubertad normal y pueden exponer a los ovarios a niveles excesivos de gonadotropinas. Se ha sugerido el empleo de hormona del crecimiento, con o sin agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante, para retrasar la maduración ósea, para mejorar la talla adulta.

Tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos

Las niñas con virilización significativa habitualmente se someten a cirugía a los 2-6 meses de edad. Si existe una clitoromegalia considerable, el clítoris se reduce de tamaño, con escisión parcial de los cuerpos cavernosos y conservación del paquete neurovascular; sin embargo, una clitoromegalia moderada puede hacerse mucho menos evidente, incluso sin cirugía, a medida que la paciente crece. La vaginoplastia y la corrección del seno urogenital se realizan en el momento de la cirugía del clítoris; con frecuencia se requiere una revisión en la adolescencia.

Los riesgos y beneficios de la cirugía deben ser analizados de forma exhaustiva con los padres de las niñas afectadas. Existe un seguimiento limitado a largo plazo de los resultados funcionales en las pacientes que se han sometido a técnicas quirúrgicas modernas. Parece que la disfunción sexual femenina se incrementa en frecuencia y gravedad en aquellas con el grado más significativo de virilización genital y según el grado de alteración enzimática (exposición prenatal a andrógenos) causada por las mutaciones de cada paciente (v. tabla 594.2). La asignación del sexo en los lactantes con **trastornos de la diferenciación sexual** (incluida la HSC) se fundamenta generalmente en las expectativas de funcionamiento sexual y fertilidad en la edad adulta con una corrección quirúrgica precoz de los genitales externos correspondiente a la asignación del sexo. En la HSC no es frecuente que exista disforia de género; se produce principalmente en las niñas con la forma «perdedora de sal» de la enfermedad y con el mayor grado de virilización.

Los profanos y médicos que se oponen a la cirugía genital en otros trastornos del desarrollo sexual muestran su preocupación de que esta ignora cualquier predisposición o tendencia sexual prenatal debida a la exposición a andrógenos e impide al paciente tomar una decisión acerca de su identidad sexual y sobre qué corrección quirúrgica genital debería realizarse. Defienden que el tratamiento debe orientarse sobre todo a la educación del paciente, de la familia y de otras personas acerca del trastorno médico, de su tratamiento y de cómo afrontar el estado intersexual. Proponen que la cirugía debe retrasarse hasta que el paciente decida qué corrección debe realizarse, si es que quiere alguna. No todos los grupos profanos apoyan el retraso de la cirugía y muchos sostienen que debe realizarse la cirugía apropiada durante la primera infancia. Las personas con genotipo femenino (XX) y alto grado de virilización criadas como niños generalmente han tenido un buen funcionamiento como género masculino en la edad adulta.

En mujeres adolescentes y adultas con un déficit de 21-hidroxilasa mal controlado (hirsutismo, obesidad, amenorrea), la suprarrealectomía laparoscópica bilateral (con sustitución hormonal) puede ser un tratamiento alternativo a la terapia médica estándar de sustitución hormonal, pero debido a que las glándulas suprarrenales se han extirpado, las pacientes que reciben este tratamiento pueden ser más susceptibles a una insuficiencia suprarrenal aguda si se interrumpe el tratamiento. Además, pueden presentar signos debidos a los niveles elevados de ACTH, como la pigmentación anormal.

Tratamiento prenatal

Además del consejo genético, el objetivo principal del diagnóstico prenatal es facilitar un tratamiento prenatal de las niñas afectadas. A las madres

con un embarazo de riesgo se les puede administrar dexametasona, un esteroide que atraviesa con facilidad la placenta, a dosis de 20 µg/kg de peso materno pregestacional al día, divididos en dos o tres dosis. Esto suprime la secreción de esteroides por la suprarrenal fetal, incluida la secreción de andrógenos suprarrenales. Si se empieza en la semana 6 de la gestación, aminora la virilización de los genitales externos en las niñas afectadas. Entonces se realiza la biopsia de vellosidades coriónicas para determinar el sexo y el genotipo del feto; el tratamiento se continúa solo si el feto es una niña afectada. El análisis del ADN de las células fetales aisladas del plasma materno para la determinación del sexo y el análisis del gen *CYP21* pueden permitir una identificación más precoz del feto femenino afectado. El tratamiento debe plantearse solo en los fetos femeninos afectados. Los niños expuestos a este tratamiento tienen pesos ligeramente inferiores al nacer. Se han sugerido efectos cognitivos y sobre la personalidad, como un incremento de la timidez, pero no se han observado de forma consistente. En el momento actual no hay suficiente información para determinar si los riesgos a largo plazo son aceptables, sobre todo en los niños y en las niñas no afectadas que no obtienen un beneficio directo del tratamiento. Los efectos adversos maternos del tratamiento prenatal comprenden los edemas, la ganancia excesiva de peso, la hipertensión, la intolerancia a la glucosa, las características faciales cushingoides y las estrías graves. Los documentos de consenso de las sociedades profesionales recomiendan realizar el tratamiento prenatal solo bajo protocolos hospitalarios, aunque a veces se ofrece como una opción fuera del campo de la investigación en algunos lugares por obstetras con poco sentido del riesgo.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

594.2 Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 11β-hidroxilasa

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

El déficit de 11β-hidroxilasa se debe a una mutación en el gen *CYP11B1* localizado en el cromosoma 8q24. El *CYP11B1* media la 11-hidroxilación del 11-desoxicortisol a cortisol. Como el 11-desoxicortisol no se convierte en cortisol, los niveles de corticotropina están elevados. En consecuencia, los precursores (sobre todo el 11-desoxicortisol y la desoxicorticosterona) se acumulan y son desviados a la biosíntesis de andrógenos de la misma manera que se produce en el déficit de 21-hidroxilasa. El gen adyacente *CYP11B2* que codifica la aldosterona sintasa generalmente no está afectado en este trastorno y, por tanto, los pacientes son capaces de sintetizar aldosterona con normalidad.

EPIDEMIOLOGÍA

El déficit de 11β-hidroxilasa es el responsable de alrededor del 5% de los casos de hiperplasia suprarrenal; su incidencia en la población general se ha estimado entre 1/250.000 y 1/100.000. El trastorno se presenta con relativa frecuencia en los judíos israelíes de origen norteafricano (1 de cada 15.000-17.000 nacidos vivos); en este grupo étnico, casi todos los alelos portan una mutación de Arg448 a His (R448H) en *CYP11B1*, pero se han identificado muchas otras mutaciones. Esta entidad se presenta en la forma clásica grave y raramente en una forma no clásica más leve.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque el cortisol no se sintetiza de forma eficaz, la capacidad de síntesis de aldosterona es normal y se produce cierta cantidad de corticosterona a partir de progesterona por la enzima aldosterona sintasa, que permanece intacta. Por ello, es infrecuente que los pacientes manifiesten signos de insuficiencia suprarrenal, como hipotensión, hipoglucemias, hiponatremia e hipopotasemia. Alrededor del 65% de los pacientes se vuelven **hipertensos**, aunque esto puede tardar varios años en desarrollarse. La hipertensión es probablemente una consecuencia de los niveles elevados de desoxicorticosterona, que tiene actividad mineralcorticoide. Los lactantes pueden desarrollar de forma temporal signos de déficit de mineralcorticoides después de instaurar el tratamiento con hidrocortisona. Esto se debe presumiblemente a la supresión brusca de la secreción de desoxicorticosterona en pacientes con atrofia de la zona glomerulosa causada por la supresión crónica de la actividad de la renina.

Todos los signos y síntomas del exceso de andrógenos que se encuentran en el déficit de 21-hidroxilasa pueden también presentarse en el déficit de 11β-hidroxilasa.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los niveles plasmáticos de 11-desoxicortisol y desoxicorticosterona están elevados. Como la desoxicorticosterona y algunos de sus metabolitos tienen actividad mineralcorticoide, la actividad de la renina plasmática está suprimida. En consecuencia, los niveles de aldosterona están bajos incluso a pesar de que la capacidad de síntesis de aldosterona está intacta. En ocasiones se produce una alcalosis hipopotasémica.

TRATAMIENTO

Los pacientes son tratados con dosis de hidrocortisona similares a las empleadas en el déficit de 21-hidroxilasa. En la lactancia se requiere a veces una sustitución temporal con mineralcorticoides, pero en el resto de casos pocas veces es necesaria. La hipertensión se suele resolver mediante el tratamiento con glucocorticoides, pero puede requerir tratamiento adicional si es de larga evolución. Los bloqueantes de los canales de calcio pueden ser beneficiosos en estas circunstancias.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

594.3 Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 3β-hidroxiesteroido deshidrogenasa

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

El déficit de 3β-hidroxiesteroido deshidrogenasa (3β-HSD) se produce en menos del 2% de los pacientes con hiperplasia suprarrenal. Esta enzima es necesaria para la conversión de Δ5 esteroides (pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona, deshidroepiandrosterona [DHEA]) a Δ4 esteroides (progesterona, 17-hidroxiprogesterona y androstendiona). Por ello, el déficit de la enzima produce una disminución de la síntesis de cortisol, aldosterona y androstendiona, pero un aumento de la secreción de DHEA (v. fig. 592.1 en el cap. 592). La isozima 3β-HSD, que se expresa en la corteza suprarrenal y las gónadas, está codificada por el gen *HSD3B2*, localizado en el cromosoma 1p13.1. Se han descrito más de 30 mutaciones en el gen *HSD3B2* en los pacientes con déficit de 3β-HSD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como en los pacientes con la forma clásica de la enfermedad no se sintetizan cortisol ni aldosterona, los lactantes son propensos a sufrir **crisis de pérdida de sal**. Puesto que no se sintetizan androstendiona ni testosterona, **los niños varones presentan una virilización incompleta**. Pueden producirse varios grados de hipospadias, con o sin escroto bifido o criptorquidia. Como los niveles de DHEA están elevados y esta hormona es un andrógeno débil, las niñas presentan una virilización leve, con un aumento de tamaño del clítoris entre leve y moderado. Tras el nacimiento, la secreción excesiva continua de DHEA puede causar adrenarquia precoz. Durante la adolescencia y la edad adulta, en las mujeres puede producirse hirsutismo, menstruaciones irregulares y síndrome del ovario poliquístico. Los varones presentan grados variables de hipogonadismo, aunque puede producirse un desarrollo sexual secundario masculino apropiado. Sin embargo, se demuestra un defecto persistente de la 3β-HSD testicular por la elevada relación de esteroides Δ5:Δ4 en la circulación eferente del testículo.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La señal distintiva de este trastorno es la intensa elevación de los Δ5 esteroides (como la 17-hidroxipregnenolona y la DHEA) que preceden al bloqueo enzimático. Los pacientes también tienen niveles altos de 17-hidroxiprogesterona debido a la actividad extrasuprarrenal de 3β-HSD que tiene lugar en los tejidos periféricos; estos pacientes pueden confundirse con los que presentan un déficit de 21-hidroxilasa. La relación 17-hidroxipregnenolona: 17-hidroxiprogesterona está muy elevada en el déficit de 3β-HSD, a diferencia de la baja relación que existe en el déficit de 21-hidroxilasa. La actividad de renina plasmática está aumentada en la forma con pérdida de sal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No es infrecuente que los niños con adrenarquia prematura o que las mujeres con signos de exceso de andrógenos tengan elevaciones leves o moderadas de los niveles de DHEA. Se ha sugerido que estos individuos tienen un **déficit no clásico de 3β-HSD**. En estos individuos no se han encontrado mutaciones en el gen *HSD3B2* y la forma no clásica de este déficit debe ser en realidad

bastante infrecuente. La actividad de la 3 β -HSD en las zonas fascicular y reticular suprarrenales, en relación con la actividad CYP17 (17-hidroxilasa/17,20-liasa), disminuye normalmente durante la adrenarquia para facilitar la síntesis de DHEA, por lo que unas elevaciones modestas de DHEA en niños preadolescentes o en mujeres suelen representar una variante de la normalidad.

TRATAMIENTO

Los pacientes requieren sustitución con glucocorticoides y mineralcorticoides con hidrocortisona y fludrocortisona, respectivamente, como en el déficit de 21-hidroxilasa. Los varones genéticos con virilización incompleta en los que se considera la crianza con un sexo masculino asignado pueden beneficiarse de varias inyecciones de 25 mg cada 4 semanas de una forma de testosterona depot en la fase precoz de la lactancia para aumentar el tamaño del pene. También pueden requerir tratamiento sustitutivo con testosterona en la pubertad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

594.4 Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 17-hidroxilasa

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

Menos del 1% de los casos de HSC está causado por déficit de 17-hidroxilasa, pero parece que este trastorno es más frecuente en Brasil y China. Un único polipéptido, CYP17, cataliza dos reacciones distintas: la 17-hidroxilación de la pregnenolona y la progesterona a 17-hidroxipregnenolona y 17-hidroxiprogesterona, respectivamente, y la reacción 17,20-liasa, que convierte la 17-hidroxipregnenolona en DHEA y, en menor grado, la 17-hidroxiprogesterona en $\Delta 4$ -androstendiona. La DHEA y la androstendiona son precursores esteroideos de la testosterona y los estrógenos (v. fig. 592.1 en el cap. 592). La enzima se expresa tanto en la corteza suprarrenal como en las gónadas y está codificada por un gen del cromosoma 10q24.3. La mayoría de las mutaciones afecta tanto a la actividad hidroxilasa como a la liasa, pero ciertas mutaciones infrecuentes pueden afectar a la actividad de cualquiera de ellas de forma aislada.

Las mutaciones en genes diferentes a CYP17 pueden tener el mismo fenotipo que el déficit de 17,20-liasa (es decir, déficit de la síntesis de andrógenos con síntesis normal de cortisol). Estas incluyen una proteína accesoria de transferencia de electrones, el citocromo b_5 , y mutaciones en dos aldócerorreductasas, AKR1C2 y AKR1C4. Estas isozimas de AKR1C normalmente catalizan la actividad de la 3 α -hidroxiesteroido deshidrogenasa, la cual permite la síntesis del potente andrógeno dihidrotestosterona mediante una vía de biosíntesis que funciona como «puerta trasera» y en la que la testosterona no es un producto intermedio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los pacientes con déficit de 17-hidroxilasa no pueden sintetizar cortisol, pero su capacidad para sintetizar corticosterona permanece intacta. Como la corticosterona es un glucocorticoide activo, los pacientes no desarrollan insuficiencia suprarrenal. La desoxicorticosterona, el precursor inmediato de la corticosterona, se sintetiza en exceso. Esto puede causar **hipertensión**, **hipopotasemia** y supresión de la secreción de renina y aldosterona, como ocurre en el déficit de 11 β -hidroxilasa. A diferencia de este, los pacientes con déficit de 17-hidroxilasa son incapaces de sintetizar hormonas sexuales. Los **varones afectados sufren una virilización incompleta** y tienen un fenotipo femenino (pero las gónadas son habitualmente palpables en la región inguinal o en los labios) o presentan ambigüedad sexual. Las niñas afectadas generalmente presentan un **fallo del desarrollo sexual** en el momento en el que se espera la **pubertad**. El déficit de 17-hidroxilasa en las niñas debe ser considerado en el diagnóstico diferencial del hipogonadismo primario (v. cap. 604). Los niveles de desoxicorticosterona están elevados y por tanto los de renina y aldosterona están suprimidos. El cortisol y los esteroides sexuales no responden a la estimulación con ACTH y con gonadotropina coriónica humana, respectivamente.

Los pacientes con déficit aislado de 17,20-liasa tienen una síntesis deficiente de andrógenos con síntesis normal de cortisol y, por tanto, no presentan hipertensión.

TRATAMIENTO

Los pacientes con déficit de 17-hidroxilasa requieren tratamiento sustitutivo glucocorticoideo con hidrocortisona para suprimir la secreción de desoxicorticosterona y de esta forma controlar la hipertensión. Puede ser necesario un tratamiento antihipertensivo adicional. Las niñas requieren sustitución con estrógenos en la pubertad. Los varones genéticos pueden necesitar suplementos de estrógenos o bien de andrógenos en función del sexo asignado. Debido a la posibilidad de una transformación maligna de los testículos abdominales, que es más frecuente en el síndrome de resistencia a los andrógenos (v. cap. 606.2), los varones genéticos con déficit grave de 17-hidroxilasa que son criados como niñas requieren una gonadectomía en la adolescencia o antes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

594.5 Hiperplasia suprarrenal lipoidea

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

La hiperplasia suprarrenal lipoidea es un trastorno infrecuente, descrito con mayor frecuencia en japoneses. Los pacientes con este trastorno muestran una gran acumulación de colesterol y lípidos en la corteza suprarrenal y las gónadas, asociado con una grave alteración de toda la esteroidogénesis. Por lo general, la hiperplasia suprarrenal lipoidea se debe a mutaciones en el gen de la proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (StAR), una proteína mitocondrial que promueve el movimiento de colesterol desde la membrana mitocondrial externa hasta la interna. Sin embargo, se han descrito mutaciones en el gen CYP11A1 (que codifica la enzima que escinde la cadena lateral del colesterol) en varios pacientes.

Incluso en ausencia de StAR, cierta cantidad de colesterol es capaz de entrar en la mitocondria, por lo que puede suponerse que este trastorno no afectaría completamente la biosíntesis de esteroides. Sin embargo, la acumulación de colesterol en el citoplasma es citotóxica y acaba por producir la muerte de todas las células esteroidogénicas en las que normalmente se expresa StAR. Esto se produce en el período prenatal en las glándulas suprarrenales y en los testículos. Los ovarios no sintetizan normalmente esteroides hasta la pubertad, por lo que el colesterol no se acumula, y por ello los ovarios pueden mantener la capacidad de sintetizar estrógenos hasta la adolescencia.

Aunque los estrógenos sintetizados por la placenta son necesarios para mantener el embarazo, la placenta no requiere de StAR para la biosíntesis de esteroides. Por tanto, las mutaciones de StAR no son prenatalmente letales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con hiperplasia suprarrenal lipoidea son generalmente incapaces de sintetizar ningún esteroide suprarrenal. Por esta razón, los lactantes afectados tienden a ser confundidos con aquellos con hipoplasia suprarrenal congénita. Las manifestaciones de pérdida de sal son habituales y muchos lactantes fallecen en la fase precoz de la lactancia. Los varones genéticos no son capaces de sintetizar andrógenos y por tanto tienen **fenotipo femenino**, pero con gónadas palpables en los labios mayores o en las regiones inguinales. Los individuos con sexo genético femenino parecen normales al nacer y pueden presentar feminización en la pubertad con hemorragia menstrual. También progresan a un hipogonadismo hipergonadotropo cuando el colesterol acumulado destruye las células de la granulosa ovárica (es decir, las que sintetizan esteroides).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la hiperplasia suprarrenal lipoidea los niveles de hormonas suprarrenales y gonadales son bajos, con descenso o ausencia de la respuesta a la estimulación (ACTH o gonadotropina coriónica humana). Los niveles de renina plasmática están elevados.

Las pruebas de imagen de la glándula suprarrenal que muestran un aumento masivo de tamaño glandular en el recién nacido ayudan a establecer el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal lipoidea.

TRATAMIENTO

Los pacientes requieren sustitución con glucocorticoides y mineralcorticoides. A los varones genéticos se les suele asignar un sexo femenino; por ello, tanto los varones como las niñas genéticas requieren tratamiento sustitutivo con estrógenos en la edad prevista para la pubertad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

594.6 Déficit de P450 oxidorreductasa (síndrome de Antley-Bixler)

Perrin C. White

ETIOLOGÍA, PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La P450 oxidoreductasa (POR, gen localizado en el cromosoma 7q11.3) es necesaria para la actividad de todas las enzimas microsómicas P450 (v. cap. 592), incluidas las enzimas suprarrenales CYP17 y CYP21. Por tanto, un déficit completo de POR anula toda la actividad P450 microsómica. Esto es letal en los embriones de ratones y es probable que también lo sea en el ser humano. Los pacientes con mutaciones que disminuyen, pero no anulan la actividad POR tienen déficits parciales de las actividades 17-hidroxilasa y 21-hidroxilasa en las suprarrenales. En aproximadamente el 40% de los alelos existe una mutación única recurrente, A287P (alanina-287 a prolina).

El déficit de 17-hidroxilasa provoca una masculinización incompleta en los varones; el déficit de 21-hidroxilasa puede causar virilización en las mujeres. Además, existe una disminución de la actividad aromatasa (CYP19) en la placenta, lo que da lugar a una acción sin oposición de los andrógenos producidos por la suprarrenal del feto. Esto acrecienta la virilización de los fetos femeninos y también puede **virilizar a la madre** del feto afectado. Aunque es desconcertante que las mujeres afectadas puedan virilizarse a pesar de un déficit parcial de CYP17 (que es necesaria para la biosíntesis de andrógenos), se utiliza una vía biosintética alternativa (puerta trasera) en la que la 17-hidroxiprogesterona se convierte en 5α-pregnano-3α,17α-diol-20-ona, un metabolito que es un sustrato mucho mejor para la actividad 17,20-lisasa de la CYP17 que el sustrato habitual, la 17-hidroxipregnolona (v. cap. 592). A continuación, el metabolito se convierte, tras varios pasos enzimáticos, en dihidrotestosterona, un andrógeno potente.

Dado que se ven afectadas otras muchas enzimas P450, los pacientes suelen (aunque no siempre) tener otras anomalías congénitas que se denominan de forma colectiva **síndrome de Antley-Bixler**. Entre ellas pueden encontrarse craneosinostosis, braquicefalía, prominencia frontal, hipoplasia grave de la línea media facial con proptosis y estenosis o atresia de coanas, sinostosis húmero-radial, arqueamiento medial del cúbito, dedos largos y finos con camptodactilia, alas ilíacas estrechas, arqueamiento anterior del fémur y malformaciones cardíacas y renales. Los estudios en ratones mutantes sugieren que los defectos metabólicos precisos responsables de estas anomalías incluyen un metabolismo defectuoso del ácido retinoico, que conduce a un nivel elevado de este compuesto teratogénico, y una biosíntesis deficiente de colesterol.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia no se conoce con certeza. Debe ser infrecuente en comparación con el déficit de 21-hidroxilasa, pero podría producirse con una frecuencia similar a otras formas de HSC.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los esteroides plasmáticos que no están 17- o 21-hidroxilados se encuentran muy elevados, como la pregnanolona y la progesterona. Los 17-hidroxi, 21-desoxiesteroideos también están elevados, como la 17-hidroxipregnolona, la 17-hidroxiprogesterona y el 21-desoxicortisol. Los metabolitos esteroideos urinarios pueden determinarse mediante espectrometría de masas cuantitativa. Los metabolitos que se excretan en mayor cantidad son el pregnandiol, el pregnantriol, la pregnantriolona y los metabolitos de la corticosterona. Los metabolitos urinarios del cortisol están disminuidos. El análisis genético muestra mutaciones en el gen POR.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Este trastorno debe distinguirse de otras formas de HSC, en especial del déficit de 21-hidroxilasa en mujeres, que es mucho más habitual y que tiene unos resultados analíticos similares. Se debe sospechar un déficit de POR si

la madre presenta virilización o si existen anomalías asociadas del síndrome de Antley-Bixler. Por el contrario, la virilización tanto de la madre como de su hija puede deberse a un **luteoma del embarazo**, pero en este caso no deberían observarse anomalías posnatales de la biosíntesis de corticoides. El síndrome de Antley-Bixler también puede aparecer sin anomalías de la biosíntesis de hormonas esteroideas, debido a mutaciones en el receptor del factor de crecimiento fibroblástico, FGFR2.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

594.7 Déficit de aldosterona sintasa

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

Este es un trastorno autosómico recesivo en el que está afectada la conversión de corticosterona en aldosterona; se ha estudiado con más detalle en un grupo de judíos iraníes. La mayoría de los casos se produce por mutaciones en el gen CYP11B2, que codifica la aldosterona sintasa; sin embargo, se ha descartado la relación con CYP11B2 en otras familias. Cuando no se debe a mutaciones de CYP11B2, el trastorno se denomina *hipoaldosteronismo hiporeninémico familiar tipo 2*; el gen o genes responsables no se han identificado aún.

La aldosterona sintasa participa en los tres últimos pasos de la síntesis de aldosterona a partir de desoxicorticosterona (11β-hidroxilación, 18-hidroxilación, 18-oxidación). Aunque se requiere la 11β-hidroxilación para convertir la desoxicorticosterona en corticosterona, esta reacción también puede ser catalizada por la enzima relacionada CYP11B1, localizada en la zona fascicular, que no resulta afectada en este trastorno. Por la misma razón, estos pacientes tienen una biosíntesis normal de cortisol.

La enfermedad se ha dividido en dos tipos denominados *déficit de corticosterona metiloxidasa tipos I y II*. Se diferencian solo en los niveles del precursor inmediato de la aldosterona, la 18-hidroxicorticosterona; estos niveles son bajos en el déficit tipo I y elevados en el tipo II. Estas diferencias no se relacionan de una manera simple con mutaciones específicas y tienen una importancia clínica limitada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los lactantes con déficit de aldosterona sintasa pueden presentar alteraciones electrolíticas graves, como **hiponatremia, hipopotasemia y acidosis metabólica**. Como la síntesis de cortisol no está afectada, los lactantes pocas veces se ponen tan enfermos como los lactantes no tratados que presentan formas de HSC con pérdida de sal, como el déficit de 21-hidroxilasa. Por ello, algunos lactantes no son diagnosticados. En la lactancia tardía o en la fase inicial de la infancia presentan fallo de medro y escaso crecimiento. Los adultos con frecuencia están asintomáticos, aunque pueden desarrollar alteraciones electrolíticas cuando sufren depleción de sodio por técnicas como la preparación intestinal previa a un enema de bario.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los lactantes tienen una elevada actividad de renina plasmática. Los niveles de aldosterona están bajos; pueden estar en el límite bajo de lo normal, pero siempre están inapropiadamente bajos para el grado de hipopotasemia o de hiporeninemia. Los niveles de corticosterona suelen ser altos.

Algunos pacientes, no todos, tienen una elevación considerable de 18-hidroxicorticosterona, sin embargo, los niveles bajos de este esteroide no descartan el diagnóstico. En aquellas familias en las que los niveles de 18-hidroxicorticosterona están elevados en los individuos afectados, esta anomalía bioquímica persiste en los adultos, incluso cuando no presentan alteraciones electrolíticas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es importante distinguir el déficit de aldosterona sintasa de la insuficiencia suprarrenal primaria, en la que se ven afectados tanto el cortisol como la aldosterona (incluidas las formas con pérdida de sal de la HSC), porque este último trastorno suele asociarse a un riesgo mucho mayor de shock y de hiponatremia. Esto se manifiesta después de haber realizado los estudios analíticos adecuados. La **hipoplasia suprarrenal congénita** puede manifestarse inicialmente con déficit de aldosterona; todos los lactantes varones con un déficit aparentemente aislado de aldosterona deberían ser controlados cuidadosamente por si desarrollan posteriormente un déficit de cortisol. El **seudohipoaldosteronismo** (v. cap. 593.4) puede mostrar unas anomalías electrolíticas similares e hiporeninemia, pero los valores de

aldosterona están elevados y este trastorno no suele responder al tratamiento con fludrocortisona.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en administrar suficiente fludrocortisona (0,05-0,3 mg diarios) o cloruro sódico o ambos para devolver los niveles de renina plasmática a la normalidad. Con la edad, los signos de pérdida de sal generalmente mejoran y el tratamiento farmacológico puede ser suspendido.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

594.8 Hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

El hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides (aldosteronismo tratable con glucocorticoides, hiperaldosteronismo familiar tipo I) es una forma autosómica dominante de **hipertensión con renina baja** en la que el hiperaldosteronismo se suprime rápidamente con la administración de glucocorticoides. Este efecto inusual de los glucocorticoides sugiere que en este trastorno la secreción de aldosterona está regulada por ACTH en lugar de estarlo por el sistema renina-angiotensina. Además de la anomalía de la regulación de la secreción de aldosterona, existe una importante hiperproducción de 18-hidroxicortisol y 18-oxocortisol. La síntesis de estos esteroides requiere tanto la actividad 17-hidroxilasa (CYP17), que se expresa solo en la zona fascicular, como la actividad aldosterona sintasa (CYP11B2), que normalmente se expresa solo en la zona glomerulosa. De forma conjunta, estas características implican que la aldosterona sintasa se expresa de una forma similar a la enzima íntimamente relacionada esteroide 11-hidroxilasa (CYP11B1). El trastorno está causado por fenómenos de recombinación meiótica desigual entre los genes CYP11B1 y CYP11B2, que están íntimamente ligados en el cromosoma 8q24. Se produce un gen «químérico» adicional, con las secuencias reguladoras de CYP11B1 yuxtapuestas a las secuencias codificadoras de CYP11B2. Esto produce la expresión inapropiada de una enzima similar a CYP11B2 con actividad aldosterona sintasa en la zona fascicular suprarrenal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Algunos niños afectados no tienen síntomas y el diagnóstico se establece tras descubrir de forma casual una hipertensión moderada, típicamente cerca de 30 mmHg más alta que la de los miembros familiares de la misma edad no afectados. Otros tienen una hipertensión más sintomática, con cefalea, mareo y alteraciones visuales. Únlos antecedentes familiares importantes de hipertensión de inicio precoz o de ictus precoces pueden orientar al clínico sobre el diagnóstico. Algunos pacientes tienen hipopotasemia crónica, pero este no es un hallazgo constante y generalmente es leve.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los pacientes tienen niveles elevados de aldosterona plasmática y urinaria, y una actividad de renina plasmática suprimida. La *hipopotasemia no está presente de forma constante*. Los niveles urinarios y plasmáticos de 18-oxocortisol y 18-hidroxicortisol están muy elevados. El gen híbrido CYP11B1/CYP11B2 puede ser detectado fácilmente mediante métodos de genética molecular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Este trastorno debe distinguirse del aldosteronismo primario debido a una hiperplasia bilateral o a un adenoma secretor de aldosterona (v. cap. 598). La mayoría de los casos de aldosteronismo primario son esporádicos, aunque se han descrito varias familias afectadas. Los pacientes con aldosteronismo primario también pueden presentar niveles elevados de 18-hidroxicortisol y de 18-oxocortisol, y estos análisis bioquímicos deberían emplearse con cautela al intentar distinguir entre el aldosteronismo primario y el suprimible con glucocorticoides. Por definición, un tratamiento de prueba con dexametasona debería suprimir la secreción de aldosterona solo en el hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides, y las pruebas genéticas deberían identificar el gen híbrido del hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides, si está presente.

TRATAMIENTO

El hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides se trata mediante la administración diaria de glucocorticoides, por lo general dexametasona 25 µg/kg/día en dosis divididas. Si es necesario, los efectos de la aldosterona pueden ser bloqueados con un diurético ahorrador de potasio, como la espironolactona, la eplerenona o la amilorida. La hipertensión se resuelve si no es grave o de larga evolución. Si la hipertensión es de larga evolución, puede requerirse un tratamiento antihipertensivo adicional, como un antagonista de los canales de calcio.

CONSEJO GENÉTICO

Debido al modo de herencia autosómico dominante, los miembros de la familia con riesgo deberían ser evaluados para descartar esta causa de hipertensión fácilmente tratable.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 595

Tumores y masas de la corteza suprarrenal

Perrin C. White

EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores corticosuprarrenales son raros en la infancia, con una incidencia de 0,3-0,5 casos por millón de años-niño. Aparecen a cualquier edad, pero son más frecuentes en niños de menos de 6 años, y ligeramente más comunes (1,6 veces) en las niñas. En el 2-10% de los casos los tumores son bilaterales. Casi la mitad de los tumores corticosuprarrenales de la infancia son carcinomas. Hay muchos genes cuyas mutaciones pueden influir sobre el riesgo de desarrollar tumores suprarrenales (tabla 595.1).

Los tumores pueden acompañarse de hemihipertrofia, sobre todo durante los primeros años de vida. También pueden asociarse a otros defectos congénitos, sobre todo de las vías genitourinarias y a anomalías y defectos hamartomatosos del sistema nervioso central.

595.1 Carcinoma corticosuprarrenal

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

La incidencia de carcinoma adrenocortical está aumentada en varios síndromes de cáncer familiar secundarios a alteraciones de los genes que codifican factores de transcripción implicados en la proliferación, diferenciación, senescencia, apoptosis e inestabilidad genómica de las células. Entre ellos están la proteína tumoral 53 (TP53), la menina (el gen MEN1 involucrado en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1), el gen APC involucrado en la poliposis adenomatosa familiar (PAF) del colon, y el gen PRKARIA que codifica la subunidad reguladora de una proteína cinasa dependiente de monofosfato de adenosina cíclico (v. también cap. 597).

Se observan mutaciones de TP53 de la línea germinal (en el cromosoma 17p13.1) en 50-80% de los niños con carcinoma corticosuprarrenal. Se han encontrado en pacientes con carcinoma suprarrenal aislado, así como en pacientes con acumulación familiar de tumores malignos infrecuentes (tumores del plexo coroideo, sarcomas, cánceres de mama de inicio temprano, cánceres cerebrales y leucemias); este último trastorno se denomina **síndrome de Li-Fraumeni**. En el sur de Brasil se ha descrito una incidencia 15 veces mayor de tumores corticosuprarrenales infantiles, asociada a una mutación de R337H en TP53.

La sobreexpresión del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (codificado por IGF2, en el cromosoma 11p15.5) ocurre en el 80% de los tumores corticosuprarrenales esporádicos infantiles, así como en los asociados con

Tabla 595.1 Genes implicados en las neoplasias suprarrenales

SÍNDROME	TIPO DE NEOPLASIA SUPRARRENAL	MUTACIÓN GÉNICA	OTROS FENOTIPOS
Síndrome de Li-Fraumeni	Carcinoma corticosuprarrenal	TP53	Sarcoma, tumor del plexo coroideo, cáncer cerebral, cáncer de mama precoz, leucemia, linfoma
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1	Hiperplasia difusa, hiperplasia nodular, adenoma suprarrenal, carcinoma corticosuprarrenal	MENIN	Tumores neuroendocrinos del intestino anterior, tumores hipofisarios, hiperplasia o tumores de paratiroides, colagenoma, angiofibroma
Síndrome de Lynch	Carcinoma corticosuprarrenal	MSH2, MSH6, MLH1, PMS2	Cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, neoplasias sebáceas, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer cerebral
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Adenoma suprarrenal, carcinoma corticosuprarrenal	IGF2, CDKN1C, alteraciones de la metilación de H19 en 11p15	Macrosomía, hemihipertrofia, macroglosia, onfalocele, surcos auriculares; tumor de Wilms, hepatoblastoma
Poliposis adenomatosa familiar	Hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral, adenoma productor de aldosterona, carcinoma corticosuprarrenal	APC	Pólips intestinales, cáncer de colon, carcinoma duodenal, cáncer de tiroides, tumor desmoide, dientes supernumerarios, hipertrofia congénita de la retina, osteoma, quistes epidermoides
Neurofibromatosis tipo 1	Carcinoma corticosuprarrenal, feocromocitoma	NF1	Tumor de las vainas de los nervios periféricos, manchas café con leche, neurofibroma, glioma óptico, nódulo de Lisch, anomalías esqueléticas
Complejo de Carney	Enfermedad suprarrenal nodular pigmentada primaria, carcinoma corticosuprarrenal	PRKAR1A	Tumores de células de Sertoli calcificantes grandes, adenoma tiroideo, mixoma, adenoma hipofisario somatotrópico, léntigos
	Enfermedad suprarrenal nodular pigmentada primaria	PDE8B o PDE11A	
Sobreexpresión de factor esteroidogénico-1	Adenoma suprarrenal, carcinoma corticosuprarrenal	Amplificación somática de NR5A1	
Síndrome de McCune-Albright	Hiperplasia nodular, adenoma secretor de cortisol	Mutación en mosaico somática activadora de GNAS	Hiperfunción ósea (causante de displasia fibrosa), gónadas, tiroides e hipófisis
	Adenomas secretores de cortisol	Mutaciones somáticas activadoras de PRKACA	
Causas genéticas de exceso de secreción de cortisol y aldosterona	Hipertrofia de la zona glomerulosa, adenoma productor de aldosterona	Mutación activadora somática o de la línea germinal de KCNJ5	
	Adenoma productor de aldosterona	Mutaciones activadoras somáticas o de la línea germinal de CACNA1D	
	Adenoma productor de aldosterona	Mutaciones somáticas de ATP1A1 o ATP2B3	
Síndrome de Von Hippel-Landau	Feocromocitoma	VHL	Hemangioblastomas retinianos y del sistema nervioso central, carcinomas renales de células claras
Síndromes de neoplasia endocrina múltiple NEM2A y NEM2B	Feocromocitoma	RET	Carcinoma medular de tiroides y tumores paratiroides; el tipo 2B también puede incluir neuromas mucosos múltiples y ganglioneuromas intestinales, hábito marfanoides y otras anomalías esqueléticas
	Feocromocitoma, a menudo maligno	SDHB, SDHD, SDHC	Paragangliomas, a veces asociados a tumores estromales gastrointestinales y/o condromas pulmonares (diáada o tríada de Carney-Stratakis)

el **síndrome de Beckwith-Wiedemann**, caracterizado por pérdida de la impronta genética normal de los genes de esta región cromosómica. Sin embargo, menos del 1% de los pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann desarrollan un carcinoma corticosuprarrenal. Muchos tumores adrenocorticales pediátricos sobreexpresan el receptor de IGF, IGF1R, lo que implica aún más a los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) en su patogenia.

Las mutaciones del gen MENIN del cromosoma 11q13 causan **neoplasia endocrina múltiple de tipo 1**. Alrededor del 10% de los pacientes con NEM1 presentan tumores corticosuprarrenales, de los cuales en torno al 14% son malignos.

Los carcinomas corticosuprarrenales también afectan a los pacientes con **síndrome de Lynch**, un síndrome de cáncer hereditario (principalmente cáncer colorrectal y endometrial) causado por mutaciones en los genes implicados en la reparación de errores de replicación del ADN. Por último, ocasionalmente surgen carcinomas corticosuprarrenales en pacientes con PAF, neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Werner y complejo de Carney.

La sobreexpresión de factor esteroidogénico 1 (SF1, codificado por el gen NR5A1), un factor de transcripción necesario para el desarrollo suprarrenal (v. cap. 592), se asocia a una menor supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia en los adultos con carcinomas corticosuprarrenales, pero se observa en la mayoría de los tumores corticosuprarrenales pediátricos,

en los que no parece tener significación pronóstica. Por el contrario, el ARN mensajero que codifica la proteína sobreexpresada en el nefroblastoma (NOV, también denominada proteína rica en cisteína 61, o factor de crecimiento del tejido conectivo, o gen NOV-3) está significativamente disminuido en los tumores corticosuprarrenales infantiles. El NOV es un factor proapoptótico selectivo para las células corticosuprarrenales humanas, lo que sugiere que la apoptosis anormal podría desempeñar un papel en la carcinogénesis corticosuprarrenal infantil.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de hiperfunción endocrina están presentes en el 80-90% de los niños con tumores suprarrenales. Los tumores secretores de cortisol y aldosterona se analizan en los capítulos 597 y 599, y la secreción de esteroides sexuales se trata en el apartado siguiente. Otros tumores se detectan por síntomas relacionados con el crecimiento local del tumor, como dolor abdominal, o como hallazgos casuales en pruebas de imagen abdominales.

Los tumores suelen detectarse mediante ecografía, TC o RM. Antes de la intervención hay que determinar la presencia de metástasis mediante RM o TC de tórax, abdomen y pelvis. Dado que estos tumores son metabólicamente activos, la PET/TC con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa tiene muy buenas sensibilidad y especificidad a la hora de diferenciar las lesiones malignas de las benignas, pero no puede distinguir los carcinomas corticosuprarrenales de otras neoplasias metabólicamente activas como metástasis, linfomas o feocromocitomas. Se ha propuesto el uso de PET con ¹¹C-metomidato o SPECT con ¹²³I-yodometomidato, pero no suele disponerse habitualmente de estas pruebas.

HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

En general, no es posible distinguir los tumores benignos y malignos por criterios histológicos (arquitectura, atipia citológica, actividad mitótica, figuras mitóticas atípicas); casi todos los tumores corticosuprarrenales pediátricos serían clasificados como malignos con los criterios empleados para clasificar los tumores de los adultos. El tamaño es un factor pronóstico útil: los tumores que pesan menos de 200 g, de 200 a 400 g, y más de 400 g, se clasifican como de riesgo bajo, intermedio y alto (se ha sugerido que el diámetro mayor de 10 cm también indicaría alto riesgo). La resección incompleta y la invasión macroscópica local, o las metástasis, también se asocian a un peor pronóstico. Sin embargo, la mayoría de los tumores que aparecen en niños menores de 4 años entran dentro de las categorías de pronóstico favorable.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para los tumores funcionantes, el diagnóstico diferencial es el de sus signos y síntomas de presentación. El diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing se trata en el capítulo 597. Cuando hay virilización, el diagnóstico diferencial incluye las formas virilizantes de hiperplasia suprarrenal (v. cap. 596) y la exposición facticia a andrógenos, por ejemplo a preparados tópicos de testosterona. El diagnóstico diferencial de los adenomas corticosuprarrenales hormonalmente inactivos incluye feocromocitomas, carcinoma corticosuprarrenal y metástasis de carcinomas primarios extrasuprarrenales (algo muy raro en niños). Se debe realizar una cuidadosa anamnesis, una exploración física y una evaluación endocrina en busca de datos de secreción autónoma de cortisol, andrógenos, mineralcorticoides o catecolaminas. No es infrecuente que se detecten niveles bajos de secreción autónoma de cortisol que no causan síntomas clínicamente aparentes; a esta situación se le suele denominar síndrome de Cushing subclínico.

TRATAMIENTO

Los tumores corticosuprarrenales funcionantes deben extirparse quirúrgicamente. No hay datos sobre los cuales basar una recomendación sobre incidentalomas infantiles funcionantes; en adultos, estos tumores pueden vigilarse con pruebas de imagen y estudios bioquímicos periódicos si son menores de 4 cm de diámetro, pero no está claro que esta actitud sea prudente en niños pequeños. La adrenalectomía se puede realizar por vía transperitoneal o laparoscópica. Algunas neoplasias corticosuprarrenales son muy malignas y pueden metastatizar ampliamente, pero los tumores de menor malignidad, encapsulados, pueden curarse con su extirpación, con regresión de los signos virilizantes o cushingoides. Después de la operación, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados bioquímicamente, con determinaciones frecuentes de niveles de andrógenos suprarrenales y pruebas de imagen. En caso de reaparición de síntomas o anomalías bioquímicas hay que investigar con deben impulsar una búsqueda minuciosa de posibles metástasis. Las metástasis afectan sobre todo a hígado, pulmón y ganglios linfáticos regionales. La mayoría de las recurrencias metastásicas aparecen durante el año siguiente a la resección del tumor. Si es posible,

debe realizarse una nueva resección quirúrgica de las lesiones metastásicas y se debe indicar un tratamiento adyuvante. En general, la radioterapia no ha resultado útil. Agentes antineoplásicos como cisplatino y etopósido, ifosfamida y carboplatino, y 5-fluorouracilo y leucovorina se han usado poco en niños y no se ha determinado su eficacia. El tratamiento con o, p'-DDD (mitotano), un agente adrenolítico, puede aliviar los síntomas de hipercortisolismo o virilización en casos de recidiva de la enfermedad. El tratamiento con dosis más altas de mitotano durante más de 6 meses se asocia con una mejor supervivencia. Otros fármacos que interfieren con la síntesis de esteroides suprarrenales, como el ketoconazol, la aminoglutetimida y la metirapona, también pueden aliviar los síntomas de exceso de esteroides, pero no mejoran la supervivencia.

Una neoplasia de una de las glándulas suprarrenales puede provocar la atrofia de la otra, debido a que la producción excesiva de cortisol por el tumor suprime la estimulación de la glándula normal por la hormona adrenocorticotropa. En consecuencia, tras la extirpación quirúrgica del tumor se puede producir una insuficiencia suprarrenal. Esto se puede evitar administrando 10-25 mg de hidrocortisona cada 6 horas a partir del mismo día de la intervención, que se reducen progresivamente. También se deben proporcionar cantidades suficientes de agua, cloruro sódico y glucosa.

595.2 Incidentaloma suprarrenal

Perrin C. White

Cada vez se descubren más masas suprarrenales en los pacientes a los que se les realiza una prueba de imagen abdominal por motivos no relacionados con la glándula suprarrenal. No se han publicado datos sobre la frecuencia de este tipo de tumores en la infancia. Es probable que sean infrecuentes, ya que se han hallado en el 7% de las autopsias de personas mayores de 70 años pero solo en <1% de los menores de 30 años. Se detectan en el 1-4% de las exploraciones con TC abdominal en los adultos. El descubrimiento inesperado de una masa de este tipo plantea un dilema al clínico en cuanto a los pasos diagnósticos que deben tomarse y las intervenciones terapéuticas que debe recomendar. El diagnóstico diferencial del incidentaloma suprarrenal comprende lesiones benignas, como quistes, quistes hemorrágicos, hematomas y mielolipomas. Estas lesiones pueden identificarse habitualmente en la TC o en la RM. Si la naturaleza de la lesión no es fácilmente reconocible, se requiere una evaluación adicional. En el diagnóstico diferencial de las lesiones que requieren una evaluación adicional se incluyen los adenomas benignos, los feocromocitomas, el carcinoma corticosuprarrenal y las metástasis de un carcinoma primario extrasuprarrenal. Los adenomas corticosuprarrenales benignos sin actividad hormonal suponen la mayoría de los incidentalomas. Debe realizarse una anamnesis, una exploración física y una evaluación endocrina cuidadosa para buscar pruebas de secreción autónoma de cortisol, andrógenos, mineralcorticoides o catecolaminas. Los tumores funcionantes requieren resección. Si la masa suprarrenal es no funcional y es mayor de 4-6 cm, se recomienda realizar la resección quirúrgica de la masa. Las lesiones de 3 cm o menos deben ser seguidas clínicamente, con realización periódica de pruebas de imagen. El tratamiento debe ser individualizado; los incidentalomas no secretores pueden aumentar de tamaño y convertirse en hiperfuncionantes. La gammagrafía y, en ocasiones, la aspiración con aguja fina, pueden ser útiles en la definición de la masa.

595.3 Calcificación suprarrenal

Perrin C. White

La calcificación en la glándula suprarrenal puede producirse en una amplia variedad de situaciones, algunas graves y otras de consecuencias inciertas. Las calcificaciones suprarrenales se detectan con frecuencia como hallazgos incidentales en estudios radiológicos abdominales en lactantes y niños. Pueden existir antecedentes de anoxia o traumatismo en el parto. La hemorragia en la glándula suprarrenal en el nacimiento o inmediatamente después de él es probablemente el factor más frecuente que produce una calcificación posterior (v. fig. 593.1 en el cap. 593). Aunque es recomendable valorar la reserva corticosuprarrenal en estos pacientes, pocas veces existe un trastorno funcional.

Los neuroblastomas, los ganglioneuromas, los carcinomas corticosuprarrenales, los feocromocitomas y los quistes de la glándula suprarrenal pueden ser los responsables de las calcificaciones, especialmente si se ha producido una hemorragia intratumoral. La calcificación de estas lesiones es casi siempre unilateral.

En el pasado, la tuberculosis era una causa frecuente de calcificaciones en las glándulas suprarrenales y de enfermedad de Addison. También pueden producirse calcificaciones en las glándulas suprarrenales en los niños que se recuperan de un síndrome de Waterhouse-Friderichsen; estos pacientes están habitualmente asintomáticos. Los lactantes con enfermedad de Wolman, un trastorno lipídico infrecuente debido al déficit de lipasa ácida lisosómica, tienen calcificaciones extensas bilaterales en las glándulas suprarrenales (v. cap. 104.4).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 596

Tumores suprarrenales virilizantes y feminizantes

Perrin C. White

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La virilización es el motivo de consulta más frecuente en los niños con tumores corticosuprarrenales, hasta en el 50-80%. En los varones, produce un cuadro clínico similar al de la hiperplasia suprarrenal congénita virilizante simple: aceleración de la velocidad de crecimiento y del desarrollo muscular, acné, aumento de tamaño del pene y desarrollo precoz del vello púbico y axilar. En las niñas, los tumores virilizantes de la glándula suprarrenal causan masculinización de una niña previamente sana con aumento de tamaño del clítoris, aceleración del crecimiento, acné, voz grave y desarrollo prematuro del vello púbico y axilar.

Por el contrario, los tumores suprarrenales pueden secretar en ocasiones (menos del 10%) niveles altos de estrógenos debidos a la sobreexpresión de CYP19 (aromatasa). La ginecomastia en el varón o la telarquia prematura suelen ser las manifestaciones iniciales. El crecimiento y el desarrollo pueden ser por lo demás normales, o puede producirse una virilización concomitante.

Además de la virilización, el 15-40% de los niños con tumores suprarrenales corticales tiene también síndrome de Cushing (v. cap. 597). Mientras que la virilización aislada se presenta de forma relativamente frecuente, es poco habitual que los niños con tumores suprarrenales tengan solo un síndrome de Cushing.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los niveles plasmáticos de deshidroepiandrosterona, sulfato de deshidroepiandrosterona y androstendiona suelen estar aumentados, con frecuencia de forma considerable. Los niveles de testosterona suelen estar elevados, generalmente por la conversión periférica de androstendiona, pero se han descrito lactantes con adenomas predominantemente secretores de testosterona. Los niveles de estrona y estradiol están elevados en los tumores de pacientes con signos de feminización. Los niveles de 17-cetosteroideos urinarios (metabolitos de los esteroides sexuales) están también incrementados, pero no se determinan de forma rutinaria. Muchos tumores corticosuprarrenales tienen un déficit relativo de actividad 11 β -hidroxilasa y secretan cantidades elevadas de desoxicorticosterona; estos pacientes son hipertensos y sus tumores son con frecuencia malignos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para los tumores funcionantes, el diagnóstico diferencial es el de los signos y síntomas principales de presentación. El diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing se expone en el capítulo 597. Para los signos de virilización, el diferencial incluye las formas virilizantes de hiperplasia suprarrenal (v. cap. 594) y la exposición facticia a andrógenos, como las preparaciones tópicas de testosterona. El diagnóstico diferencial de los adenomas suprarrenales benignos no funcionantes incluye el feocromocitoma, el carcinoma suprarrenal y las metástasis de un carcinoma primario fuera de la suprarrenal (muy raro en niños). Se debe realizar una historia clínica, un examen físico y una evaluación endocrinológica cuidadosa para buscar pruebas de secreción autónoma de cortisol, andrógenos, mineralcorticoides o catecolaminas. No es infrecuente encontrar un nivel bajo de secreción autónoma de cortisol que no produce síntomas clínicamente aparentes; esta situación se denomina en ocasiones síndrome de Cushing «subclínico».

TRATAMIENTO

Los tumores corticosuprarrenales funcionantes deben ser extirpados quirúrgicamente. No existen datos en los que basar una recomendación sobre los incidentalomas infantiles no funcionantes; en los adultos, estos tumores se observan estrechamente con imagen y estudios bioquímicos repetidos si son menores de 4 cm de diámetro, pero no hay certeza de que esto sea prudente en niños. La suprarrealectomía puede realizarse con un abordaje transperitoneal o laparoscópico. Algunas de estas neoplasias son altamente malignas y metastatizan a muchos órganos, pero la resección de tumores menos malignos encapsulados puede ir acompañada de la curación con regresión de las características masculinizantes o cushingoides. Tras la intervención, los pacientes deben seguir un riguroso control bioquímico con determinaciones frecuentes de los niveles de andrógenos suprarrenales y estudios de imagen. La recidiva de los síntomas o de las anomalías bioquímicas debe llevar a la búsqueda detallada de enfermedad metastásica. Las metástasis afectan sobre todo al hígado, al pulmón y a los ganglios linfáticos regionales. La mayoría de las recidivas metastásicas aparece en el año siguiente a la resección del tumor. Si es posible, debe realizarse una resección quirúrgica de las lesiones metastásicas e instaurarse un tratamiento adyuvante. En general la radioterapia no ha tenido demasiado éxito. Los fármacos antineoplásicos, como el cisplatino y el etopósido, la ifosfamida y el carboplatino, y el 5-fluorouracilo y la leucovorina, han tenido un uso limitado en niños y su éxito no está establecido. El tratamiento con o,p'-DDD (mitotano), un fármaco simpaticolítico, puede aliviar los síntomas de hipercortisolismo o la virilización en la enfermedad recidivante. El tratamiento con dosis más elevadas de mitotano durante más de 6 meses se asocia a una mejor supervivencia. Otros fármacos que interfieren con la síntesis de esteroides suprarrenales, como el ketoconazol, la aminoglutetimida y la metirapona, pueden aliviar también los síntomas del exceso de esteroides, pero no mejoran la supervivencia.

Una neoplasia de una glándula suprarrenal puede producir atrofia en la otra porque la producción excesiva de cortisol por el tumor suprime la estimulación de la glándula normal por la hormona corticotropa. Por ello, tras la resección quirúrgica del tumor puede producirse una insuficiencia suprarrenal. Esta situación puede evitarse si se administran 10-25 mg de hidrocortisona cada 6 horas, comenzando el día de la intervención y disminuyendo la dosis en los siguientes 3-4 días postoperatorios. También deben proporcionarse cantidades adecuadas de agua, cloruro sódico y glucosa.

Capítulo 597

Síndrome de Cushing

Perrin C. White

El síndrome de Cushing es el resultado de niveles plasmáticos anormalmente elevados de cortisol u otros glucocorticoides. Puede ser iatrogénico o el resultado de una secreción endógena de cortisol debida a un tumor suprarrenal o a la hipersecreción de corticotropina (hormona adrenocorticotropa [ACTH]) por la hipofisis (enfermedad de Cushing) o un tumor (tabla 597.1).

ETIOLOGÍA

La causa más frecuente de síndrome de Cushing es la administración exógena prolongada de hormonas glucocorticoides, sobre todo a las dosis altas empleadas para tratar los trastornos linfoproliferativos. Esto pocas veces representa un reto diagnóstico, pero el tratamiento de la hiperglucemia, la hipertensión, la ganancia de peso, el retraso de crecimiento longitudinal y la osteoporosis suelen complicar el tratamiento con corticoides.

La causa más frecuente de **síndrome de Cushing endógeno** en los lactantes es un tumor corticosuprarrenal funcional (v. cap. 595). Los pacientes con estos tumores suelen mostrar un hipercortisolismo mezclado con signos de hipersecreción de otros esteroides, como los andrógenos, los estrógenos y la aldosterona.

Aunque es extremadamente infrecuente en lactantes, la etiología más habitual del síndrome de Cushing endógeno en niños mayores de 7 años es la **enfermedad de Cushing**, en la que una secreción excesiva de ACTH por un adenoma hipofisario produce hiperplasia suprarrenal bilateral. Con frecuencia estos adenomas son demasiado pequeños para ser detectados por

técnicas de imagen y se denominan **microadenomas**. Están formados sobre todo por células cromófobas y con frecuencia presentan una inmunotinción positiva para ACTH y su precursor, la proopiomelanocortina. Mientras que la gran mayoría de dichos tumores son esporádicos, un pequeño número aparecen en familias **con síndrome de adenoma hipofisario aislado familiar**. Este síndrome, causado por mutaciones en el gen de la proteína que interactúa con el receptor de aril hidrocarburo (*AIP*), es responsable aproximadamente del 2% de los adenomas hipofisarios, aunque con mayor frecuencia los tumores con mutaciones en *AIP* secretan hormona del crecimiento o prolactina, y solo raramente secretan ACTH. De forma similar,

Tabla 597.1 Clasificación etiológica de la hiperfunción corticosuprarrenal

EXCESO DE ANDRÓGENOS

- Hiperplasia suprarrenal congénita
 - Déficit de 21-hidroxilasa (P450c21)
 - Déficit de 11 β -hidroxilasa (P450c11)
 - Déficit de 3 β -hidroxiesteroid deshidrogenasa
 - Tumor

EXCESO DE CORTISOL (SÍNDROME DE CUSHING)

- Hiperplasia suprarrenal bilateral
 - Adenoma
 - Hipersecreción de corticotropina (enfermedad de Cushing)
 - Secreción ectópica de corticotropina
 - Corticotropina exógena
 - Displasia corticosuprarrenal nodular
 - Enfermedad corticosuprarrenal nodular pigmentada (complejo de Carney)
 - Tumor
 - Síndrome de McCune-Albright

EXCESO DE MINERALCORTICOIDES

- Hiperaldosteronismo primario
 - Adenoma secretor de aldosterona
 - Hiperplasia corticosuprarrenal micronodular bilateral
 - Aldosteronismo suprimible con glucocorticoides
 - Tumor
 - Exceso de desoxicorticosterona
 - Hiperplasia suprarrenal congénita
 - 11β -hidroxilasa (P450c11)
 - 17α -hidroxilasa (P450c17)
 - Tumor
 - Exceso aparente de mineralcorticoides
(déficit de 11β -hidroxiesteroido deshidrogenasa tip

EXCESO DE ESTRÓGENOS

- ## Tumor

los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), que por definición tienen mutaciones en el gen *MEN1* (menina), pueden desarrollar tumores hipofisarios, pero estos son típicamente prolactinomas. Se han implicado también otros genes (fig. 597.1).

El síndrome de Cushing dependiente de ACTH también puede ser debido a una producción ectópica de ACTH, aunque esto es infrecuente en niños. La secreción ectópica de ACTH en niños se asocia a carcinoma de células de los islotes pancreáticos, neuroblastoma o ganglioneuroblastoma, hemangiopericitoma, tumor de Wilms y carcinoma tiático. La hipertensión es más frecuente en el síndrome de ACTH ectópica que en las otras formas de síndrome de Cushing porque los niveles muy elevados de cortisol pueden saturar la 11 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa renal (v. cap. 593) y producir un mayor efecto mineralcorticoide (retención de sal).

Varios síndromes se han asociado con el desarrollo de múltiples nódulos autónomos hiperfuncionantes en el tejido suprarrenal, más que a adenomas o carcinomas solitarios (v. cap. 595). En muchos casos se deben a mutaciones de genes de la vía de señalización mediada por AMPc a través de la cual la ACTH regula normalmente la secreción de cortisol. La **enfermedad corticosuprarrenal primaria nodular pigmentada** (ECPNP) es una forma distinta de síndrome de Cushing independiente de ACTH. Puede ocurrir como un fenómeno aislado o, lo que es más frecuente, como un trastorno familiar con otras manifestaciones. Las glándulas suprarrenales son pequeñas y tienen nódulos característicos múltiples, pequeños (<4 mm de diámetro), pigmentados (negros), que contienen células grandes con citoplasma y lipofusciona; entre los nódulos hay atrofia cortical. Este trastorno suprarrenal se produce como un componente del **complejo de Carney**, un trastorno autosómico dominante que también comprende lentigos y nevos azules centrafares, mixomas cardíacos y cutáneos, tumores hipofisarios, tiroideos y testiculares y schwannomas melanocíticos pigmentados. El complejo de Carney se hereda de forma autosómica dominante, aunque se pueden producir casos esporádicos. Los loci genéticos del complejo de Carney se han situado en el gen de la subunidad reguladora tipo 1 α de la proteína cinasa A (PRKARIA) en el cromosoma 17q22-24 y con menos frecuencia en el cromosoma 2p16. Los pacientes con el complejo de Carney y mutaciones de PRKARIA normalmente desarrollan la ECPNP en la vida adulta, y aquellos con el trastorno situado en el cromosoma 2 (y la mayoría de los casos esporádicos) desarrollan la ECPNP con menor frecuencia y más tarde. Por el contrario, los niños que presentan una ECPNP como hallazgo único raramente tienen mutaciones de PRKARIA o desarrollan otras manifestaciones del complejo de Carney. Algunos pacientes con ECPNP aislada tienen mutaciones en los genes PDE8B o PDE11A, que codifican diferentes isoenzimas fosfodiesterasas. Por el contrario, se han documentado mutaciones somáticas activadoras de la subunidad catalítica PRKACA de la proteína cinasa A en los adenomas secretores de cortisol.

¹ El síndrome de Cushing independiente de ACTH con hiperplasia nodular y formación de adenomas es poco frecuente en los pacientes con **síndrome de McCune-Albright**, con inicio de los síntomas en la lactancia o en la infancia. El síndrome de McCune-Albright está causado por una mutación somática del gen GNAS, que codifica una proteína G, la G_sα, a través de la cual se señala el receptor de ACTH (MCR2). Esto produce una inhibición

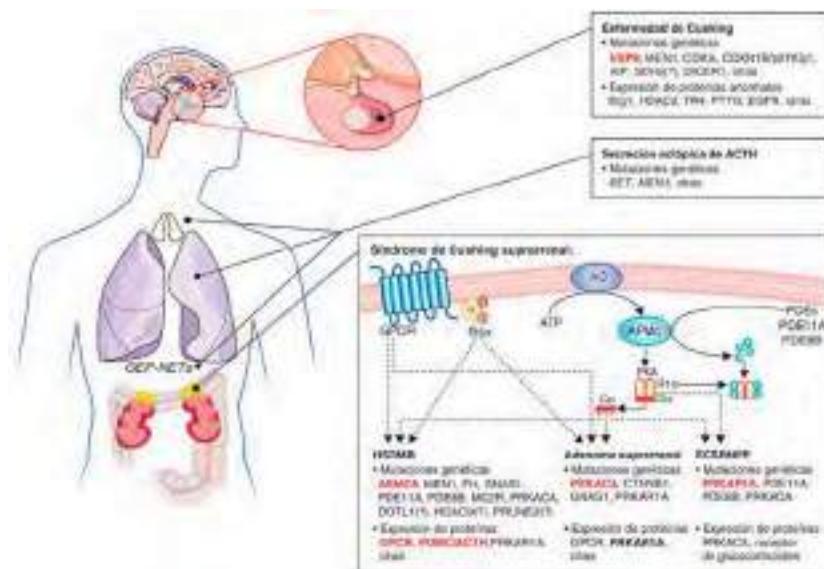


Fig. 597.1 Resumen de los mecanismos genéticos y moleculares implicados en el síndrome de Cushing. Para cada causa, se muestran las diversas mutaciones genéticas o la expresión anormal de proteínas que se cree que juegan un papel fisiopatológico. Los mecanismos más frecuentes están resaltados en rojo; los mecanismos bien caracterizados están resaltados en negrita y otros posibles mecanismos están en caracteres normales; los signos de interrogación muestran asociaciones o predisposiciones genéticas no confirmadas. Consultese el texto para una explicación de los diversos defectos genéticos en cada categoría diagnóstica. AC, adenilato ciclase; ACTH, hormona adrenocorticotropa; α , subunidad catalítica de PKA; ECSRNPP, enfermedad corticosuprarrenal nodular pigmentada primaria; GPCR, receptor acoplado a proteína G; HSRMB, hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral; PDE, fosfodiesterasas; PKA, proteína quinasa A; α , subunidad reguladora tipo 1 α de PKA. (De Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, et al: Cushing's syndrome, Lancet 386:913-927, 2015, Fig. 1.)

de la actividad guanosina trifosfatasa y una activación constitutiva de la adenilato ciclase, que incrementa los niveles de adenosina monofosfato cíclico. Cuando la mutación se presenta en el tejido suprarrenal, se estimula la división celular y el cortisol independientemente de la ACTH. Otros tejidos en los que se pueden producir mutaciones activadoras son el hueso (producido displasia fibrosa), las gónadas, la glándula tiroides y la hipófisis. Las manifestaciones clínicas dependen de los tejidos afectados.

Los genes implicados hasta ahora en la hiperplasia suprarrenal nodular producen una hiperactividad de las vías de señalización de la ACTH, ya sea por la activación constitutiva de G_{α} (síndrome de McCune-Albright), por la reducción de la destrucción de adenosina monofosfato cíclico y por tanto el aumento de sus niveles intracelulares (mutaciones de *PDE8B* o *PDE11A*), o por la interrupción de la regulación de la proteína cinasa A (mutaciones de *PRKAR1A*), enzima dependiente de adenosina monofosfato cíclico.

Además, las lesiones corticosuprarrenales, como la hiperplasia difusa, la hiperplasia nodular, el adenoma o, con menos frecuencia, el carcinoma, pueden producirse como parte de un síndrome de MEN1 (v. cap. 591), un trastorno autosómico dominante en el que existe una inactivación homocigota del gen supresor tumoral menina (*MEN1*) en el cromosoma 11q13.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos del síndrome de Cushing se han reconocido en lactantes menores de 1 año. El trastorno parece ser más grave y los síntomas clínicos más notables en los lactantes que en los niños mayores. La cara es redondeada, con mejillas prominentes y un aspecto pletórico («cara de luna llena»). La obesidad generalizada es frecuente en los niños más pequeños. En los niños con tumores suprarrenales con frecuencia se producen signos de masculinización anormal; puede haber hirsutismo en la cara y el tronco, vello púbico, acné, voz grave y aumento del tamaño del clítoris en las niñas. El crecimiento está afectado, con disminución de la talla por debajo del percentil 3, excepto cuando una virilización significativa produce un crecimiento normal o incluso acelerado. La hipertensión es frecuente y puede producir en ocasiones insuficiencia cardiaca. Un aumento de la susceptibilidad a las infecciones puede conducir a una sepsis.

En los niños mayores, además de la obesidad, la talla baja es con frecuencia una de las primeras características. El establecimiento gradual de obesidad y una desaceleración o detención del crecimiento pueden ser las únicas manifestaciones precoces. Los niños mayores tienen con frecuencia una obesidad más grave en la cara y el tronco en comparación con las extremidades. Son frecuentes las estrías de coloración púrpura en las caderas, el abdomen y los muslos. El desarrollo puberal puede retrasarse o puede haber amenorrea en las niñas tras la menarquía. La debilidad, la cefalea y la labilidad emocional pueden ser llamativas. La hipertensión y la hiperglucemia son habituales; esta última puede progresar a una diabetes franca. La osteoporosis es frecuente y puede causar fracturas patológicas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los niveles de cortisol plasmático son normalmente máximos a las 8 de la mañana y disminuyen a menos del 50% a medianoche excepto en los lactantes y los niños pequeños, en los que el ritmo diurno no siempre está establecido. En los pacientes con síndrome de Cushing este ritmo circadiano se pierde; los niveles de cortisol a medianoche >4,4 µg/dl sugieren con-

fuerza el diagnóstico. Es difícil obtener muestras sanguíneas diurnas como parte de la evaluación ambulatoria, pero el cortisol puede determinarse en muestras de saliva, que pueden obtenerse en el domicilio en los momentos adecuados del día. Unos niveles nocturnos elevados de cortisol en saliva hacen sospechar un síndrome de Cushing.

La excreción urinaria de cortisol libre está aumentada. Esto se mide mejor en una muestra de orina de 24 h y se expresa como la relación de microgramos de cortisol excretado por gramo de creatinina. Esta proporción es independiente del tamaño corporal y de la recogida completa de la orina.

Una prueba de supresión con dexametasona en dosis única suele ser útil; una dosis de 25-30 µg/kg (máximo 2 mg) administrada a las 11 de la noche produce unos niveles plasmáticos de cortisol menores de 5 µg/dl a las 8 de la mañana siguiente en los individuos sanos, pero no en los pacientes con síndrome de Cushing. Es prudente medir los niveles de dexametasona en la misma muestra para asegurar la correcta administración de la dosis.

La prueba de tolerancia a la glucosa suele estar alterada, pero no tiene utilidad diagnóstica. Los niveles de electrolitos plasmáticos suelen ser normales, pero el potasio puede estar disminuido, sobre todo en los tumores con secreción ectópica de ACTH.

Tras establecer el diagnóstico de síndrome de Cushing, es necesario determinar si está causado por un adenoma hipofisario, un tumor secretor de ACTH ectópica o un tumor suprarrenal secretor de cortisol (fig. 597.2). Las concentraciones de ACTH están generalmente suprimidas en los pacientes con tumores secretores de cortisol y son muy altas en los pacientes con tumores secretores de ACTH ectópica, pero pueden ser normales en los pacientes con adenomas hipofisarios secretores de ACTH. Tras la administración de un bolo intravenoso de hormona liberadora de corticotropina, los pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH tienen una respuesta exagerada de ACTH y de cortisol, mientras que aquellos que tienen tumores suprarrenales no muestran aumento de ACTH ni de cortisol. La prueba de supresión con dexametasona en dos fases consiste en la administración de dexametasona, 30 y 120 µg/kg/24 h divididos en cuatro dosis, en días consecutivos. En los niños con síndrome de Cushing hipofisario, la dosis más alta suprime los niveles plasmáticos de cortisol, pero no así la más baja. Es típico que los pacientes con síndrome de Cushing independiente de ACTH no muestren supresión de los niveles de cortisol con dexametasona.

La TC detecta casi todos los tumores suprarrenales mayores de 1,5 cm de diámetro. La RM puede detectar los adenomas hipofisarios secretores de ACTH, pero muchos son demasiado pequeños para ser vistos; la administración de contraste de gadolinio aumenta la sensibilidad de detección. Cuando no se visualiza un adenoma hipofisario, puede ser necesario, para localizar el tumor, obtener muestras de sangre bilaterales de los senos petrosos inferiores para determinar las concentraciones de ACTH antes y después de administrar hormona liberadora de corticotropina; esto no está disponible en muchos centros de manera rutinaria y, además, puede tener una baja especificidad en niños.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El síndrome de Cushing se sospecha con frecuencia en los niños con obesidad, sobre todo en caso de estrías e hipertensión. Los niños con obesidad simple suelen ser altos, mientras que aquellos con síndrome

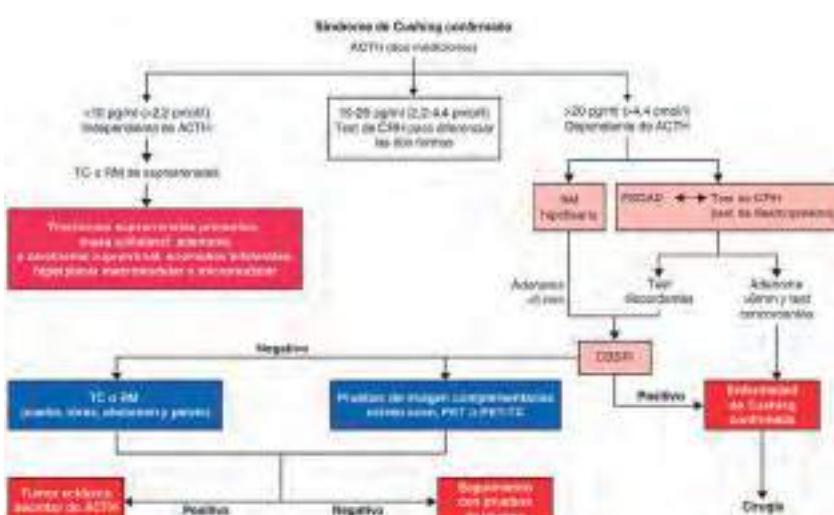


Fig. 597.2 Diagrama de toma de decisiones clínicas para el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing confirmado de diferentes causas. ACTH, hormona adrenocorticotropa; CBSPI, cateterismo bilateral del seno petroso inferior; CRH, hormona liberadora de corticotropina; PSDAD, prueba de supresión de dosis altas de dexametasona. (De Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, et al: *Cushing's syndrome*, Lancet 386:913-927, 2015, Fig. 3.)

de Cushing son bajos o tienen una velocidad de crecimiento decelerada. Aunque la excreción urinaria de cortisol suele estar elevada en la obesidad simple, los niveles nocturnos en saliva son generalmente normales y la secreción de cortisol se suprime con la administración oral de dosis bajas de dexametasona.

En los pacientes con resistencia generalizada a los glucocorticoides (v. cap. 593.4) existen niveles elevados de cortisol y de ACTH sin signos clínicos de síndrome de Cushing. Los pacientes afectados pueden estar asintomáticos o presentar hipertensión, hipopotasemia y seudopubertad precoz; estas manifestaciones están causadas por un aumento de la secreción de mineralcorticoides y de andrógenos suprarrenales en respuesta a los niveles elevados de ACTH. Se han identificado mutaciones en el receptor de glucocorticoides.

TRATAMIENTO

La microcirugía hipofisaria transsesfenoidal es el tratamiento de elección de la enfermedad de Cushing hipofisaria en los niños. La tasa global de éxito con un seguimiento de menos de 10 años es del 60-80%. Las concentraciones bajas de cortisol plasmático o urinario después de la cirugía predicen una remisión a largo plazo en la mayoría de los casos. Las recaídas se tratan con una reintervención o con radioterapia hipofisaria.

La ciproheptadina, un antagonista de la serotonina de acción central que bloquea la liberación de ACTH, se ha empleado para tratar la enfermedad de Cushing en los adultos; las remisiones no suelen mantenerse tras la interrupción del tratamiento. Este fármaco se utiliza pocas veces en niños. Los inhibidores de la esteroidogénesis suprarrenal (metirapona, ketoconazol, aminoglutetimida, etomidato) se han empleado en el preoperatorio para normalizar los niveles circulantes de cortisol y reducir la morbilidad y la mortalidad perioperatorias. La mifepristona, un antagonista del receptor de glucocorticoides, se ha utilizado en un limitado número de casos.

El pasireotide, un análogo de la somatostatina, puede inhibir la secreción de ACTH y está aprobado para su uso en adultos con enfermedad persistente tras la cirugía o en aquellos en los que la cirugía está contraindicada.

Si un adenoma hipofisario no responde al tratamiento o si la ACTH se secreta por un tumor metastásico ectópico, puede ser necesario extirpar las glándulas suprarrenales. Con frecuencia esto se puede lograr mediante laparoscopia. La suprarreñectomía puede producir un aumento de la secreción de ACTH por un adenoma hipofisario no extirpado, que se evidencia principalmente por una hiperpigmentación marcada; esta situación se denomina **síndrome de Nelson**.

Los pacientes que se someten a una suprarreñectomía requieren tratamiento de sustitución pre y posquirúrgico con un corticosteroide. Los tumores que producen corticoides generalmente producen atrofia del tejido suprarrenal normal y se requiere una sustitución con cortisol (10 mg/m²/24 h divididos en tres dosis después del postoperatorio inmediato) hasta que se recupere el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Las complicaciones posquirúrgicas comprenden la sepsis, la pancreatitis, la trombosis, la mala cicatrización de la herida y el shock brusco, sobre todo en los lactantes con síndrome de Cushing. Se produce un crecimiento de recuperación, una progresión puberal y un aumento de la densidad ósea sustanciales, pero la densidad ósea permanece alterada y la talla adulta con frecuencia está afectada. El manejo de los tumores corticosuprarrenales se expone en el capítulo 595.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

en los niños mayores. El aldosteronismo primario puede producirse también debido a una hiperplasia suprarrenal unilateral. El hiperaldosteronismo suprimible por glucocorticoides se analiza en el capítulo 594.8.

EPIDEMIOLOGÍA

Se piensa que estos trastornos son infrecuentes en la infancia, pero pueden suponer el 5-10% de los casos de hipertensión en adultos. Aunque suelen ser esporádicos, se han descrito familias con varios miembros afectados. En alguna de estas familias se ha identificado un ligamiento genético en el cromosoma 7p22, pero el gen implicado todavía no se ha identificado. En varias familias se han identificado mutaciones en el gen KCNJ5 en el cromosoma 11q24 (que codifican el canal de potasio 4 rectificador de entrada regulado por proteína G); estas mutaciones (G151R y G151E) alteraban la selectividad del canal, lo cual produce un aumento de la conductancia de Na⁺ y despolarización de la membrana, que a su vez aumenta la producción de aldosterona y la proliferación de células de la glomerulosa suprarrenal. Además, dichas mutaciones han sido identificadas en un subgrupo de adenomas esporádicos productores de aldosterona. También se han descrito mutaciones de la línea germinal y somáticas en el gen CACNA1D, que codifica un canal de calcio sensible al voltaje, y mutaciones somáticas en ATP1A1 y ATP2B3, que codifican, respectivamente, ATPasas de sodio-potasio y calcio. La mayoría de los adenomas productores de aldosterona presentan mutaciones que activan la vía de señalización de Wnt/β-catenina, ya sea en la propia β-catenina o en el gen APC, que regula esta vía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Algunos niños afectados no presentan síntomas y el diagnóstico se establece tras el descubrimiento incidental de una hipertensión moderada. Otros tienen hipertensión grave (hasta 240/150 mmHg) con cefalea, mareo y alteraciones visuales. La hipopotasemia crónica, si existe, puede producir poliuria, nicturia, enuresis y polidipsia. En los niños con hipopotasemia grave se producen debilidad y molestias musculares, tetania, parálisis intermitente, astenia y retraso del crecimiento.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La hipopotasemia es frecuente. El pH plasmático y las concentraciones de dióxido de carbono y de sodio pueden estar elevadas y las concentraciones plasmáticas de cloruro y magnesio disminuidas. Los niveles plasmáticos de calcio son normales, incluso en los niños con tetania. La orina es neutra o alcalina y la excreción urinaria de potasio está elevada. Los niveles plasmáticos de aldosterona pueden ser normales o estar elevados. Las concentraciones de aldosterona en orina de 24 horas están siempre aumentadas. Los niveles plasmáticos de renina están bajos de forma persistente.

Existe controversia sobre cuál es la prueba diagnóstica de elección para el aldosteronismo primario. Tanto los niveles de renina como los de aldosterona pueden variar con el momento del día, la postura y la ingesta de sodio, lo que dificulta establecer unos rangos de referencia homogéneos. Es deseable establecer un protocolo uniforme de toma de muestras, por ejemplo, a media mañana, después de que el paciente haya estado sentado 15 minutos. Si es posible, deben evitarse los fármacos antihipertensivos o cualquier medicación que pueda afectar a la secreción de aldosterona o renina durante varias semanas antes de la prueba, incluidos los diuréticos, los β-bloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueantes del receptor de angiotensina, la clonidina y los antiinflamatorios no esteroideos. Los pacientes que tomen estos fármacos pueden necesitar que se les cambie a un bloqueante α-adrenérgico o a un antagonista de los canales del calcio, que tienen unos efectos menores sobre las determinaciones bioquímicas. La relación entre la concentración plasmática de aldosterona y la actividad de la renina está siempre elevada, lo que supone un cribado coste-efectivo para detectar el aldosteronismo primario. La aldosterona no disminuye con la administración de suero salino o fludrocortisona, y la renina no responde a la restricción hidrosalina. Los niveles plasmáticos y urinarios de 18-oxocortisol y de 18-hidroxicortisol pueden estar elevados, pero no tanto como en el hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El aldosteronismo primario debe distinguirse del hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides (v. cap. 594.8), cuyo tratamiento específico son los corticoides. Un patrón de herencia autosómica dominante debe hacer sospechar este último trastorno. El hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides se diagnostica con una prueba de supresión con dexametasona o con pruebas genéticas específicas. De forma más general, el aldosteronismo primario debe distinguirse de otras formas de hipertensión mediante las pruebas antes descritas.

Capítulo 598

Aldosteronismo primario

Perrin C. White

El aldosteronismo primario comprende los trastornos causados por la secreción excesiva de aldosterona independientemente del sistema renina-angiotensina. Estos trastornos se caracterizan por **hipertensión, hipopotasemia** y supresión del sistema renina-angiotensina.

ETILOGÍA

Los adenomas secretores de aldosterona son unilaterales y se han descrito en niños de tan solo 3 años y medio de edad. Muy raramente son malignos. La hiperplasia corticosuprarrenal micronodular bilateral tiende a producirse

TRATAMIENTO

El tratamiento del adenoma productor de aldosterona es la resección quirúrgica. Se suele realizar una suprarreñectomía por laparotomía; se ha descrito la enucleación satisfactoria de adenomas productores de aldosterona, así como la suprarreñectomía laparoscópica. El hiperaldosteronismo debido a hiperplasia suprarrenal bilateral se trata con los antagonistas de los mineralcorticoides espironolactona (1-3 mg/kg/día hasta un máximo de 100 mg/día) o eplerenona (25-100 mg/día dividido en dos dosis), lo que suele normalizar la presión arterial y los niveles plasmáticos de potasio. Existe una gran experiencia con la espironolactona, pero este fármaco tiene propiedades antiandrogénicas que pueden ser inaceptables en varones en edad puberal. La eplerenona es un antimineralcorticoide más específico que es seguro en niños, pero la experiencia específica en hiperaldosteronismo primario es aún escasa en los pacientes pediátricos. Como alternativa, puede utilizarse un bloqueante de los canales de sodio epiteliales, como la amilorida, con otros fármacos antihipertensivos si es necesario. En los pacientes cuya enfermedad no puede ser controlada con medicamentos puede considerarse la suprarreñectomía unilateral.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 599

Feocromocitoma

Perrin C. White

Los feocromocitomas son tumores secretores de catecolaminas que surgen de las células cromafines. El lugar más frecuente de origen (alrededor del 90%) es la médula suprarrenal; sin embargo, los tumores pueden desarrollarse en cualquier lugar a lo largo de la cadena simpática abdominal y es probable que se localicen cerca de la aorta, a la altura de la arteria mesentérica inferior o en su bifurcación. También pueden aparecer en la región perisuprarrenal, la vejiga urinaria o las paredes ureterales, la cavidad torácica y la región cervical. El 10% se produce en niños, en los que se presentan con más frecuencia entre los 6 y los 14 años de edad. Los tumores tienen un diámetro entre 1 y 10 cm; se encuentran con más frecuencia en el lado derecho que en el izquierdo. En más del 20% de los niños afectados, los tumores suprarrenales son bilaterales; en el 30-40% de los niños, los tumores se encuentran tanto en las regiones suprarrenales como extrasuprarrenales o solo en una región extrasuprarrenal.

ETIOLOGÍA

Los feocromocitomas pueden estar asociados con síndromes genéticos como la **enfermedad de von Hippel-Lindau**, formar parte de los síndromes de **neoplasia endocrina múltiple** (MEN) MEN2A y MEN2B, y con menos frecuencia asociarse a la **neurofibromatosis (tipo 1)** o a **esclerosis tuberosa**. Las características clásicas del síndrome de von Hippel-Lindau, que se produce en 1 de cada 36.000 individuos, incluyen los hemangioblastomas retinianos y del sistema nervioso central, los carcinomas renales de células claras y los feocromocitomas, pero las familias varían en su propensión a desarrollar el feocromocitoma; en algunas, el feocromocitoma es el único tumor que se desarrolla. Se han identificado mutaciones germinales en el gen supresor de tumores *VHL* en el cromosoma 3p25-26 en pacientes con este síndrome. Se encuentran mutaciones del protooncogén *RET* en el cromosoma 10q11.2 en familias con MEN2A y MEN2B. Los pacientes con MEN2 tienen riesgo de desarrollar un carcinoma medular de tiroides y tumores paratiroideos; aproximadamente el 50% desarrolla un feocromocitoma, siendo los pacientes que portan mutaciones en el codón 634 del gen *RET* los que presentan un mayor riesgo. En los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 se encuentran mutaciones en el gen *NF1* en el cromosoma 17q11.2.

En algunas familias los feocromocitomas pueden producirse junto con paragangliomas, particularmente en la región de cabeza y cuello. Estas familias portan característicamente mutaciones en los genes *SDHB*, *SDHD* y, con menos frecuencia, *SDHC*, que codifican subunidades de la **enzima mitocondrial succinato deshidrogenasa**. Estas mutaciones provocan la

acumulación intracelular de succinato, un intermediario del ciclo de Krebs, que inhibe las dioxygenasas dependientes de α -cetoglutarato y da lugar a alteraciones epigenéticas que afectan a la expresión de genes implicados en la diferenciación celular. Alrededor del 50% de los tumores con mutaciones de *SDHB* son malignos.

Además de asociarse a otros tumores en los pacientes con NEM-2, los feocromocitomas y paragangliomas pueden aparecer asociados a **tumores del estroma gastrointestinal** (GIST; la asociación se denomina diáda de Carney-Stratakis) y/o a condromas pulmonares (tríada de Carney-Stratakis) y tumores corticosuprarrenales. Las etiologías de estas asociaciones son heterogéneas, pero a menudo están involucradas mutaciones de genes SDH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los feocromocitomas detectados por la vigilancia que se realiza en los pacientes portadores conocidos de mutaciones en genes supresores de tumores pueden ser asintomáticos. En otros casos, los pacientes se diagnostican por hipertensión, debida a la secreción excesiva de metanefrinas, adrenalina y noradrenalina. Todos los pacientes tienen hipertensión en algún momento. Particularmente, la hipertensión paroxística debe sugerir el diagnóstico de feocromocitoma, pero a diferencia de los adultos la hipertensión en los niños es mantenida con más frecuencia que paroxística. Cuando existen paroxismos de hipertensión, las crisis suelen ser infrecuentes al principio, pero se hacen más frecuentes y eventualmente pueden dar lugar a un estado de hipertensión mantenida. Entre las crisis de hipertensión, el paciente puede estar asintomático. Durante las crisis, el paciente presenta cefalea, palpitaciones, dolor abdominal y mareo; también puede haber palidez, vómitos y sudoración. Pueden producirse convulsiones y otras manifestaciones de encefalopatía hipertensiva. En los casos graves, el dolor precordial irradia hacia los brazos y puede desarrollarse edema pulmonar, así como cardio y hepatomegalia. Los síntomas pueden empeorar con el ejercicio o con el uso de medicaciones sin receta que contengan seudoefedrina. Los pacientes tienen buen apetito, pero debido al estado hipermetabólico no ganan peso, pudiendo llegar a desarrollar una caquexia grave. La poliuria y la polidipsia pueden ser lo suficientemente graves como para sugerir diabetes insípida. El retraso del crecimiento puede ser notable. La presión arterial puede variar entre 180 y 260 mmHg de sistólica y 120 y 210 mmHg de diastólica, y puede existir cardiomegalia. La exploración oftalmoscópica puede mostrar papiledema, hemorragias, exudados y constricción arterial.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La orina puede contener proteínas, escasos cilindros y en ocasiones glucosa. La hematuria macroscópica sugiere que el tumor está en la pared de la vejiga. A veces se observa policitemia. El diagnóstico se establece mediante la demostración de niveles plasmáticos o en orina de 24 h elevados de metanefrinas totales.

Los feocromocitomas producen adrenalina y noradrenalina. Normalmente, la noradrenalina plasmática procede tanto de la glándula suprarrenal como de las terminaciones nerviosas adrenérgicas, mientras que la adrenalina procede sobre todo de la glándula suprarrenal. A diferencia de los adultos con feocromocitoma, en los que están elevadas tanto la adrenalina como la noradrenalina, los niños con feocromocitoma excretan predominantemente noradrenalina en orina. La excreción urinaria total de metanefrinas suele superar los 300 $\mu\text{g}/24\text{ h}$. La excreción urinaria de metanefrinas (sobre todo normetanefrina) también está incrementada (v. fig. 592.3 en el cap. 592). La excreción urinaria de estos compuestos en los niños no afectados aumenta con la edad. Aunque la excreción urinaria de ácido vanilmandélico (ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico), el principal metabolito de la adrenalina y la noradrenalina, está aumentada, las comidas que contienen vainilla y las frutas pueden producir niveles falsamente elevados de este compuesto, por lo que ya no se determina de manera rutinaria.

Los niveles elevados de catecolaminas y metanefrinas también pueden ser detectados en plasma. En los niños, la mejor sensibilidad y especificidad se obtiene midiendo la normetanefrina plasmática con valores de referencia pediátricos específicos para cada sexo, seguida de la noradrenalina plasmática. La metanefrina y la adrenalina plasmáticas no se elevan de forma fiable en los niños. Además, el paciente debe ser instruido para evitar las bebidas con cafeína y el paracetamol, que pueden interferir con las pruebas de determinación de la normetanefrina plasmática. Si es posible, la muestra de sangre debe obtenerse de un catéter intravenoso, para evitar el estrés agudo asociado con la venopunción.

La mayoría de los tumores de la región suprarrenal se localiza con facilidad mediante TC o RM (fig. 599.1), pero los tumores extrasuprarrenales pueden ser difíciles de detectar. La metayodobenzilguanidina- ^{123}I (MIBG) es captada por el tejido cromafín de cualquier lugar del cuerpo y es útil para



Fig. 599.1 Feocromocitoma bilateral en un niño de 11 años con enfermedad de von Hippel-Lindau e hipertensión arterial. La imagen axial de resonancia magnética potenciada en T2 y con supresión grasa muestra masas suprarrenales bilaterales (flechas), de mayor tamaño en la izquierda. Las masas son hiperintensas con pequeños cambios quísticos en la parte medial de la derecha. (De Navarro OM, Daneman A. Acquired conditions. En Coley BD, editor: Caffey's Pediatric diagnostic imaging, ed 12, Philadelphia, 2013, Elsevier, Fig. 123.9.)



Fig. 599.2 Paraganglioma en una mujer de 30 años que presentaba hipertensión refractaria. **A.** La RM axial ponderada en T2 muestra una masa periaórtica izquierda hiperintensa en T2 homogénea justo por encima de la bifurcación aórtica (órgano de Zuckerkandl), que muestra el típico aspecto brillante en «bombilla» de los feocromocitomas y paragangliomas en T2. **B.** Imagen axial de RM con contraste ponderada en T1 que muestra captación heterogénea dentro de la masa. **C.** Imagen axial de SPECT/TC fusionada con ^{123}I -MIBG donde se observa una captación difusa dentro del tumor, compatible con paraganglioma. (De Ho LM: Adrenal glands. En Haaga JR, Boll D, editors: CT and MRI of the whole body, ed 6, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 53-18.)

localizar tumores pequeños. La PET-TC o PET-RM con MIBG, DOPA, succinato o FDG es una técnica de imagen muy sensible y apropiada (fig. 599.2) para los tumores difíciles de localizar. Actualmente, la cateterización venosa con extracción de muestras de sangre en distintos lugares para determinaciones de catecolaminas solo es necesaria para localizar el tumor de forma excepcional.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deben considerarse varias causas de hipertensión en los niños, como la enfermedad renal o vasculorrenal, la coartación de aorta, el hipertiroidismo, el síndrome de Cushing, el déficit de 11 β -hidroxilasa, 17 α -hidroxilasa o de 11 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa (isoenzima tipo 2), el aldosteronismo primario, los tumores corticosuprarrenales y, raramente, la hipertensión esencial (v. cap. 472). Un riñón no funcionante puede deberse a la compresión de un uréter o de una arteria renal por un feocromocitoma. La hipertensión paroxística puede asociarse con porfiria o disautonomía familiar. Los trastornos cerebrales, la diabetes insípida, la diabetes mellitus y el hipertiroidismo deben también ser considerados en el diagnóstico diferencial. La hipertensión en los pacientes con neurofibromatosis puede estar causada por una afectación vascular renal o por un feocromocitoma concurrente.

Es frecuente que el neuroblastoma, el ganglioneuroblastoma y el ganglio-neuroma produzcan catecolaminas, pero los niveles urinarios de la mayoría de las catecolaminas son más altos en los pacientes con feocromocitoma, aunque los niveles de dopamina y ácido homovanílico suelen ser más altos en el neuroblastoma. Los tumores secretores neurogénicos suelen producir hipertensión, sudoración excesiva, rubor, palidez, erupción cutánea, poliuria y polidipsia. La diarrea crónica puede asociarse con estos tumores, sobre todo con el ganglioneuroma, y en ocasiones puede ser lo suficientemente persistente como para sugerir una enfermedad celíaca.

TRATAMIENTO

Estos tumores deben ser resecados quirúrgicamente, pero es esencial un cuidadoso tratamiento preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio. La manipulación y extirpación de estos tumores provoca grandes aumentos de la secreción de catecolaminas que aumentan la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Por tanto, se requiere un *bloqueo alfa y betaadrenérgico* preoperatorio. Como estos tumores suelen ser múltiples en los niños, una exploración transabdominal detallada de todas las localizaciones habituales es la mejor oportunidad para encontrarlos todos. La adecuada elección de la anestesia y la *expansión del volumen plasmático con los líquidos apropiados antes y durante la cirugía* son fundamentales para evitar un descenso brusco de la presión arterial durante la intervención o en las siguientes 48 horas. Se debe mantener una vigilancia continua en el postoperatorio.

Aunque estos tumores con frecuencia parecen malignos en la histología, los únicos indicadores precisos de malignidad son la presencia de enfermedad metastásica, la invasión local que impide la resección completa, o ambas. Alrededor del 10% de los feocromocitomas suprarrenales son malignos. Estos tumores son muy infrecuentes en la infancia; los feocromocitomas pediátricos malignos se presentan con más frecuencia en localizaciones extrasuprarrenales y suelen asociarse con mutaciones en el gen *SDHB* que codifica una subunidad de la succinato deshidrogenasa. Está indicado el seguimiento a largo plazo porque pueden manifestarse tumores funcionantes en otras localizaciones muchos años después de la intervención inicial. El estudio de los familiares de los pacientes afectados puede descubrir otras personas que tengan tumores no sospechados que pueden estar asintomáticas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 5

Trastornos de las gónadas

Capítulo 600

Desarrollo y función de las gónadas

Patricia A. Donohoue

CONTROL GENÉTICO DE LA DIFERENCIACIÓN EMBRIONARIA DE LAS GÓNADAS

La diferenciación gonadal es un proceso complejo, en varias etapas, que requiere la acción secuencial y la interacción de múltiples productos de genes.

Al principio del primer trimestre, la gónada fetal indiferenciada, bipotencial, surge como un engrosamiento de la cresta urogenital, cerca del riñón y la corteza suprarrenal en desarrollo. A las 6 semanas de gestación, la gónada contiene células germinales, células estromales que se convertirán en las células de Leydig en los testículos o en las células de la teca, intersticiales o hilares en los ovarios, y células de soporte que se diferenciarán a células de Sertoli en los testículos o a células de la granulosa en los ovarios. En varones, se expresa transitoriamente el gen *SRY* (la región determinante del sexo en el cromosoma Y), seguida de una regulación secuencial al alza de varios genes específicos del testículo. El *SRY* puede también suprimir un supuesto factor 2 que funciona como represor del desarrollo masculino. En ausencia del *SRY*, la gónada bipotencial se desarrollará para formar un ovario. El desarrollo ovárico también está caracterizado por la expresión de genes específicos del ovario durante el mismo periodo de tiempo. Uno de estos genes es *R-spondin1*. Durante las semanas 6 a 9 de la gestación, varios genes son regulados al alza en el mismo grado tanto en el testículo como en el ovario, como *WNT4* y *CTNNB1*.

Es necesaria una dotación cromosómica 46,XX para el desarrollo de los ovarios normales. Tanto el brazo largo como el corto del cromosoma X contienen genes para el desarrollo normal del ovario. El locus DSS (*dose sensitive/sex reversal*) asociado al gen *DAX1* (DSS hipoplasia suprarrenal en el cromosoma X), que está ausente en pacientes 46,XY con hipoplasia suprarrenal congénita e hipogonadismo hipogonadotropo ligados al cromosoma X, es un miembro de la superfamilia de receptores nucleares y actúa como represor de la expresión de los genes masculinos. El producto del gen *DAX1* actúa uniéndose a un receptor nuclear relacionado SF-1 (factor esteroidogénico 1). In vitro, el gen señalizador *WNT4* estimula la expresión de *DAX1*, lo que provoca la supresión de la síntesis de andrógenos en las mujeres XX. Los WNT son ligandos que activan vías de transducción de señales mediadas por receptor y están implicados en la modulación de la expresión génica, así como en el comportamiento, la adhesión y la polaridad celulares. Una vez desarrollado, el ovario requiere FAX12 para mantener su diferenciación y estabilidad. Una clave de su papel en humanos ha sido esclarecida por una mutación con pérdida de función del gen *WNT4* que fue encontrada en una mujer 46,XX de 18 años. Tenía ausencia de estructuras derivadas del aparato Mülleriano (útero y trompas de Falopio), agenesia renal unilateral y signos clínicos de exceso de andrógenos.

Las mutaciones del gen del tumor de Wilms 1 (*WT1*), incluido el empalme alternativo, también podrían afectar a la diferenciación sexual. Las mutaciones de *WT1* se asocian con el **síndrome de Denys-Drash** (insuficiencia renal de inicio precoz con genitales externos anómalos y tumor de Wilms). La haploinsuficiencia de una forma de tres aminoácidos (KTS) de *WT1* se ha implicado en la disgenesia gonadal de los pacientes con **síndrome de Fraser** (glomerulopatía progresiva de inicio tardío y disgenesia gonadal 46,XY). Las mutaciones de los genes *FOXL2* y *SF-1* se asocian a insuficiencia ovárica. En individuos con TDS (trastorno del desarrollo sexual) 46,XX se ha descrito la mutación del gen *R-spondin1*. Otros genes autosómicos también participan

en la organogénesis ovárica normal y en el desarrollo testicular. Varios trastornos con disgenesia gonadal están asociados con anomalías groseras de cromosomas tanto autosómicos como sexuales. Una delección que afecta al brazo corto del cromosoma X produce las anomalías somáticas típicas del síndrome de Turner.

El **desarrollo de los testículos** requiere el brazo corto del cromosoma Y; este contiene el gen del factor determinante testicular *SRY*, que es necesario para la diferenciación testicular. Durante la meiosis masculina, el cromosoma Y debe segregarse del cromosoma X, de modo que los cromosomas X e Y no se presentan en el mismo espermatozoide. La mayor parte del cromosoma Y se compone de secuencias específicas de Y que no se emparejan con el cromosoma X. Sin embargo, una pequeña parte del cromosoma Y comparte secuencias con el cromosoma X y si existe emparejamiento en esta región. Los genes y las secuencias de esta área se recombinan entre los cromosomas sexuales, comportándose como genes autosómicos. Por ello, se utiliza el término **región seudoautosómica** para describir esta porción del cromosoma, indicando esta denominación el comportamiento genético de estos genes relacionado con los emparejamientos y recombinaciones. El gen *SRY* se localiza en una porción de 35 kb proximal a la **región seudoautosómica** del cromosoma Y. Contiene un grupo proteico no histónico con alta movilidad (secuencia HMG), lo cual sugiere que la función del *SRY* puede ser la de un regulador transcripcional de otros genes implicados en la diferenciación sexual. La cresta gonadal se forma alrededor de los 33 días de gestación. El gen *SRY* se detecta a los 41 días, alcanza su máxima expresión a los 44 días, cuando los cordones testiculares son visibles por primera vez, y persiste en la edad adulta.

Otros genes que se encuentran en los autosomas son importantes en este proceso. *SOX9*, un gen relacionado con *SRY* que contiene una región homóloga con la secuencia HMG 9 del *SRY*, se localiza en el cromosoma 17. Las mutaciones en este gen producen inversión del sexo XY y displasia camptomelica. El *SF-1* en el cromosoma 9q33 es importante en el desarrollo suprarrenal y gonadal, así como en el desarrollo de las neuronas secretoras de hormona liberadora de gonadotropinas en el hipotálamo. El *WT1*, especialmente la isoforma KST en el cromosoma 11p13, es necesario para el desarrollo gonadal, suprarrenal y renal precoz. El factor 9 de crecimiento fibroblástico, *GATA-4*, *XH-2* y *SOY9* también son importantes.

Cuando los procesos de recombinación genética en los cromosomas sexuales se extienden más allá de la **región seudoautosómica**, el ADN específico de X e Y puede ser transferido entre los cromosomas. Dichas recombinaciones aberrantes producen cromosomas X que portan *SRY*, por lo que se desarrollan **varones XX**, o cromosomas Y que han perdido el *SRY*, lo que da lugar a **mujeres XY**. El *SRY* actúa como un regulador de la transcripción para aumentar la proliferación celular, atraer las células intersticiales del mesonefros adyacente hacia la cresta genital y estimular la diferenciación de las células de Sertoli. Estas actúan como organizadoras de las líneas celulares esteroidogénicas y germinales produciendo la **hormona antimülleriana** (AMH), que hace que el sistema de conductos femeninos involucione. En la **tabla 600.1** se enumeran más genes implicados en el desarrollo sexual y que, en caso de alteración, provocan trastornos del desarrollo sexual.

El **desarrollo del ovario** se consideraba un proceso pasivo en ausencia de *SRY*. Aunque los cambios morfológicos en el ovario en desarrollo son menos evidentes que en el testículo, existen varios genes que se expresan de forma secuencial y se requieren ciertos procesos para lograr un desarrollo ovárico completo, así como el mantenimiento de la integridad ovárica en la vida posnatal. Uno de estos genes es *R-spondin1*, cuya mutación puede causar un desarrollo testicular u ovaricotesticular en individuos 46,XX. Algunos péptidos en la vía de señalización Wnt pueden antagonizar el desarrollo testicular. Este efecto puede estar mediado por la señalización β -catenina, que se requiere para suprimir las características testiculares. Una vez desarrollado, el ovario requiere FAX12 para conservar su diferenciación y estabilidad.

FUNCIÓN DE LOS TESTÍCULOS

Los niveles de gonadotropina coriónica placentaria presentan un pico a las 8-12 semanas de gestación y estimulan en las células fetales de Leydig la secreción de testosterona, el principal producto hormonal de los testículos (**fig. 600.1**). El metabolito más potente de la testosterona, dihidrotestosterona (DHT), se produce a través de dos vías biosintéticas diferentes. En la vía descrita inicialmente, la testosterona es convertida por la enzima 5α -reductasa en DHT. En otra vía descrita más recientemente, la DHT se produce a partir de androstenediol. El periodo fetal inicial, con producción y acción de DHT, es crucial para la virilización normal y completa del feto XY. Los defectos en este proceso producen diferentes formas de desarrollo masculino atípico (v. cap. 606.2). Tras la virilización, los niveles fetales de testosterona disminuyen y se mantienen más bajos en la última mitad del embarazo por la hormona luteinizante (LH) secretada por la hipofisis fetal; esta secreción

Tabla 600.1 Genes mutados en los trastornos del desarrollo sexual

GEN	PROTEÍNA	N.º EN LA BASE DE DATOS OMIM	LOCUS	HERENCIA	GÓNADA	ESTRUCTURAS MÜLLERIANAS	GENITALES EXTERNOS	CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS/FENOTIPOS VARIANTES
TDS 46,XY TRASTORNOS DEL DESARROLLO GONADAL (TESTICULAR): TRASTORNOS DE GENES ÚNICOS								
WT1	FT	607102	11p13	AD	Testículo disgenético	±	Femeninos o ambiguos	Tumor de Wilms, anomalías renales, tumores gonadales (síndromes WAGR, de Denys-Drash y de Frasier)
SF1 (NR5A1)	FT del receptor nuclear	184757	9q33	AD/AR	Testículo disgenético	±	Femeninos o ambiguos	Los fenotipos más graves constan de insuficiencia suprarrenal primaria; los más leves tienen una disgenesia gonadal parcial aislada; las madres portadoras de una mutación en SF-1 tienen insuficiencia ovárica prematura
SRY	FT	480000	Yp11.3	Y	Testículo disgenético u ovotestis	±	Femeninos o ambiguos	Displasia campomélica (las reordenaciones 17q24 producen fenotipos más leves que las mutaciones puntuales)
SOX9	FT	608160	17q24-25	AD	Testículo disgenético u ovotestis	±	Femeninos o ambiguos	El fenotipo grave en un paciente incluía neuropatía monofascicular; otros pacientes presentan disgenesia gonadal aislada
DHH	Molécula de señalización	605423	12q13.1	AR	Testículo disgenético	+	Femeninos	α-Talassemia, retraso mental
ATRX	Helicasa (remodelación de la cromatina?)	300032	Xq13.3	X	Testículo disgenético	-	Femeninos, ambiguos o masculinos	
ARX	FT	3003382	Xp22.13	X	Testículo disgenético	-	Ambiguos	Lisencefalía ligada al X, epilepsia, inestabilidad térmica
Gata4	TF	615542	8p23.1	AD en sujetos XY	Testículos disgenéticos	-	Ambiguos	Cardiotropatía congénita
TRASTORNOS DEL DESARROLLO GONADAL (TESTICULAR): CAMBIOS CROMOSÓMICOS QUE IMPLICAN A GENES CANDIDATOS CLAVE								
DMRT1	FT	602424	9p24.3	Deleción monosómica dupXp21	Testículo disgenético	±	Femeninos o ambiguos	Retraso mental
DAX1 (NR0B1)	FT del receptor nuclear	300018	Xp21.3		Testículo disgenético u ovario	±	Femeninos o ambiguos	
WNT4	Molécula de señalización	603490	1p35	dup1p35	Testículo disgenético	+	Ambiguos	Retraso mental
TRASTORNOS DE LA SÍNTESIS O ACCIÓN HORMONAL								
LHGCR	Receptor de proteínas G	152790	2p21	AR	Testículo	-	Femeninos, ambiguos o micropene	Hipoplásia de células de Leydig
DHCR7	Enzima	602858	11q12-13	AR	Testículo	-	VARIABLES	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz: cara tosca, sindactilia de los dedos 2.º y 3.º del pie, retraso del crecimiento, retraso del desarrollo, anomalías cardíacas y viscerales
StAR	Proteína de la membrana mitocondrial	600617	8p11.2	AR	Testículo	-	Femeninos	Hiperplasia suprarrenal lipoidica congénita (insuficiencia renal primaria), insuficiencia puberal
CYP11A1	Enzima	118485	15q23-24	AR	Testículo	-	Femeninos o ambiguos	Hiperplasia suprarrenal congénita (insuficiencia renal primaria), insuficiencia puberal
HSD3B2	Enzima	201810	1p13.1	AR	Testículo	-	Ambiguos	HSC, insuficiencia suprarrenal primaria, androgenización parcial debida a ↑ DHEA
CYP17	Enzima	202110	10q24.3	AR	Testículo	-	Femeninos, ambiguos o micropene	HSC, hipertensión debida a ↑ corticosterona y 11-desoxicorticosterona (excepto en el déficit aislado de 17,20-lisasa)
POR (P450 oxidoreductasa)	Donante de electrones de la enzima CYP	124015	7q11.2	AR	Testículo	-	Masculinos o ambiguos	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa, déficit de 17,20-hidroxilasa/17,20-lisasa y déficit de aromatasa; en ocasiones se asocia con displasia esquelética de Antley-Bixler

(Continúa)

Tabla 600.1 Genes mutados en los trastornos del desarrollo sexual (cont.)

	N.º EN LA BASE DE DATOS	PROTEÍNA	GEN	LOCUS	HERENCIA	GÓNADA	ESTRUCTURAS MÜLLERIANAS	GENITALES EXTERNAS	CARACTÉRISTICAS ASOCIADAS/FENOTIPOS VARIANTES
HSD17B3	Enzima	605573	9q22	AR	Testículo	—	Femeninos o ambiguos	Androgenización parcial en la pubertad, ↑ de la relación androsteniona/testosterona	
SRD5A2	Enzima	607306	2p23	AR	Testículo	—	Ambiguos	Androgenización parcial en la pubertad, ↑ de la relación androsteniona/DHT	
AKR1C4	Enzima	600451	10p15.1	No aclaramiento	Testículo	=	Ambiguos o micropene	Deficiencia de DHT en pacientes que se creía que presentaban deficiencia de 17,20-lisasa; es posible un efecto dosis con mutaciones de AKR1C2	
AKR1C2	Enzima	600450	10p15.1	No aclaramiento	Testículo	=	Ambiguos o micropene	Deficiencia de DHT en pacientes que se creía que presentaban deficiencia de 17,20-lisasa; es posible un efecto dosis con mutaciones de AKR1C2	
AMH	Molécula de señalización	600957	19p13.3-13.2	AR	Testículo	+	Masculinos normales	Síndrome del conducto Mülleriano persistente (SCMP); masculino	
Receptor de AMH	Receptor transmembrana serina-treonina cinasa	600956	12q13	AR	Testículo	—	Masculinos normales	Genitales externos, criptorquidia bilateral	
Receptor de andrógenos	FT del receptor nuclear	3130700	Xq11-12	X	Testículo	—	Femeninos, ambiguos, micropene o masculinos normales	Espectro fenotípico desde un síndrome de resistencia completa a andrógenos (genitales externos femeninos) y resistencia parcial a andrógenos (ambiguos) a genitales masculinos normales/infertilidad	
TDS 46.XX TRASTORNOS DEL DESARROLLO GONADAL (OVÁRICO)									
SOX9	FT	480000	Yp11.3	Translocación	Testículo u ovotestis	—	Masculinos o ambiguos		
R-spondin1	TF	608160	17q24	dup17q24	ND	—	Masculinos o ambiguos		
		610644	1p34.3	AR	Ovoteste	+	Masculinos o ambiguos	Hiperqueratosis palmoplantar y ciertas neoplasias malignas	
EXCESO DE ANDRÓGENOS									
HSD3B2	Enzima	201810	1p13	AR	Ovario	+	Clitoromegalia	HSC, insuficiencia suprarrenal primaria, androgenización parcial debida a ↑ DHEA	
CYP21A2	Enzima	201910	6p21-23	AR	Ovario	+	Ambiguos	HSC, espectro fenotípico desde formas con pérdida grave de salas asociadas a insuficiencia suprarrenal hasta formas virilizantes simples con función suprarrenal compensada, ↑17-hidroxiproygesterona	
CYP11B1	Enzima	20210	8q21-22	AR	Ovario	+	Ambiguos	HSC, hipertensión debida a ↑11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona	
POR (P450 oxidoreductasa)	Donante de electrones de la enzima CYP	124015	7q11.2	AR	Ovario	+	Ambiguos	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa, déficit de 17-hidroxilasa/17,20-lisasa y déficit de aromatasa; en ocasiones se asocia con displasia esquelética de Antley-Bixler	
CYP19	Enzima	107910	15q21	AR	Ovario	+	Ambiguos	Androgenización materna durante el embarazo, ausencia de desarrollo mamario en la pubertad, excepto en los casos parciales	
Receptor de glucocorticoides	FT del receptor nuclear	138040	5q31	AR	Ovario	+	Ambiguos	↑ ACTH, 17-hidroxiprogesterona y cortisol; ausencia de supresión con dexametasona (paciente heterocigoto para una mutación de CYP21).	

ACTH, adrenocorticotropina; AD, autosómica dominante (a menudo mutación de novo); AR, autosómica recesiva; FT, factor de transcripción; HSC, hiperplasia suprarrenal congénita; ND, no determinado; OMIM #, Online Mendelian Inheritance in Man número; WAGR, tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitales y retraso mental; X, cromosoma X; Y, cromosoma Y. Se incluyen las reordenaciones cromosómicas que incorporan probablemente genes clave. De Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al: International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society of Paediatric Endocrinology Consensus Statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex, Pediatrics 2006;118:e488-500, 2006; con datos adicionales de Baxter RM, Arboleda VA, Lee H, et al: Exome sequencing for the diagnosis of 46,XY disorders of sex development, J Clin Endocrinol Metab 100:e333-e344, 2015; y Laurencio D, Brauner R, Rybczynska M, et al: Loss-of-function mutation in GATA4 causes anomalías of human testicular development, PNAS 108:1597-1602, 2011.

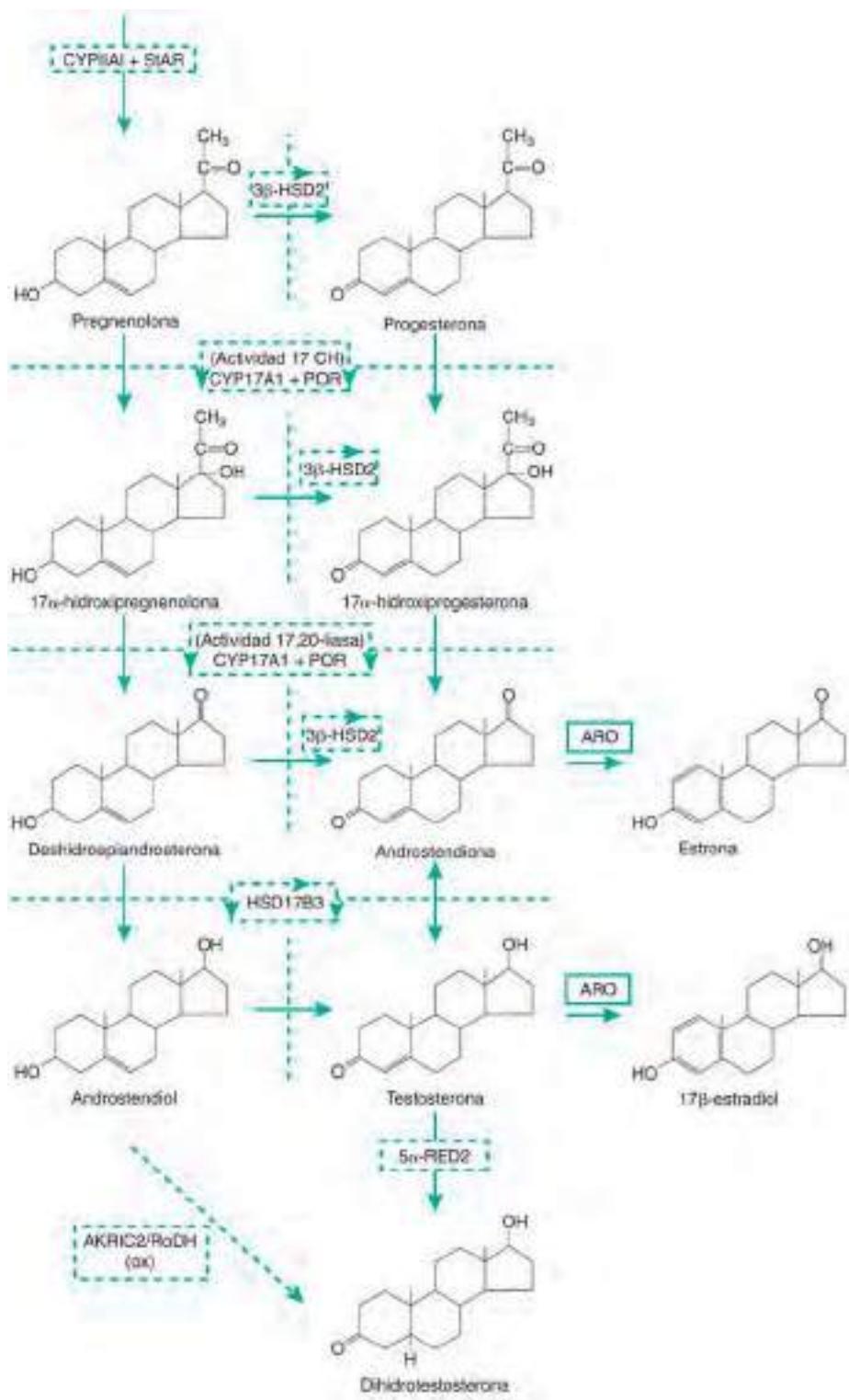


Fig. 600.1 Biosíntesis de esteroides sexuales. Las líneas discontinuas indican defectos enzimáticos asociados con alteraciones del desarrollo sexual 46XY. 3 β -HSD2, 3 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo 2; AKR1C2/RoDH (Ox), una de las enzimas en la vía alternativa de biosíntesis de los andrógenos, recientemente descrita; ARO, aromatasa; CYP17A1, enzima que cataliza tanto la actividad 17 α -hidroxilasa (17-OH) como la 17,20-lsasa; HSD17B3, enzima que cataliza la reacción 17-cetoreductasa; POR, P450 oxidoreductasa; StAR, proteína reguladora esteroidal aguda.

de testosterona mediada por LH es necesaria para el crecimiento continuo del pene y en cierto grado también para el descenso testicular.

Como parte de la transición normal de la vida intrauterina a la extrauterina, quizás asociado al descenso súbito de las hormonas maternas y placentarias, los recién nacidos y los lactantes pequeños experimentan un aumento transitorio de gonadotropinas y esteroides sexuales. Esto es la llamada minipubertad.

En los varones, se produce un pico de LH y testosterona a los 1-2 meses de edad y después disminuye para alcanzar niveles prepúberales a los 4-6 meses. La hormona foliculoestimulante (FSH) y la inhibina B alcanzan su mayor nivel a los 3 meses y disminuyen hasta niveles prepúberales a los 9 y 15 meses, respectivamente. El aumento de LH predomina sobre el de FSH.

La elevación neonatal puede ser importante para la maduración posnatal de las gónadas, la estabilización de los genitales externos masculinos y quizás también para la identidad y los comportamientos sexuales. La elevación posnatal de LH y testosterona se encuentra ausente o amortiguada en los lactantes con hipopituitarismo, criotorquidia y síndrome de resistencia completa a los andrógenos. El desarrollo de la secreción pulsátil nocturna de LH marca el comienzo de la pubertad.

En las células diana específicas, el 6-8% de la testosterona se convierte, por la acción de la 5 α -reductasa, en DHT, el andrógeno más potente (v. fig. 600.1), y alrededor del 0,3% se transforma en estradiol por la aromatasa. Aproximadamente la mitad de la testosterona circulante está ligada a la globulina transportadora de hormonas sexuales y la otra mitad a la albúmina;

solo un 2% circula en forma libre. Los niveles plasmáticos de globulina transportadora de hormonas sexuales son bajos al nacimiento, aumentan rápidamente durante los primeros 10 días de vida y después permanecen estables hasta el inicio de la pubertad. La hormona tiroidea puede participar en este aumento fisiológico porque los recién nacidos con atireosis (ausencia de glándula tiroides) tienen niveles muy bajos de globulina transportadora de hormonas sexuales.

La AMH (hormona antimülleriana, llamada previamente *sustancia inhibitoria mülleriana*), la **inhibina** y la **activina** son miembros de la superfamilia de los factores de crecimiento del factor transformador del crecimiento- β (TGF- β). En este grupo, que tiene más de 45 componentes, también se incluyen las proteínas morfogénicas óseas. Los miembros de la superfamilia TGF- β están implicados en la regulación de los procesos de desarrollo y de múltiples enfermedades humanas diferentes, como las condrodisplasias y el cáncer.

La AMH, una hormona glucoproteica homodimérica codificada por un gen en el cromosoma 19, es el producto que antes se secreta por las células de Sertoli del testículo fetal. Se produce como una prohormona y su fragmento carboxiterminal necesita ser eliminado para ser activa. La transcripción de *AMH* se inicia por SOX9, que actúa mediante la secuencia HMG, mientras que su expresión se estimula por la unión de SF-1 a su promotor e interactuando después con SOX9, *WT1* y *GATA4*. La AMH se une a dos receptores distintos serina/treonina, cada uno de los cuales tiene un único dominio transmembrana. El receptor activado tipo 1 transmite la señal a través de mediadores intracelulares de la familia SMAD.

El gen del receptor de AMH (en el cromosoma 12) se expresa en las células de Sertoli. En las mujeres se expresa en las células del conducto mülleriano fetal y en las células de la granulosa fetales y posnatales. Durante la diferenciación sexual en los varones, la AMH produce la involución de los conductos müllerianos (paramesonéfricos), que son los precursores embrionarios del cérvix y el útero. Trabaja junto con SF-1 para producir la involución de las trompas de Falopio.

La AMH se secreta en los varones en las células de Sertoli durante la vida fetal y posnatal. En las niñas se secreta en las células de la granulosa desde la semana 36 de la gestación hasta la menopausia, pero en niveles más bajos. La concentración plasmática más alta de AMH se produce en los varones al nacimiento, mientras que en las niñas se produce en la pubertad. Después de la pubertad ambos sexos presentan concentraciones plasmáticas similares de AMH. Su función en la vida posnatal aún no está bien caracterizada.

La **inhibina** es otra hormona glucoproteica secretada por las células de Sertoli de los testículos y las células de la granulosa y la teca en el ovario. La inhibina A consta de una subunidad α disulfuro ligada a una subunidad β -A, mientras que la inhibina B consta de la misma subunidad α ligada a una subunidad β -B. Las activinas son dímeros de las subunidades B, bien homodímeros (BA/BA, BB/BB) o heterodímeros (BA/BB). Las inhibinas inhiben de forma selectiva la secreción hipofisaria de FSH, mientras que las activinas la estimulan. Se ha demostrado mediante inmunooanálisis específicos para las inhibinas A o B que la inhibina A está ausente en los varones y presente en las mujeres sobre todo en la fase lútea. La inhibina B es la forma principal de inhibina en los varones y en las mujeres durante la fase folicular. La inhibina B puede utilizarse como marcador de la función de las células de Sertoli en los varones. La FSH estimula la secreción de inhibina B en ambos性, pero solo en los varones existen también pruebas de una regulación independiente de gonadotropinas. Los niveles de inhibina B podrían aportar información útil en niños con varias formas de alteraciones gonadales y puberales. En los varones con retraso puberal, la inhibina B puede ser una prueba de cribado útil para diferenciar entre un retraso constitucional de la pubertad y el hipogonadismo hipogonadotrópico. En el hipogonadismo hipogonadotrópico, el nivel de inhibina B en plasma es muy bajo o indetectable.

Al igual que la inhibina y la activina, la folistatina (una proteína glucosilada de cadena única) se produce en las gónadas y otros tejidos como el hipotálamo, el riñón, la glándula suprarrenal y la placenta. La folistatina inhibe la secreción de FSH principalmente mediante la unión a activinas, por lo que bloquea los efectos de las activinas tanto en el ovario como en la hipófisis.

Muchos péptidos adicionales actúan como mediadores del desarrollo y la función de los testículos: neurohormonas como la hormona liberadora de hormona del crecimiento, la hormona liberadora de gonadotropinas, la hormona liberadora de corticotropina, la oxitocina, la arginina vasopresina, la somatostatina, la sustancia P y el neuropéptido Y; factores de crecimiento como los factores de crecimiento similares a la insulina y sus proteínas transportadoras, el TGF- β y los factores de crecimiento de fibroblastos, derivado de plaquetas y nerviosos; péptidos vasoactivos y citocinas

derivadas del sistema inmunitario, como el factor de necrosis tumoral y las interleucinas 1, 2, 4 y 6.

Los patrones clínicos de los cambios puberales varían ampliamente (v. caps. 26 y 577 sobre la maduración puberal). En el 95% de los varones, el aumento de los genitales comienza entre los 9,5 y los 13,5 años, y alcanza la madurez a los 13-17 años. En una minoría de niños sanos, la pubertad comienza después de los 15 años. En algunos niños, el desarrollo puberal se completa en menos de 2 años, pero en otros puede durar más de 4,5 años. El desarrollo puberal y el estirón puberal se producen en los niños aproximadamente 2 años más tarde que en las niñas.

La edad promedio de producción de semen (espermarquia) es 14 años. Este hecho se produce en la mitad de la pubertad a juzgar por el vello púbico, el tamaño testicular, el estirón puberal y los niveles de testosterona. En el momento de la espermarquia, los niveles nocturnos de FSH son similares a los del varón adulto; la primera eyaculación consciente se produce aproximadamente en el mismo momento.

FUNCIÓN DE LOS OVARIOS

En los fetos femeninos normales, la gónada indiferenciada puede identificarse histológicamente como un ovario en la semana 10-11 de gestación, tras la regulación al alza de *R-spondin1*. Los ovocitos están presentes desde el 4.^o mes de gestación y alcanzan un máximo de 7 millones a los 5 meses de gestación. Para su mantenimiento normal, los ovocitos necesitan que las células de la granulosa formen los folículos primordiales. Durante el desarrollo folicular existen receptores funcionales de FSH (pero no de LH) en los ovocitos de los folículos primarios. Para el mantenimiento de los ovocitos son necesarios dos cromosomas X normales. A diferencia de las células somáticas, donde solo un cromosoma X es activo, en las células germinales ambos se encuentran activos. Al nacimiento, los ovarios contienen aproximadamente 1 millón de folículos activos, que disminuyen hasta 0,5 millones en la menarquía. Desde entonces, disminuyen a un ritmo de 1.000/mes, e incluso más rápido a partir de los 35 años.

Las hormonas del ovario fetal provienen en su mayoría de la unidad fetoplacentaria. Como en los varones, la secreción máxima de gonadotropinas se produce en la vida fetal y después de nuevo a los 2-3 meses de vida, con niveles mínimos a los 6 años de edad. A diferencia de los varones, el pico de FSH predomina sobre el de LH. El pico de FSH tiene un máximo aproximadamente a los 3-6 meses y disminuye a los 12 meses, pero permanece detectable durante 24 meses. Bajo la influencia de la LH, se produce un pico de estradiol a los 2-6 meses. La respuesta de la inhibina B es variable, con un máximo entre los 2 y los 12 meses, y manteniéndose por encima de niveles prepúberales hasta los 24 meses. Tanto en la lactancia como en la infancia, los niveles de gonadotropinas son más elevados en las niñas que en los niños.

Los estrógenos más importantes producidos por el ovario son el 17 β -estradiol (E_2) y la estrona (E_1); el estriol es un producto metabólico de estos dos, y los tres estrógenos pueden encontrarse en la orina de mujeres maduras. Los estrógenos también derivan de los andrógenos producidos por la glándula suprarrenal y por las gónadas tanto femenina como masculina (v. fig. 600.1). Esta conversión explica por qué en ciertos tipos de trastornos de la diferenciación sexual masculina se produce feminización en la pubertad. En el déficit de 17-cetosteroide reductasa, por ejemplo, el bloqueo enzimático produce un aumento muy importante de la secreción de androstendiona, la cual se convierte en los tejidos periféricos en estradiol y en estrona. Estos estrógenos, sumados a los que directamente son secretados por el testículo, producen ginecomastia. El estradiol producido a partir de la testosterona en el síndrome de resistencia completa a los andrógenos produce feminización completa en estos individuos XY.

Los estrógenos regulan muchas actividades funcionalmente diferentes en múltiples tejidos. Existen al menos dos receptores de estrógenos distintos con diferentes patrones de expresión. El ovario también produce progesterona, el principal esteroide progestacional; la corteza suprarrenal y el testículo también sintetizan progesterona como precursor de otras hormonas suprarrenales y testiculares.

En el ovario se han identificado muchas otras hormonas con efectos autocrinos, paracrinos e intracrinos. Entre ellas se incluyen las inhibinas, las activinas, la relaxina, los factores de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), TGF- α y TGF- β , y las citocinas.

Los niveles plasmáticos de estradiol aumentan lentamente, pero de forma mantenida según avanza la maduración sexual, y se correlacionan bien con la evaluación clínica del desarrollo puberal, la edad ósea y los niveles crecientes de FSH. Los niveles de LH no aumentan hasta que los caracteres sexuales secundarios están bien desarrollados. Los estrógenos, como los andrógenos,

inhiben la secreción de LH y de FSH (retroalimentación negativa). En las mujeres, los estrógenos también provocan el aumento de la secreción de LH que se produce en la mitad del ciclo menstrual y estimula la ovulación. La adquisición de la capacidad para esta retroalimentación positiva es otro hito en la maduración de la pubertad.

La edad promedio de la menarquía en las niñas norteamericanas aproximadamente es de 12,5-13 años, pero el intervalo de lo «normal» es amplio, de manera que un 1-2% de las niñas «normales» no ha tenido la menstruación a los 16 años. La edad del comienzo de los signos de pubertad varía: los estudios recientes sugieren edades más tempranas de lo que antes se creía, especialmente en la población afroamericana de Estados Unidos (v. cap. 577). La menarquía suele correlacionarse estrechamente con la edad ósea. La maduración y el cierre de las epífisis son al menos parcialmente dependientes de estrógenos, como se ha demostrado en un varón de 28 años con masculinización normal y crecimiento continuo por un cierre incompleto de las epífisis, en el que se demostró una resistencia completa a los estrógenos debida a un defecto en el receptor de estrógenos.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Las pruebas sensibles y específicas que permiten medir las hormonas hipofisarias y gonadales en pequeñas cantidades de sangre han contribuido al rápido avance en la comprensión de las interacciones hipotálamo-hipofiso-gonadales normales y anormales. En lactantes varones, las determinaciones de LH, FSH y testosterona pueden detectar los defectos hipofisarios y testiculares. La integridad de las células de Leydig en la infancia puede ser determinada mediante la respuesta de la testosterona tras la administración de gonadotropina coriônica humana. Un protocolo es administrar 5.000 UI i.m. diarias durante 3 días, aunque existen otros protocolos. La integridad y la madurez del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal en ambos sexos pueden ser evaluadas mediante determinaciones seriadas de los niveles de esteroides sexuales, LH y FSH después de la administración subcutánea del análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas leuprolide. Se ha demostrado que una determinación ultrasensible de LH diferencia a los niños varones con una pubertad retrasada de aquellos con un hipogonadismo hipogonadotropo completo, pero no parcial.

Se ha establecido un intervalo normal de niveles de inhibina B en lactantes varones. La inhibina B puede ser un marcador de espermatogénesis y también de tumores, como los de células de la granulosa. Las inhibinas pueden estar implicadas en la supresión tumoral. Las determinaciones de receptores de estrógenos pueden ser clínicamente útiles en el tratamiento de varias neoplasias ováricas. Las determinaciones de AMH son útiles en la evaluación de los niños con gónadas no palpables y trastornos del desarrollo sexual.

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS ESTEROIDES SEXUALES

Los efectos estrogénicos de los hidrocarburos aromáticos polihalogenados pueden ser en parte debidos a la inhibición de la sulfatación del estradiol por la estrógeno sulfotransferasa, una importante vía de inactivación de estradiol. Los estrógenos naturales administrados por vía oral son rápidamente destruidos por las enzimas gastrointestinales y hepáticas; por ello suelen administrarse en forma de ésteres o conjugados. Las preparaciones orales más utilizadas son los estrógenos conjugados equinos y el etinil estradiol. También se utilizan ampliamente los parches cutáneos con estrógenos para la absorción transdérmica. Gracias a una mejor comprensión de las interacciones entre los estrógenos y sus receptores, se ha sintetizado una nueva clase de compuestos llamados *moduladores selectivos de los receptores de estrógenos*. Por ejemplo, el raloxifeno, un derivado no esteroideo del benzotifeno, actúa como un agonista estrogénico en el hueso y en el hígado, y como un antagonista en la mama y en el útero.

Los andrógenos, como la testosterona, pueden administrarse generalmente por vía intramuscular como ésteres de acción prolongada (más frecuentemente enantato o cipionato) debido a su potencia y a su estabilidad en la respuesta. Los parches transdérmicos de testosterona y los geles aplicados sobre la piel se han utilizado hasta el momento principalmente en los adultos con hipogonadismo debido a la dificultad para titular la dosis necesaria durante la infancia y la adolescencia. Las preparaciones orales, como la metiltestosterona o la fluoximesterona, no producen una respuesta androgénica tan potente, y pueden ser hepatotóxicas. El undecenoato de testosterona, otra preparación oral, se emplea en Europa, pero no en Estados Unidos. Se ha publicado que se están desarrollando preparaciones de testosterona sublinguales (microesferas o gránulos) y bucales (de absorción a través de la mucosa oral).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 601

Hipofunción testicular

Omar Ali y Patricia A. Donohoue

La hipofunción de los testículos durante la vida fetal puede ser un componente de algunos tipos de **trastornos del desarrollo sexual** (v. cap. 606.2) y pueden causar grados variables de genitales ambiguos. Tras el nacimiento, los recién nacidos presentan una «minipubertad» con niveles relativamente elevados de gonadotropinas y esteroides sexuales, pero este fenómeno es transitorio y su ausencia no conlleva ningún hallazgo clínico evidente. Debido a que los niños prepúberales normalmente no producen cantidades significativas de testosterona y todavía no producen esperma, no hay efectos perceptibles de la hipofunción testicular en este grupo de edad. La hipofunción testicular desde la pubertad en adelante puede producir un déficit de testosterona, infertilidad o ambos. Esta hipofunción puede ser primaria testicular (**hipogonadismo primario**) o secundaria a un déficit de hormonas gonadotrópicas hipofisarias (**hipogonadismo secundario**). Ambos tipos pueden deberse a defectos genéticos heredados o a causas adquiridas, y en algunos casos la etiología puede ser incierta, aunque el nivel de la lesión (primaria o secundaria) suele estar bien definido; los pacientes con hipogonadismo primario tienen niveles elevados de gonadotropinas (hipergonadotropo); los que tienen hipogonadismo secundario presentan niveles inapropiadamente bajos o ausencia de estas hormonas (hipogonadotropo). La **tabla 601.1** detalla la clasificación etiológica del hipogonadismo masculino (v. también **fig. 578.6**).

601.1 Hipogonadismo hipergonadotropo masculino (hipogonadismo primario)

Omar Ali y Patricia A. Donohoue

ETIOLOGÍA

Es esencial que exista cierto grado de función testicular para el desarrollo fenotípico de los recién nacidos varones. Cuando existe función testicular, la diferenciación sexual normalmente está completa hacia la semana 14 de vida intrauterina. Puede producirse un hipogonadismo después de que se hayan desarrollado genitales con fenotipo masculino por varias razones: anomalías genéticas o cromosómicas pueden producir una hipofunción testicular que no se hace aparente hasta la pubertad, cuando estos niños presentan un desarrollo puberal incompleto o ausente. En otros casos, los testículos normalmente desarrollados sufren daños debido a infartos, traumatismos, radiación, quimioterapia, infecciones, infiltración u otras causas posteriores a la diferenciación sexual. En algunos casos, defectos genéticos predisponen a una atrofia o una anomalía en el descenso testicular, una torsión o un infarto, o llevan a un daño testicular progresivo y a atrofia después de un período de desarrollo normal. Si el compromiso testicular es global, es probable que se afecten tanto la secreción de testosterona como la fertilidad (producción de espermatozoides). Incluso cuando el defecto primario es en la producción de testosterona, los niveles intratesticulares bajos de testosterona con frecuencia producen infertilidad. Lo contrario no se cumple necesariamente. Los defectos en la producción de espermatozoides y en su almacenamiento y tránsito pueden no estar asociados con niveles bajos de testosterona; se puede ver, por tanto, infertilidad en pacientes con niveles normales de testosterona, libido normal y caracteres sexuales secundarios normales.

En un porcentaje significativo de pacientes con aberraciones cromosómicas como el **síndrome de Klinefelter**, los **varones con más de 1 cromosoma X** y los **varones XX** se produce un hipogonadismo de diferente grado. Estas anomalías cromosómicas se asocian con otros hallazgos característicos. El síndrome de Noonan se asocia con criptorquidia e infertilidad, aunque otras características (no gonadales) pueden dominar el cuadro clínico.

Anorquía congénita o síndrome de regresión testicular

Los niños varones cuyos genitales externos se han desarrollado con normalidad (o prácticamente normal) y los derivados de los conductos müllerianos o paramesonéfricos (útero, trompas de Falopio) están ausentes han tenido

Tabla 601.1**Clasificación etiológica del hipogonadismo masculino****HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPO (HIPOGONADISMO PRIMARIO; TESTÍCULOS)****Congénitos**

Resistencia a hormona estimuladora de folículos (FSH) y a hormona luteinizante (LH)
 Mutaciones en las vías de síntesis de los esteroides
 Disgenesia gonadal
 Síndrome de Klinefelter (47,XXY)
 Síndrome de Noonan (mutación del gen PTPN-11 en muchos casos)
 Fibrosis quística (infertilidad)

Adquiridos

Criptorquidia (algunos casos)
 Testículos evanescentes
 Quimioterapia
 Radiación
 Infección (p. ej., parotiditis)
 Infarto (torsión testicular)
 Traumatismos

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO (HIPOGONADISMO SECUNDARIO; HIPOTALÁMICO-HIPOFISARIO)**Congénitos**

Defectos genéticos que causan síndrome de Kallmann y/o hipogonadismo hipogonadotropo (HH) normósrmico
 Otros defectos genéticos asociados a HH: gen de la leptina, receptor de la leptina, DAX1 (hipoplasia suprarrenal dosage sensitive/sex-reversal en el cromosoma X), SF-1 (factor esteroidogénico 1)
 Síndromes heredados: Prader-Willi, Bardet-Biedl, Laurence-Moon-Biedl, Alström
 HH aislado a nivel hipofisario (receptor de la hormona liberadora de gonadotropinas, subunidad β de FSH y LH)
 Déficit de múltiples hormonas hipofisarias: displasia septoóptica (HESX-1 en algunos casos) y otros trastornos de la organogénesis hipofisaria (p. ej., PROP1, LHX3, LHX4, SOX-3)

Idiopáticos

Adquiridos
 Anorexia nerviosa
 Fármacos
 Malnutrición
 Enfermedades crónicas, especialmente la enfermedad de Crohn
 Hipер prolactinemia
 Tumores hipofisarios
 Infarto hipofisario
 Trastornos infiltrativos (p. ej., histiocitosis, sarcoidosis)
 Hemosiderosis y hemocromatosis
 Radiación

de testosterona (<10 ng/dl) y niveles muy elevados de hormona luteinizante (LH) y de hormona foliculoestimulante (FSH); a partir de ahí, los niveles de gonadotropinas tienden a disminuir incluso en niños sin gónadas y alcanzan de nuevo niveles muy altos según se acercan los años puberales. La estimulación con gonadotropina coriónica humana (hCG) no es capaz de producir un aumento de los niveles de testosterona. Los *niveles plasmáticos de hormona antimülleriana (AMH) son bajos o indetectables*. En todos los pacientes con testículos indetectables se deberían realizar pruebas para medir la AMH y pruebas de estimulación con hCG. Si los resultados indican que no existe tejido testicular (ausencia de AMH y falta de elevación de testosterona tras la estimulación con hCG), se puede confirmar el diagnóstico de síndrome de regresión testicular. Si se demuestra la existencia de secreción de testosterona, está indicado realizar pruebas de imagen mediante resonancia magnética (RM) abdominal y/o exploración quirúrgica. En muchos casos de síndrome de regresión testicular puede encontrarse un pequeño nódulo fibrótico al final del cordón espermático. El tratamiento del hipogonadismo masculino (primario o secundario) se expone en el capítulo 601.2. No existe la posibilidad de una fertilidad normal en estos pacientes.

Hipogonadismo inducido por quimioterapia y radioterapia

El daño testicular es una consecuencia frecuente de la **quimioterapia** y la **radioterapia** usadas para el tratamiento del cáncer. La frecuencia y la extensión de la lesión dependen del fármaco empleado, la dosis total, la duración del tratamiento y el intervalo de observación tras la terapia. Otra variable importante es la edad en el momento del tratamiento; las células germinales son menos vulnerables en los niños prepúberes que en los púberes y pospúberes. La **quimioterapia** es más lesiva si se emplea más de un fármaco. Aunque muchos fármacos quimioterápicos producen azoospermia e infertilidad, el daño de las células de Leydig (que produce niveles bajos de testosterona) es menos frecuente. En muchos casos el daño es transitorio y el número de espermatozoides se recupera después de 12-24 meses. Se ha sugerido que los testículos prepúberes son menos propensos a dañarse que los testículos puberales, pero no hay pruebas concluyentes. El uso de agentes alquilantes, como la ciclofosfamida, en los niños prepúberes podría no afectar al desarrollo puberal, incluso aunque pueda haber signos de lesión de las células germinales en la biopsia. El cisplatino provoca azoospermia u oligospermia transitorias a dosis bajas, mientras que las dosis altas (400-600 mg/m³) pueden producir infertilidad permanente. La interleucina 2 puede deprimir la función de las células de Leydig, mientras que el interferón α no parece que afecte a la función gonadal. Tanto la quimioterapia como la radioterapia se asocian con un porcentaje aumentado de gametos anómalos, pero los datos respecto al resultado de los embarazos posteriores a estos tratamientos *no* han mostrado ningún incremento de defectos genéticos en el nacimiento, posiblemente debido a un sesgo de selección contra los espermatozoides anormales.

La **lesión por radioterapia** es dependiente de la dosis. Puede presentarse oligospermia temporal con dosis tan bajas como 0,1 Gy, con azoospermia permanente a partir de dosis de 2 Gy. Puede observarse una recuperación de la espermatogénesis hasta 5 años (o más) después de la irradiación, siendo las dosis más altas las que llevan a recuperaciones más lentas. Las células de Leydig son más resistentes a la radioterapia. Una lesión moderada, determinada por unos niveles elevados de LH, puede observarse con hasta 6 Gy; las dosis mayores de 30 Gy causan hipogonadismo en la mayoría de los pacientes. Siempre que sea posible, los testículos se deben proteger de la irradiación. La función testicular ha de ser evaluada cuidadosamente en los adolescentes tras el tratamiento múltiple del cáncer en la infancia. Pueden estar indicados el tratamiento sustitutivo con testosterona y el consejo en relación con la fertilidad. Una opción para los varones pospuberales es el almacenamiento de semen antes del tratamiento con quimioterapia o radioterapia. Incluso en aquellos casos en los que el número de espermatozoides es anormal, es posible la recuperación, aunque las posibilidades disminuyen según se incrementa la dosis de radiación. Si los recuentos de espermatozoides permanecen bajos, la fertilidad es todavía posible en algunos casos con la extracción testicular de espermatozoides y la inyección intracitoplasmática.

Síndrome de solo células de Sertoli

Los pacientes que presentan el síndrome de solo células de Sertoli, extremadamente raro (aplasia de las células germinales o **síndrome de Del Castillo**) tienen testículos pequeños y azoospermia. Estos pacientes no tienen células germinales en los testículos, pero en general su producción de testosterona es normal y debutan en la vida adulta al consultar por infertilidad. Típicamente los pacientes presentan testículos pequeños y niveles de FSH elevados con LH y testosterona normales. Puede haber ginecomastia por estimulación de la actividad aromatasa por la FSH. Los niveles de inhibina B pueden estar

disminuidos en comparación con los individuos con espermatogénesis normal. La mayoría de los casos son esporádicos e idiopáticos, pero en algunos casos pueden encontrarse delecciones que afectan a la región del factor de azoospermia (AZF) del cromosoma Y (Yq11).

Otras causas de hipofunción testicular

Puede producirse una atrofia testicular después de un daño en el aporte vascular, como resultado de la manipulación de los testículos durante procedimientos quirúrgicos para la corrección de la criptorquidia o como resultado de una torsión bilateral de los testículos. La **criptorquidia** es un alteración frecuente (afecta al 3% de los varones al nacer, disminuyendo al 1% a los 6 meses) y las recomendaciones actuales insisten en la importancia de tratarla antes de los 12 meses (o incluso antes) para mejorar la futura fertilidad. Pero está claro que un pequeño porcentaje de los casos presentarán problemas de fertilidad incluso tras un tratamiento quirúrgico exitoso completado durante el primer año de vida. Estos casos pueden deberse a lesión intrauterina, lesión quirúrgica o defectos genéticos del desarrollo testicular y, por tanto, se incluyen entre las causas de hipofunción testicular.

La **orquitis aguda** es frecuente en los varones púberes o adultos con parotiditis y puede causar subfertilidad en el 13% de los casos, aunque la infertilidad es infrecuente. Generalmente la secreción de testosterona permanece normal. La incidencia de orquitis por parotiditis en varones pospuberales ha aumentado en algunas zonas como consecuencia de la disminución de la vacunación de sarampión, rubéola y parotiditis. La poliendocrinopatía autoinmune puede estar asociada con un hipogonadismo primario (asociado con anticuerpos anti-P450scc), pero parece que es más frecuente en mujeres.

Síndrome de disgenesia testicular

La incidencia de tumores testiculares se ha incrementado en muchas sociedades desarrolladas, mientras que la incidencia de criptorquidia, hipospadias, recuentos bajos de espermatozoides y anomalías espermáticas también parece haber aumentado en algunos, pero no en todos, los estudios. Se ha propuesto que todas estas tendencias están ligadas a una disgenesia testicular prenatal. La hipótesis es que durante la vida intrauterina se desarrolla cierto grado de disgenesia testicular debido a factores tanto genéticos como ambientales y esto se asocia con un riesgo aumentado de criptorquidia, hipospadias, hipofertilidad y cáncer testicular. Las influencias ambientales que han sido implicadas en este síndrome incluyen productos químicos ambientales que actúan como disruptores endocrinos, como el bisfenol A y los ftalatos (componentes de muchos tipos de plásticos), varios pesticidas, los fitoestrógenos y los micoestrógenos, y otros productos químicos. El hecho de que estas lesiones puedan ser reproducidas en algunos modelos animales expuestos a productos químicos ambientales ha llevado a esforzarse en retirar estos productos químicos de los productos utilizados por los lactantes y las madres embarazadas y, en general, del ambiente. No obstante, las pruebas son solo sugerentes y no son concluyentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El hipogonadismo primario puede sospecharse en el nacimiento si los testículos y el pene son demasiado pequeños. Se dispone de datos de normalidad de distintas poblaciones. El trastorno con frecuencia no se detecta hasta la pubertad, cuando no se desarrollan los caracteres sexuales secundarios. El vello facial, púbico y axilar es escaso o inexistente; tampoco existe acné ni regresión del pelo de la cabeza, y la voz permanece aguda. El pene y el escroto siguen siendo infantiles y pueden permanecer casi ocultos por la grasa pélvica; los testículos son pequeños o no palpables. La grasa se acumula en la región de las caderas y las nalgas, y a veces en las mamas y el abdomen. Las epífisis se cierran más tarde de lo normal; por ello, las extremidades son largas. La envergadura puede ser varios centímetros mayor que la talla, y la distancia desde la sínfisis del pubis hasta la planta de los pies (segmento inferior) es mucho mayor que desde la sínfisis hasta el vértex (segmento superior). Las proporciones corporales se describen como **eunucoídes**. La relación entre el segmento superior y el inferior es considerablemente menor que 0,9. Muchos individuos con grados más leves de hipogonadismo solo pueden detectarse mediante estudios apropiados del eje hipofisogonadal. Los pediatras deben realizar una exploración testicular sistemática; los volúmenes testiculares, determinados mediante la comparación con orquídómetros estándares o midiendo sus dimensiones lineales, han de quedar registrados.

DIAGNÓSTICO

Los niveles plasmáticos de FSH y, en menor grado, de LH están elevados por encima de los valores normales específicos para la edad en la infancia precoz (cuando se produce normalmente la minipubertad y las gonadotropinas están normalmente desinhibidas). Esto se sigue por un periodo en el que

incluso los niños sin gónadas no exhiben una elevación significativa de las gonadotropinas, lo que indica que a estas edades las gonadotropinas están inhibidas por un mecanismo independiente de la retroalimentación negativa que ejercen las hormonas gonadales. Al final de la mitad de la infancia y varios años antes de establecerse la pubertad, se libera esta inhibición y los niveles de gonadotropinas se elevan de nuevo en los individuos con hipogonadismo primario por encima de los controles normales de la misma edad. Estos niveles elevados indican que incluso en el niño prepúber existe una relación de retroalimentación activa hipotálamo-gonadal. Después de los 11 años, los niveles de FSH y de LH aumentan significativamente, alcanzando valores propios de los castrados. Las determinaciones aleatorias de los niveles plasmáticos de testosterona en los niños prepúberes no son útiles porque normalmente están bajos en los niños sanos de esta edad y aumentan durante la pubertad hasta alcanzar niveles adultos. Durante la pubertad, estos niveles, medidos en una muestra de primera hora de la mañana, se correlacionan mejor con el tamaño testicular, el estadio de madurez sexual y la edad ósea que con la edad cronológica. En los pacientes con hipogonadismo primario, los niveles de testosterona permanecen bajos en todas las edades. Tras la administración de hCG no se produce ninguna elevación de testosterona, o esta es muy leve, a diferencia de los varones sanos, en los que la hCG produce un aumento significativo de la testosterona plasmática en cualquier estadio del desarrollo.

La AMH es secretada por las células de Sertoli y su secreción se inhibe por la testosterona. Como resultado, los niveles de AMH están elevados en los niños prepúberes y suprimidos al comienzo de la pubertad. Los niños con hipogonadismo primario continúan teniendo niveles elevados de AMH en la pubertad. La detección de AMH puede ser usada en los años prepúberes como un marcador de presencia de tejido testicular (p. ej., en pacientes con criptorquidia bilateral). La inhibina B también es secretada por las células de Sertoli, está presente durante toda la infancia y aumenta al inicio de la pubertad (más en niños que en niñas). Puede ser usada como otro marcador de presencia de tejido testicular en la criptorquidia bilateral y como un marcador de espermatogénesis (p. ej., en la pubertad retrasada, los supervivientes de un cáncer y pacientes con síndrome de Noonan). Las radiografías para determinar la edad ósea son útiles para documentar el retraso de esta en pacientes con retraso constitucional del desarrollo, así como hipogonadismo primario.

SÍNDROME DE NOONAN

Etiología

El término **síndrome de Noonan (SN)** se ha aplicado a los individuos de ambos性s con cariotipos normales que tienen ciertas características fenotípicas que se producen también en las mujeres con síndrome de Turner (aunque las causas genéticas son completamente diferentes) (v. cap. 98.4). El síndrome de Noonan se produce en 1:1.000-2.500 nacidos vivos. Aproximadamente el 20% de los casos son familiares y presentan una herencia autosómica dominante. Los varones y las mujeres se ven afectados de igual forma. Varias mutaciones en la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) del sistema renina-angiotensina (SRA) pueden causar un síndrome de Noonan y otros trastornos relacionados. Dichas mutaciones se detectan en la actualidad en el 70% de los casos de síndrome de Noonan. En aproximadamente la mitad de los casos existen mutaciones de aminoácido en *PTPN11*, un gen del cromosoma 12q24.1 que codifica la proteína no receptora tirosina fosfatasa SHP-2. También se encuentran mutaciones en otros genes de esta vía, incluidos *SHOC2*, *CBL*, *SOS1*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* y *RAFI*, así como duplicaciones en la región 12q24. Por ello las características fenotípicas del síndrome de Noonan se solapan con otros síndromes que implican la vía de RAS-MAPK, como el síndrome de Leopard, el síndrome de Costello y el síndrome cardiofaciocutáneo.

Manifestaciones clínicas

Las anomalías más frecuentes son la talla baja, el *pterigium colli*, el *pectus carinatum* o *pectus excavatum*, el cíbito valgo, la cardiopatía congénita derecha y la cara típica. Son frecuentes el hipertelorismo, el epicanto, la inclinación hacia abajo de las hendiduras palpebrales, la ptosis, la micrognatia y las alteraciones auriculares. Otras alteraciones como la clinodactilia, las hernias y las anomalías vertebrales se presentan con menos frecuencia. El CI medio de los niños en edad escolar con síndrome de Noonan es menor de lo normal, 86, con un rango de 53 a 127. El CI verbal tiende a ser mejor que el CI de rendimiento. Es habitual la hipoacusia neurosensorial para frecuencias altas. Los defectos cardíacos más frecuentes son la estenosis valvular pulmonar, la miocardiopatía hipertrófica o la comunicación interauricular. Puede presentarse hepatoesplenomegalia y varias enfermedades hematológicas, incluidos el descenso de los factores XI y XII de la coagulación, la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mielomonocítica crónica. Las características

similares al síndrome de Noonan pueden ser consecuencia de una variación fenotípica de la mutación del gen *NF1* (neurofibromatosis), posiblemente debido a que en ambas enfermedades está implicada la vía de RAS-MAPK. Los varones con frecuencia presentan criptorquidia y testículos pequeños. La secreción de testosterona puede estar por debajo de lo normal, pero la espermatogénesis puede estar afectada incluso en aquellos con testosterona normal (y caracteres sexuales secundarios normales). En estos pacientes la inhibina B plasmática es un marcador útil de la función de las células de Sertoli. La pubertad se retrasa y la talla adulta se alcanza hacia el final de la segunda década; habitualmente se encuentra en el límite inferior de la población normal. El diagnóstico prenatal debe sospecharse en los fetos con cariotipo normal, edema o anasarca y longitud femoral corta.

Tratamiento

La hormona del crecimiento humana mejora la velocidad de crecimiento en muchos pacientes con síndrome de Noonan, de forma comparable a lo observado en pacientes con síndrome de Turner, y los estudios muestran un aumento medio del punto de desviación estándar de la talla que varía entre 1,3 y 1,7, lo cual corresponde a 9,5-13 cm en niños y 9,0-9,8 cm en niñas. Muchos pacientes con síndrome de Noonan alcanzan una talla normal sin tratamiento de hormona del crecimiento, pero este se recomienda en aquellos con una talla inferior al 3.^{er} percentil. La dosis recomendada es hasta 66 µg/kg/día de hormona recombinante del crecimiento. Los pacientes con síndrome de Noonan y mutaciones demostradas de *PTNP11* presentan un crecimiento peor y una menor respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento que los que no tienen estas mutaciones. Tienen niveles más bajos de factor de crecimiento similar a insulina-1 y niveles más altos de hormona del crecimiento, lo que sugiere una resistencia parcial a la hormona del crecimiento debida a defectos en la señalización posreceptor. El tratamiento del hipogonadismo masculino se expone en el capítulo 601.2.

SÍNDROME DE KLINEFELTER

Véase también el capítulo 98.

Etiología

El síndrome de Klinefelter es la aneuploidía cromosómica sexual más frecuente en los varones, con una incidencia del 0,1-0,2% en la población general (1/500-1/1.000) y que aumenta hasta el 4% entre los varones infértiles y el 10-11% en aquellos con oligospermia o azoospermia. Aproximadamente el 80% de ellos tiene una dotación cromosómica 47,XXY, mientras que en el 20% restante se encuentran mosaicos o grados mayores de poli-X. Incluso con tantos cromosomas X como 4, el cromosoma Y determina el fenotipo masculino. La aberración cromosómica se debe en la mayoría de los casos a la no disyunción meiótica de un cromosoma X durante la gametogénesis de los progenitores; el cromosoma X extra es de origen materno en un 54%, y paterno en un 46% de los pacientes. Un estudio nacional realizado en Dinamarca reveló una prevalencia prenatal de 213 por 100.000 fetos varones, pero en los varones adultos la prevalencia era solamente de 40/100.000, lo que sugiere que solo se realizó el diagnóstico en 1 de cada 4 varones adultos con síndrome de Klinefelter. La incidencia aumenta con la edad materna y posiblemente también con la edad paterna.

Manifestaciones clínicas

En los pacientes que no tienen un diagnóstico prenatal, el diagnóstico pocas veces se realiza antes de la pubertad debido a la escasez o la sutilidad de las manifestaciones clínicas en la infancia. Los trastornos del comportamiento o psiquiátricos pueden aparecer mucho antes que los defectos del desarrollo sexual. Estos niños tienden a tener problemas de aprendizaje y defectos en la «función ejecutiva» (formación de conceptos, resolución de problemas, intercambio de tareas y planificación), y este trastorno debe ser considerado en niños con problemas psicosociales, de aprendizaje o de adaptación escolar. Los niños afectados pueden ser nerviosos, inmaduros o excesivamente tímidos y tienden a tener dificultades en las relaciones sociales a lo largo de la vida. En un estudio prospectivo, un grupo de niños con cariotipo 47,XXY identificados en el nacimiento mostró desviaciones relativamente leves respecto de lo normal durante los 5 primeros años de vida. Ninguno tenía discapacidades físicas, intelectuales o emocionales significativas; algunos eran inactivos, con una función motora escasamente organizada y un retraso leve de la adquisición del lenguaje. Los problemas con frecuencia se evidenciaron después del inicio del período escolar. Las puntuaciones en el CI pueden ser normales, con un CI verbal algo disminuido. Los defectos cognitivos verbales y el bajo rendimiento en la lectura, la ortografía y las matemáticas son frecuentes. En la etapa tardía de la adolescencia, muchos niños con síndrome de Klinefelter tienen dificultades generalizadas en el aprendizaje, la mayoría

de las cuales son de tipo lingüístico. A pesar de estas dificultades, la mayoría completa la educación secundaria.

Los pacientes tienden a ser altos, delgados y específicamente a tener piernas largas (desproporcionadas con respecto a los brazos, y más largas que en otras causas de hipogonadismo), pero la complejión corporal puede variar mucho. Los testículos tienden a ser pequeños para la edad, aunque este signo puede que solo sea evidente tras la pubertad, cuando no se produce el crecimiento testicular normal. El pene tiende a ser más pequeño que la media y la criptorquidia es más frecuente que en la población general. La densidad mineral ósea puede ser baja en los adultos con síndrome de Klinefelter y esto se correlaciona con niveles más bajos de testosterona.

El desarrollo puberal puede estar retrasado, aunque algunos niños experimentan una virilización aparentemente normal o casi normal. A pesar de los niveles normales de testosterona, las concentraciones plasmáticas de LH y FSH, y sus respuestas a la estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) están elevadas a partir de los 13 años aproximadamente. Cerca del 80% de los adultos tiene **ginecomastia**; su vello facial es más escaso, hasta el punto de que la mayoría no requiere afeitarse diariamente. Las lesiones testiculares más frecuentes son la parada espermatogénica y el predominio de las células de Sertoli. El semen tiene una alta incidencia de aneuploidías cromosómicas sexuales. Generalmente existe azoospermia e infertilidad, aunque se conocen casos aislados de fertilidad. Actualmente es claro que el número de células germinales y el recuento de espermatozoides son mayores al inicio de la pubertad y disminuyen con la edad. Con la extracción de semen testicular seguida de su inyección intracitoplasmática puede lograrse el nacimiento de niños sanos, con tasas de éxito menores según se incrementa la edad. En los pacientes con Klinefelter no mosaicos, la mayoría de los espermatozoides testiculares (94%) presenta un patrón normal de segregación de los cromosomas sexuales, lo que indica que los puntos de control de la meiosis son capaces de eliminar la mayoría de las células aneuploidías. Se han detectado anticuerpos antiesterozoides en el 25% de las muestras estudiadas.

Existe un incremento de la incidencia de adiposidad central, síndrome metabólico, enfermedad pulmonar, varices venosas y cáncer de mama en la edad adulta. En un grupo no seleccionado de 93 varones con **cáncer de mama**, el 7,5% tenía síndrome de Klinefelter. Se han documentado tumores mediastínicos de células germinales; algunos de estos tumores producen hCG y causan pubertad precoz en niños pequeños. También pueden asociarse a leucemia, linfoma y otros tipos de neoplasias hematológicas. El mayor riesgo de cáncer (riesgo relativo 2,7) se presenta en el grupo de edad de 15-30 años. En un amplio estudio de cohortes realizado en Gran Bretaña se demostró un aumento significativo de la razón estandarizada de mortalidad (1,5), con incremento de los fallecimientos por diabetes, epilepsia, insuficiencia vascular periférica y mesentérica, embolia pulmonar y enfermedad renal. La mortalidad debida a cardiopatía isquémica estaba disminuida. En los adultos, las anomalías cerebrales estructurales se correlacionan con los déficits cognitivos.

En los adultos con mosaicismo XY/XXY, las características del síndrome de Klinefelter están disminuidas en gravedad y en frecuencia. Los niños con mosaicismo tienen mejor pronóstico en la virilización, la fertilidad y el ajuste psicosocial.

Variantes de Klinefelter y otros síndromes poli-X

Cuando el número de cromosomas X es mayor de dos, las manifestaciones clínicas, incluidas la discapacidad intelectual y la alteración de la virilización, son más graves. La talla se reduce con el incremento del número de cromosomas X. La variante XXYY es la más frecuente (1/18.000-1/40.000 nacidos varones). En la mayoría se produce discapacidad intelectual, con un CI entre 60 y 80, pero un 10% tiene CI mayores de 110. El fenotipo masculino XXYY no es diferente al del paciente XXY, excepto en que los adultos XXYY tienden a ser más altos que el paciente XXY promedio. La variante 49,XXXXY es lo suficientemente característica como para detectarse en la infancia. Su incidencia se ha estimado en 1/80.000-1/100.000 nacidos varones. El trastorno se origina en la no disyunción secundaria en la meiosis. Los pacientes afectados tienen una discapacidad cognitiva grave y presentan cuello corto y cara tosca típica. Los ojos son más separados y con las hendiduras palpebrales inclinadas discretamente hacia arriba, así como epicanto y estrabismo; la nariz es ancha, plana y respingona; se observan también una boca grande y entreabierta, y orejas grandes y malformadas. Los testículos son pequeños y puede haber criptorquidia, el escroto es hipoplásico y el pene es muy pequeño. Son frecuentes los defectos sugestivos de síndrome de Down (p. ej., incurvación terminal de la 5.^a falange, pliegues palmares únicos e hipotonía) y otras alteraciones esqueléticas (como los defectos del ángulo de alineación del codo y la restricción de la supinación). Las alteraciones radiológicas más frecuentes son la sinostosis o la luxación radiocubital, el radio elongado, las seudoepifisis, la escoliosis o la cifosis, la coxa valga y el retraso de la edad ósea. La mayoría de los pacientes con estos importantes cambios tienen un

cariotipo cromosómico 49,XXXXY; también se han observado varios patrones en mosaico: 48,XXXYY/49,XXXXY; 48,XXXYY/49,XXXXY/50,XXXXXY y 48,XXXYY/49,XXXXY/50,XXXXYY. Se ha descrito el diagnóstico prenatal de un lactante 49,XXXXY. El feto tenía crecimiento intrauterino retardado, edema e higroma quístico cervical.

La variante 48,XXXYY es relativamente infrecuente. Las características son generalmente menos graves que en aquellos pacientes con 49,XXXXY y más graves que en los pacientes 47,XXY. En este trastorno existen discapacidad intelectual leve, retraso del desarrollo verbal y motor, así como comportamiento inmaduro, pero pasivo y agradable.

Se han descrito muy pocos pacientes con cariotipos 48,XXXXY y 49,XXXXYY. Las características dismórficas y la discapacidad cognitiva son frecuentes en ambos.

Pruebas complementarias

La mayoría de los varones con este trastorno pasan toda su vida sin ser diagnosticados. Deben examinarse los cromosomas en todos los pacientes con sospecha de presentar síndrome de Klinefelter, especialmente en aquellos que acuden a consultas infantiles de orientación, de psiquiatría y de retraso mental. En la lactancia, los niveles de inhibina B y de AMH son normales, pero los de testosterona son menores que en los controles. Antes de los 10 años de edad, los niños con SK 47,XXY tienen niveles plasmáticos basales normales de FSH y de LH. Las respuestas a la hormona estimuladora de gonadotropinas y a la hCG son también normales. Los testículos muestran un crecimiento normal en las fases tempranas de la pubertad, pero hacia la mitad de esta el crecimiento testicular se detiene, las gonadotropinas se elevan y los niveles de testosterona se encuentran discretamente bajos. Los niveles de inhibina B son normales al principio de la pubertad, disminuyen en su fase tardía y son bajos en los adultos con este síndrome. Los niveles elevados de estradiol, que producen una relación estradiol:testosterona alta, son responsables del desarrollo de la ginecomastia durante la pubertad. Los niveles de globulina ligadora de hormonas sexuales son elevados, lo que disminuye más los niveles de testosterona libre. Una gran longitud de las repeticiones de polil glutaminas (CAG) del receptor de andrógenos se asocia al fenotipo más grave, que presenta ginecomastia, testículos pequeños y micropene.

La biopsia testicular antes de la pubertad puede mostrar solo un déficit o ausencia de células germinales. Tras la pubertad, las membranas de los túbulos seminíferos se hialinizan y existe una aglutinación adenomatosa de las células de Leydig. Predominan las células de Sertoli. La azoospermia es característica y la infertilidad es la regla.

Tratamiento

Los niños con síndrome de Klinefelter conocido deberían ser controlados de forma estrecha para detectar problemas de lenguaje, aprendizaje y de conducta; deberían ser derivados para evaluación y tratamiento precoz según se considere necesario. Se deben controlar los niveles de testosterona, LH y FSH a los 11-12 años y se recomienda el tratamiento sustitutivo con una preparación de testosterona una vez que comienzan a elevarse los niveles de FSH y LH por encima de lo normal. También deberían realizarse determinaciones en ayunas de glucosa, lípidos y hemoglobina A_{1c}, ya que estos niños tienen riesgo de adiposidad central y síndrome metabólico. Algunos autores también recomiendan una absorciometría dual de rayos X para valorar la densidad ósea. Aunque el tratamiento con testosterona normaliza los niveles de testosterona, estimula el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, mejora la masa ósea y muscular, y mejora la composición corporal, *no* mejora la fertilidad (de hecho suprime la espermatogénesis). Existen algunas pruebas de que también mejora el estado de ánimo y puede tener un efecto positivo sobre la función cognitiva y el funcionamiento social, pero los hallazgos no son concluyentes en la actualidad. Se pueden usar tanto inyecciones de testosterona de acción prolongada como la aplicación diaria de geles de testosterona (los parches de testosterona tienen una alta incidencia de erupciones cutáneas y no se usan con frecuencia en pediatría). El éster de enantato o el cipionato de testosterona puede emplearse a una dosis inicial de 25-50 mg administrados por vía intramuscular cada 3-4 semanas, con incrementos de 50 mg cada 6-9 meses hasta que se logre la dosis de mantenimiento del adulto (200-250 mg cada 3-4 semanas). En ese momento, los parches o los geles de testosterona pueden sustituir a las inyecciones. En función de las preferencias del paciente y del médico, la testosterona transdérmica puede usarse también como tratamiento inicial en vez de las inyecciones. Para los niños mayores, dosis iniciales más altas e incrementos más importantes pueden lograr una virilización más rápida. Las diferentes preparaciones transdérmicas varían de unas a otras y deben consultarse las referencias para las recomendaciones sobre la dosis y modo de aplicación.

La ginecomastia puede tratarse con inhibidores de la aromatasa (que también incrementarán los niveles de testosterona endógena), aunque el

tratamiento médico no siempre es satisfactorio y puede ser necesaria la cirugía plástica. La fertilidad generalmente no es un problema en la edad pediátrica, pero los adultos pueden tener hijos usando la extracción testicular de espermatozoides, seguida de la inyección intracitoplasmática. Como los recuentos de espermatozoides disminuyen rápidamente tras el inicio de la pubertad en los niños con síndrome de Klinefelter, la obtención de esperma para su recogida en un banco durante la fase inicial de la pubertad es una opción que debe analizarse con un especialista en fertilidad. Pueden estimularse los recuentos de espermatozoides mediante tratamiento con hCG antes de la extracción testicular de espermatozoides. Debe ofrecerse tratamiento, consejo y servicios psiquiátricos en función de las necesidades para los problemas de aprendizaje y psicosociales.

VARONES XX

Este trastorno se cree que se presenta en 1 de cada 20.000 recién nacidos varones. Los individuos afectados tienen un fenotipo masculino, testículos y pene pequeños, y no presentan restos de tejido ovárico o de conductos müllerianos. Parecen ser, por ello, distintos de los pacientes con trastorno ovovesticular del desarrollo sexual. Pueden presentarse testículos no descendidos e hipospadias en una minoría de pacientes. En prácticamente todos los casos existe infertilidad y las características histológicas de los testículos son fundamentalmente las mismas que en el síndrome de Klinefelter. Los pacientes con el trastorno generalmente buscan atención médica en la vida adulta por hipogonadismo, ginecomastia o infertilidad. El hipogonadismo hipergonadotropo se produce como resultado de la insuficiencia testicular. Se han diagnosticado algunos casos de forma prenatal como consecuencia de discrepancias entre la ecografía prenatal y los hallazgos del cariotipo.

En un 90% de los varones XX con genitales externos masculinos normales, uno de los cromosomas X porta el gen SRY (región de determinación del sexo en el cromosoma Y). El cambio del cromosoma Y al X se produce durante la meiosis paterna, cuando se emparejan los brazos cortos del par de cromosomas Y y X. Los varones XX heredan un cromosoma X materno y un cromosoma X paterno que contiene el gen determinante del sexo masculino translocado. También se han identificado algunos casos de varones 46,XX con translocaciones 9P. La mayoría de los varones XX que se identifican antes de la pubertad tiene hipospadias o micropene; este grupo de pacientes puede carecer de secuencias específicas del cromosoma Y, lo cual sugiere la existencia de otros mecanismos de virilización. Para identificar segmentos pequeños de ADN del SRY se han empleado las técnicas de hibridación fluorescente in situ y de cebado in situ. Las alteraciones del fragmento Yp pueden causar fenotipos con ambigüedad sexual.

VARONES 45,X

En unos pocos pacientes varones reconocidos con cariotipo 45,X, las secuencias Yp se han translocado a un cromosoma autosómico. En un caso, la región terminal del brazo corto del cromosoma Y fue translocado a un cromosoma X. En otro, se postuló una translocación SRY/autosómica. También se ha descrito un varón con cariotipo 45,X y discondrosteosis de Leri-Weill, pérdida del gen SHOX y translocación de SRY a Xp.

VARONES 47,XXX

Un varón japonés con desarrollo escaso del vello púbico, testículos con escroto hipoplásico (4 ml), pene normal y talla normal, ginecomastia y discapacidad intelectual grave tenía un cariotipo 47,XXX debido a un intercambio anómalo X-Y durante la meiosis paterna y a una no disyunción X-X durante la meiosis materna.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

601.2 Hipogonadismo hipogonadotropo masculino (hipogonadismo secundario)

Omar Ali y Patricia A. Donohoue

En el hipogonadismo hipogonadotropo (HH), la ausencia de función gonadal es secundaria al déficit de una o ambas gonadotropinas: FSH o LH. El defecto primario puede residir en la hipófisis anterior o en el hipotálamo. Las causas hipotalámicas producen un déficit de GnRH. Los testículos son normales, pero permanecen en el estadio prepupal debido a que carecen de la estimulación de las gonadotropinas. El trastorno puede reconocerse en la lactancia, pero se detecta con mucha mayor frecuencia debido a un retraso puberal. Raramente, los pacientes con una forma heredada de HH pueden tener una pubertad normal y presentar hipogonadismo en la edad adulta.

Tabla 601.2 Formas de hipogonadismo hipogonadotropo congénito y diagnóstico diferencial

FORMAS DE HHC

Deficiencia de GnRH y alteración del olfato

- Síndrome de Kallmann

Deficiencia aislada de GnRH (olfato normal)

- HHC normosmica

Síndromes complejos que incluyen HHC o SK

- Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias
- Displasia septoóptica
- Síndrome CHARGE
- Hipoplasia suprarrenal congénita con HH
- Síndrome de Waardenburg
- Síndrome de Bardet-Biedl
- Síndrome de Gordon Holmes
- Otros

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Causas funcionales

- Malnutrición y/o malabsorción
- Cualquier enfermedad crónica (p. ej., SII o asma)
- Enfermedad celiaca
- Trastornos de la alimentación
- Ejercicio excesivo

Causas sistémicas

- Hemocromatosis
- Sarcoidosis
- Histiocitosis
- Talasemia

Causas adquiridas

- Adenomas hipofisarios y/o tumores cerebrales
- Quiste hendido de Rathke
- Apoplejía hipofisaria
- Radiación (cerebral o hipofisaria)
- Inducidas por la medicación (como por esteroides, opiáceos o quimioterapia)

CHARGE, coloboma, cardiopatía, atresia de coanas, retraso del crecimiento y/o desarrollo, defectos genitales y/o urinarios, anomalías del oído o sordera; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; HH, hipogonadismo hipogonadotrópico; HHC, hipogonadismo hipogonadotrópico congénito; SII, síndrome del intestino irritable; SK, síndrome de Kallmann.

De Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al: European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment, Nat Rev Endocrinol 11:547-564, 2015, Box 2.

ETIOLOGÍA

El HH puede ser genético o adquirido (tabla 601.2). Varios genes diferentes pueden causar las formas heredadas de HH; los genes implicados pueden estar por encima de la GnRH, al nivel de los receptores de GnRH o a nivel de la producción de gonadotropinas. Además, varios defectos genéticos en factores de transcripción como POUF-1, LHX-3, LHX-4 y HESX-1 pueden originar defectos en el desarrollo de la hipófisis y déficits múltiples de hormonas hipofisarias, incluido el déficit de gonadotropinas. Varias lesiones en la región hipotálamo-hipofisaria (p. ej., tumores, enfermedades infiltrantes, enfermedades autoinmunes, traumatismos, ictus) pueden dar lugar a un déficit hipofisario adquirido de gonadotropinas.

Déficit aislado de gonadotropinas

El déficit aislado de gonadotropinas es el que los niveles de otras hormonas hipofisarias son normales se debe con más frecuencia a un defecto en la secreción de GnRH desde el hipotálamo más que a un defecto en la síntesis de gonadotropinas en la hipófisis. Afecta aproximadamente a 1/10.000 varones y a 1/50.000 mujeres y comprende un grupo heterogéneo de entidades. Muchos casos se asocian con anosmia, y esta combinación de anosmia e HH define el síndrome de Kallmann.

El **síndrome de Kallmann** es la forma más habitual de HH y es genéticamente heterogéneo, con herencias autosómica recesiva, ligada al X y autosómica dominante. Clínicamente se caracteriza por su asociación con anosmia o hiposmia; el 85% de los casos parecen ser autosómicos y el 15% son ligados al X. La forma **ligada al X** (KAL1) está causada por mutaciones en el gen *KAL1* en Xp22.3. Esto lleva a un fallo en la migración de los axones

olfatorios y de las neuronas que expresan GnRH desde su lugar común de origen en la placa olfatoria hasta el cerebro. El producto del gen *KAL* anosmina 1, una glucoproteína de la matriz extracelular de 95 kDa, facilita el crecimiento y la migración neuronales. El gen *KAL* también se expresa en varias partes del cerebro, el mesénquima facial, el mesonefros y el metanefros, por lo que se explican así algunos de los hallazgos asociados en los pacientes con síndrome de Kallmann, como la sincinesia (movimientos en espejo), la pérdida de audición, los defectos de la línea media de la cara y la agenesia renal.

Algunas familias tienen individuos anósmicos con o sin hipogonadismo; otras presentan individuos con hipogonadismo que tienen anosmia. En algunos pacientes afectados existen fisura palatina y labio leporino, hiperelorismo, hendiduras faciales en la línea media, hipoacusia neurosensorial, aplasia renal unilateral, déficits neurológicos y otros. Cuando el síndrome de Kallmann está causado por delecciones terminales o intersticiales de la región Xp22.3, puede asociarse a otros síndromes de genes contiguos, como el déficit de sulfatasa esteroidea, la condrodisplasia punteada, la ictiosis ligada al X o el albinismo ocular.

La forma **autosómica dominante** del síndrome de Kallmann (KAL2) aparece hasta en el 10% de los pacientes y se debe a mutaciones con pérdida de función del gen del receptor 1 del factor de crecimiento fibroblástico (*FGFR1*). El labio leporino y el paladar hendido se asocian a KAL2, pero no a KAL1. Tanto en KAL1 como en KAL2 puede haber oligodontia e hipoacusia.

En alrededor del 70% de los pacientes no está definido el gen afectado, aunque este porcentaje continúa disminuyendo con el continuo desarrollo de pruebas genéticas. Varios genes, como *FGF8*, *PROKR2/PROKR2*, *NELF*, *CHD7* (responsables del síndrome CHARGE [coloboma ocular, cardiopatía, atresia de coanas, discapacidad intelectual y anomalías genitales y auriculares], que incluye hipogonadismo en su fenotipo), *HS6ST1*, *WDR11* y *SEMA3A*, están asociados a defectos de la migración neuronal y pueden causar síndrome de Kallmann.

Hipogonadismo hipogonadotropo sin anosmia

En la mayoría de los casos de hipogonadismo hipogonadotropo idiopático (HHI) normosmico no se encuentra un déficit genético específico, pero la lista de genes asociados a este trastorno es creciente; las mutaciones en los genes *KISS1/KISS1R*, *TAC3/TACR3* y *GNRH1/GNRHR* causan alteraciones en la secreción y acción de GnRH y se encuentran exclusivamente en los pacientes con HHI normosmico. Las mutaciones en *FGFR1*, *FGF8*, *PROKR2*, *CHD7* y *WDR11* se asocian a anosmia/hiposmia (síndrome de Kallmann), pero también en algunos casos se asocian a HHI normosmico. Parece que la kisspeptina (el producto del gen *KISS1*) y su receptor acoplado a proteína G (GPCR54) tienen un papel importante para desencadenar la pubertad en humanos y actúan más abajo del receptor de leptina en esta vía. Algunos casos infrecuentes de déficit de leptina y defectos del receptor de leptina también se asocian con HH. Además, la inanición y la anorexia se asocian con hipogonadismo, probablemente actuando a través de la vía de la leptina.

No se conocen en humanos mutaciones en el gen de GnRH, pero se han descrito varias familias con mutaciones en el receptor de GnRH. Estas mutaciones suponen el 2-14% de los HH sin anosmia. La gravedad de este defecto es variable, y muchos pacientes responden a altas dosis de GnRH con incremento de la secreción de gonadotropinas, lo que indica que el defecto del receptor es parcial y no completo.

Las mutaciones en los genes de las gonadotropinas son extremadamente raras. Las mutaciones en la subunidad común α no se conocen en humanos. Se han descrito mutaciones en la subunidad LH- β en unos pocos individuos, que podrían llevar a niveles bajos, ausentes o altos de LH, en función de la mutación. Los defectos en la subunidad FSH- β pueden ser la causa de la azoospermia en algunos casos infrecuentes.

Los niños con **hipoplasia suprarrenal congénita (HSC) ligada al X** tienen un HH asociado debido a la alteración de la secreción de GnRH. En estos pacientes existe una mutación del gen *DAX1* en Xp21.2-21.3. Hay trastornos que ocasionalmente se asocian con la HSC en estos pacientes debido al síndrome del gen contiguo, e incluyen el déficit de glicerol cinasa, la distrofia muscular de Duchenne y el déficit de ornitina transcarbamilo transferasa. La mayoría de los niños varones con mutaciones en *DAX1* desarrolla un HH en la adolescencia, aunque también se han descrito un paciente con insuficiencia suprarrenal de inicio adulto y un HH parcial, y dos mujeres con HH y retraso de la pubertad, estas últimas como parte de familias extensas con varones con HH clásico. El defecto genético en *DAX1* es, sin embargo, infrecuente en pacientes con retraso de la pubertad o HH sin al menos un antecedente familiar de insuficiencia suprarrenal (v. cap. 594).

Debería tenerse en cuenta que las correlaciones genotipo-fenotipo en el HHI son complejas y se han descrito árboles genealógicos digenéticos u oligogenéticos. El mismo defecto genético puede estar asociado al síndrome de Kallmann, al HHI normosmico, a defectos congénitos adicionales, a

retraso de la pubertad normal o a un fenotipo aparentemente normal. Esta variabilidad se ha observado con mayor frecuencia en los familiares con mutaciones en las parejas de ligando/receptor *FGF8/FGFR1* y en *PROK2/PROKR2*, y puede producirse por otros genes que interaccionan, efectos epigenéticos o factores ambientales.

Otros trastornos con hipogonadismo hipogonadotropo

Se ha observado HH en algunos pacientes con síndrome poliglandular autoinmune, en algunos con niveles elevados de melatonina y en otros síndromes, como el de Bardet-Biedl, de Prader-Willi, de los lentigos múltiples y varios síndromes de ataxia. En casos poco frecuentes, el HH se asocia con anomalías cromosómicas complejas.

Hipogonadismo hipogonadotropo asociado con otros déficits hormonales hipofisarios

Las alteraciones de los factores de transcripción hipofisarios como PROP-1, HESX-1, LHX-4, SOX-3 y LHX-3 producen déficits hipofisarios múltiples, incluido el HH. La mayoría de estos pacientes se presenta con un déficit múltiple de hormonas hipofisarias en la lactancia, pero algunos casos (especialmente con mutaciones de PROP-1) pueden presentarse con un hipogonadismo o un hipocorticosuprarrenalismo en la vida adulta. La hormona del crecimiento casi siempre está afectada en el déficit múltiple de hormonas hipofisarias, pero la tirotropina y la corticotropina pueden estar respetadas en algunos casos. En los pacientes con lesiones orgánicas en la hipófisis o cerca de ella, el déficit de gonadotropinas habitualmente es de origen hipofisario. El micropene ($<2,5$ cm a término) en un recién nacido varón con déficit de hormona del crecimiento sugiere la probabilidad de un déficit de gonadotropinas.

DIAGNÓSTICO

Los niveles de gonadotropinas y de esteroides gonadales están normalmente elevados hasta 6 meses después del nacimiento (minipubertad); si se sospecha un HH en la primera infancia, estos niveles se encontrarán inapropiadamente bajos. Durante la segunda mitad del primer año de vida, estos niveles normalmente disminuyen hasta hacerse casi indetectables y permanecen suprimidos hasta el final de la infancia. Por tanto, las pruebas rutinarias de laboratorio no pueden distinguir el HH de la supresión normal de gonadotropinas en este grupo de edad. A la edad normal para el desarrollo puberal, estos pacientes no muestran los signos clínicos de la pubertad o el incremento normal de los niveles de LH y FSH. Los niños con un retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad tienen el mismo cuadro clínico y los mismos hallazgos de laboratorio (estos casos son mucho más habituales que el verdadero HH, especialmente en varones), y su diferenciación de los pacientes con HH es extremadamente difícil. Las pruebas dinámicas con GnRH o hCG pueden no ser capaces de distinguir entre estos dos grupos de una manera segura. Un nivel de testosterona por encima de 50 ng/dl (1,7 nmol/l) generalmente indica que la pubertad normal es probable, pero un nivel por debajo no distingue con seguridad entre grupos. Al menos un estudio muestra que un nivel de inhibina B < 35 pg/ml en el estadio 1 de Tanner y < 65 pg/ml en el estadio 2 de Tanner puede diferenciar el HHI del retraso constitucional en varones.

Deberían comprobarse los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina 1, la tirotropina, la tiroxina libre y el cortisol matutino para valorar el estado de otras hormonas de la hipófisis anterior; puede ser necesaria una prueba dinámica para detectar el déficit de hormona del crecimiento y la insuficiencia suprarrenal si los niveles previos están alterados o dudosos. El HH es muy probable si el paciente tiene signos de otros déficits hipofisarios, como el déficit de hormona del crecimiento, especialmente si se asocia a un déficit de corticotropina. La *hiperprolactinemia* es una causa conocida de retraso de la pubertad y debería ser descartada mediante la determinación de la prolactina plasmática en todos los pacientes. La presencia de *anosmia* generalmente indica un déficit permanente de gonadotropinas, pero se han observado casos esporádicos de retraso importante de la pubertad (18-20 años) en individuos anosmicos. Aunque la anosmia puede estar presente en la familia o en el paciente desde la fase precoz de la infancia, pocas veces se comunica su existencia espontáneamente, por lo que es necesario preguntar directamente sobre el tema a todos los pacientes con retraso de la pubertad. Es aconsejable realizar una olfatometría formal, como la prueba de identificación de olores de la Universidad de Pensilvania, para determinar si existen grados parciales de hiposmia, porque los pacientes con HHI desarrollan un amplio espectro de la función olfatoria.

En ausencia de una historia familiar puede no ser posible establecer con certeza el diagnóstico de HH, pero este se vuelve más y más probable a medida que la pubertad se retrasa más allá de la edad normal. Si el retraso

puberal persiste más allá de los 18 años con un nivel bajo de testosterona a las 8 de la mañana y unas gonadotropinas inapropiadamente bajas (los valores normales son inapropiadamente bajos en esta situación), el paciente puede ser diagnosticado presumiblemente de HH. Está indicada una RM cerebral para buscar tumores y otras anomalías de la región hipotálamo-hipofisaria. También es posible, y conviene cuanto antes, realizar pruebas genéticas para los factores de transcripción hipofisarios y varios genes implicados en el HH aislado. Se recomienda una ecografía renal en los pacientes con síndrome de Kallmann debido a su asociación a agenesia renal unilateral. Algunos autores recomiendan también obtener una densitometría basal.

Tratamiento

Debe descartarse un retraso constitucional de la pubertad antes de establecer el diagnóstico de HH y de iniciar el tratamiento. El volumen testicular menor de 4 ml a los 14 años se presenta en aproximadamente el 3% de los varones, pero el HH verdadero es una entidad infrecuente. Incluso retrasos relativamente moderados en el desarrollo sexual y el crecimiento pueden producir un malestar psicológico significativo y requerir atención. Inicialmente, una explicación de las variaciones características de la pubertad y tranquilizarles al respecto es suficiente para la mayoría de los niños. Si a los 15 años no hay signos clínicos de inicio de la pubertad y los niveles de testosterona son < 50 ng/dl, puede estar recomendado un tratamiento corto con testosterona. Se usan varios regímenes, incluido el enantato de testosterona, 100 mg por vía intramuscular una vez al mes durante 4-6 meses o 150 mg una vez al mes durante 3 meses. Algunos profesionales utilizan la oxandrolona oral, que tiene la ventaja teórica de que no es aromatizada y puede tener menos efectos sobre el adelanto de la edad ósea (aunque no hay pruebas definitivas de que tenga alguna ventaja). La oxandrolona oral puede provocar alteraciones hepáticas y, si se usa, se debe monitorizar la función hepática. El tratamiento no es necesario en todos los casos de retraso constitucional, pero si se usa, normalmente se sigue de una progresión normal a la pubertad y esto puede diferenciar el retraso constitucional de la pubertad del déficit aislado de gonadotropinas. La edad de inicio de este tratamiento debe individualizarse.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de HH, el tratamiento con testosterona inducirá los caracteres sexuales secundarios, pero no estimulará el crecimiento testicular ni la espermatogénesis. El tratamiento con gonadotropinas (bien con una combinación de hCG y gonadotropinas humanas menopásicas o con pulsos de GnRH) producirá el desarrollo testicular, incluyendo la espermatogénesis, pero es mucho más difícil de manejar, por lo que en muchos casos la mejor opción es el tratamiento con testosterona. Pueden usarse inyecciones de testosterona de acción prolongada o la aplicación diaria de un gel de testosterona (los parches de testosterona tienen una alta incidencia de erupciones cutáneas y raramente se usan en pediatría). El éster de enantato o el cipionato de testosterona puede emplearse a una dosis inicial de 25-50 mg administrados por vía intramuscular o subcutánea cada 3-4 semanas, con incrementos de 50 mg cada 6-9 meses hasta que se logre la dosis de mantenimiento del adulto (200-250 mg cada 3-4 semanas). En ese momento, los parches o los geles de testosterona pueden sustituir a las inyecciones. En función de las preferencias del paciente y del médico, la testosterona transdérmica también puede usarse como tratamiento inicial en vez de las inyecciones. Para los niños mayores, dosis iniciales más altas e incrementos más importantes pueden lograr una virilización más rápida.

El tratamiento con gonadotropinas es más fisiológico, pero es caro y complejo, por lo que se utiliza menos en la adolescencia. Este tratamiento puede intentarse en la vida adulta cuando se desea la fertilidad. El calendario de tratamiento varía entre 1.250 y 5.000 UI de hCG en combinación con 12,5-150 UI de gonadotropina menopásica humana 3 veces por semana, administradas por vía intramuscular. En los adultos, pueden ser necesarios hasta 2 años para alcanzar una adecuada espermatogénesis. También están disponibles las gonadotropinas (LH y FSH) producidas de forma recombinante para estimular el crecimiento y la función gonadales, pero son mucho más caras. El tratamiento con GnRH (cuando está disponible) es el más adecuado según la fisiología, pero requiere el uso de una bomba de infusión subcutánea para administrar apropiadamente los pulsos, ya que la exposición continua a GnRH suprime las gonadotropinas más que estimularlas. En algunos casos, los pacientes con déficit de GnRH también tienen disfunción hipofisaria o testicular (un «diseño dual») y pueden no responder adecuadamente al tratamiento con GnRH o con gonadotropinas. Los raros pacientes con déficit aislado de LH pueden ser tratados de forma efectiva usando inyecciones de hCG.

Se ha visto que hasta el 10% de los pacientes diagnosticados de HH (con o sin anosmia) pueden mostrar una reversión espontánea del hipogonadismo con una función gonadal normal mantenida una vez se interrumpe el tratamiento; esto puede ocurrir incluso en los pacientes con mutaciones genéticas conocidas situadas en varios genes, como *FGFR1*, *PROK2*, *GNRH*, *CHD7* y

TAC/TACR3. Dicha recuperación es más probable en los pacientes que muestran un aumento en el volumen testicular durante el tratamiento o cuando este ha sido interrumpido. Por tanto, en los pacientes con HH idiopático está justificada una prueba corta de interrupción del tratamiento. De todas formas, la recuperación de la función gonadal puede no durar toda la vida.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 602

Seudopubertad precoz debida a tumores testiculares

Omar Ali y Patricia A. Donohoue

Los **tumores de las células de Leydig** testiculares son una causa infrecuente de seudopubertad precoz (pubertad independiente de gonadotropinas) y producen un aumento asimétrico del tamaño de los testículos. Las células de Leydig son escasas antes de la pubertad y los tumores derivados de ellas son más frecuentes en el adulto. Sin embargo, en raras ocasiones se producen casos en niños, siendo el caso más joven descrito el de un niño de 1 año. Aunque hasta un 10% de los tumores en adultos puede ser maligno, los tumores malignos metastásicos no se han descrito en niños, y los tumores de células de Leydig en niños son generalmente unilaterales y benignos. Algunos tumores se producen por mutaciones somáticas activadoras del receptor de la hormona luteinizante.

Las manifestaciones clínicas son las de la pubertad en los varones; el inicio suele producirse a los 5-9 años de edad. Se ha descrito la pubarquia unilateral debido a la acción local de la hormona. También puede aparecer ginecomastia. Por lo general, el tumor puede ser fácilmente palpable en los testículos; el testículo contralateral no afectado tiene un tamaño normal para la edad del paciente.

Los niveles plasmáticos de testosterona están muy elevados y los niveles de la hormona foliculoestimulante y de hormona luteinizante están suprimidos. La ecografía puede ayudar en la detección de tumores pequeños no palpables. La biopsia mediante aspiración con aguja fina puede ayudar a definir el diagnóstico.

El tratamiento consiste en la resección quirúrgica del testículo afectado. Estos tumores son por lo general resistentes a quimioterapia. La progresión de la virilización se detiene después de la resección del tumor, y puede producirse una regresión parcial de los signos de precocidad.

Los **restos suprarrenales en el testículo** pueden desarrollar tumores que simulan los tumores de células de Leydig. Los tumores de restos suprarrenales suelen ser bilaterales y se producen en niños con hiperplasia suprarrenal congénita controlada de manera inadecuada, habitualmente en la forma con pérdida de sal, durante la adolescencia o en adultos jóvenes. El estímulo para el crecimiento de los restos suprarrenales es una inadecuada terapia supresora con corticoides, lo cual causa un exceso de secreción de corticotropina y el tratamiento con dosis correctas casi siempre produce su regresión. Estos tumores son histológicamente similares a los tumores primarios de células de Leydig, pero la prueba definitiva de su origen puede lograrse demostrando su actividad 21-hidroxilasa. Diagnosticar erróneamente estos tumores como tumores primarios de células de Leydig puede llevar a una orquiectomía innecesaria y debe ser evitado.

El **síndrome del X frágil** (v. cap. 98.5) se produce por la amplificación de una repetición CGG polimórfica en la región 5' no traducida del gen *FMRI* en Xp17.3. Este gen codifica una proteína que se une al ARN, altamente expresada en el cerebro y los testículos. En individuos por lo demás normales se encuentran 6-50 repeticiones CGG en el gen; la presencia de 50-200 repeticiones (permutación) se asocia con discapacidad intelectual leve y otras alteraciones y la presencia de más de 200 repeticiones (mutación X frágil) se asocia con el síndrome clásico del X frágil. Las permutaciones están presentes en 1/1.000 varones de raza blanca y las mutaciones se encuentran en 1/4.000-1/8.000. Una característica esencial del trastorno es el aumento del tamaño testicular (macroorquidia), alcanzando los 40-50 ml tras la

pubertad. Aunque esta enfermedad se ha descrito en un niño de solo 5 meses, los niños afectados menores de 6 años pocas veces presentan aumento del tamaño testicular; a los 8-10 años, la mayoría tiene volúmenes testiculares mayores de 3 ml. Los testículos aumentan de tamaño de forma bilateral, no son nodulares y su análisis histológico es normal. Los resultados de los estudios hormonales son normales. El análisis directo del ADN en busca de las secuencias repetidas CGG permite el diagnóstico definitivo.

Los **tumores de células de Sertoli grandes calcificadas** (generalmente asociados al complejo de Carney) y los **tumores del cordón sexual con túbulos anulares** (a menudo asociados al síndrome de Peutz-Jeghers) son unos tumores de células de Sertoli extraordinariamente infrecuentes que pueden ser causa de desarrollo mamario en los niños pequeños. Estos tumores se suelen asociar con el síndrome de Peutz-Jeghers o complejo de Carney; son con frecuencia bilaterales, multifocales y detectables mediante ecografía. La producción excesiva de aromatasa (P450arom), la enzima que convierte la testosterona en estradiol, causa la feminización de estos niños. Debido a que generalmente son benignos, pueden dejarse sin intervenir si no producen dolor; la ginecomastia puede ser tratada mediante inhibidores de la aromatasa.

En los niños con *criptorquidia unilateral*, el testículo contralateral es aproximadamente un 25% mayor de lo normal para la edad. El aumento del tamaño testicular también se ha observado en los niños con púrpura de Henoch-Schönlein y linfangiectasia. Con poca frecuencia se han documentado quistes epidermoides y dermoides en los testículos.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 603

Ginecomastia

Omar Ali y Patricia A. Donohoue

La ginecomastia, la proliferación de tejido mamario en el varón, es un trastorno frecuente. La ginecomastia verdadera (presencia de tejido mamario glandular) debe diferenciarse de la seudoginecomastia, que es la consecuencia de la acumulación de tejido adiposo en la zona de la mama que se ve con frecuencia en los niños con sobrepeso. La ginecomastia verdadera se caracteriza por la presencia de una masa fibroglandular palpable de al menos 0,5 cm de diámetro, localizada concéntricamente debajo del pezón y la región areolar.

FORMAS FISIOLÓGICAS DE GINECOMASTIA

La ginecomastia se presenta en muchos recién nacidos varones como consecuencia de la estimulación normal por los estrógenos maternos; el efecto habitualmente desaparece en unas pocas semanas. Luego es extremadamente infrecuente en los niños prepuberales, en los que siempre hay que realizar una investigación para encontrar la causa, pero vuelve a ser muy habitual en la pubertad.

Ginecomastia neonatal

En el 60-90% de los recién nacidos varones se produce una ginecomastia transitoria secundaria a la exposición a los estrógenos maternos durante la gestación. El desarrollo mamario puede ser asimétrico y se ve galactorrea en aproximadamente el 5% de los casos. La mayoría se resuelve en 4-8 semanas, pero algunos casos persisten hasta los 12 meses.

Ginecomastia puberal

Durante el inicio y hasta la mitad de la pubertad, hasta el 70% de los niños desarrolla diversos grados de hiperplasia subareolar en las mamas. El pico de incidencia se produce a los 14 años, en el estadio 3-4 de Tanner y con un volumen testicular de 5-10 ml. La ginecomastia fisiológica puberal puede afectar solo a una mama, y no es infrecuente que las dos mamas aumenten de tamaño a velocidades desproporcionadas o en diferentes momentos. La sensibilidad dolorosa en la mama es frecuente, pero transitoria. La regresión espontánea puede producirse en unos pocos meses; es infrecuente que persista más de 2 años. Puede existir un malestar psicosocial importante, sobre todo en niños obesos con mamas relativamente grandes.

Se piensa que la causa es un desequilibrio entre la acción de los estrógenos y los andrógenos a nivel del tejido mamario. Normalmente las pruebas no encuentran una diferencia significativa en los niveles circulantes de estrógenos y andrógenos entre los varones afectados y los no afectados, pero sí puede existir un desequilibrio de pequeño grado entre los niveles de hormonas libres. Otras hormonas, como la leptina y la hormona luteinizante, pueden estimular directamente el desarrollo mamario y desempeñar un papel en la ginecomastia puberal. Algunos casos pueden ser debidos a una sensibilidad incrementada a los estrógenos y/o a una resistencia relativa a los andrógenos en el tejido afectado. A medida que los niveles de andrógenos continúan elevándose al final de la pubertad, la mayoría de los casos se resuelven y no es necesario tratamiento específico.

Ginecomastia patológica

Las formas monogénicas de ginecomastia son extremadamente infrecuentes. La ginecomastia familiar se ha presentado en varias familias como un rasgo ligado al X o autosómico dominante limitado por el sexo. Algunos de estos casos eran debidos a una activación constitutiva de la enzima P450 aromatasa (gen *CYP9A1*), que produce un incremento de la conversión periférica de C-19-esteroideos a estrógenos (aumento de la aromatización). La descripción de este síndrome en un padre, su hijo y su hija sugiere una herencia autosómica dominante. El exceso de actividad aromatasa se demostró en los fibroblastos cutáneos y en los linfocitos transformados in vitro.

Las fuentes exógenas de estrógenos son una causa importante de ginecomastia en los niños prepúberales. Cantidades muy pequeñas de estrógenos pueden causar ginecomastia en niños varones y la exposición accidental puede ocurrir por inhalación, absorción percutánea o ingestión. Entre las fuentes habituales de estrógenos se encuentran los anticonceptivos orales y las preparaciones orales y transdérmicas de estrógenos. Se ha descrito ginecomastia en trabajadores relacionados con la manufactura de estrógenos e incluso en los hijos de esos trabajadores. La ginecomastia también se puede producir secundariamente a la exposición a medicamentos que disminuyen el nivel de andrógenos (especialmente los andrógenos libres), que aumentan el estradiol o que desplazan los andrógenos de los receptores androgénicos de la mama. La espironolactona, los agentes alquilantes, los anabolizantes, la gonadotropina coriónica humana, el ketoconazol, la cimetidina y los inhibidores de los andrógenos, como la flutamida, también se asocian con la producción de ginecomastia. Se han visto asociaciones más débiles con un gran número de medicaciones y drogas de abuso, incluidos los opiáceos, el alcohol y la marihuana, aunque la asociación con la marihuana puede no ser tan estrecha como anteriormente se pensaba. La lavanda, los aceites del árbol del té y el consumo excesivo de soja también se han implicado como posibles causas de ginecomastia prepupal.

El síndrome de Klinefelter y otras causas de *hipogonadismo masculino* están fuertemente asociados con la ginecomastia. En el 50% de los adolescentes con síndrome de Klinefelter existe ginecomastia significativa; también se encuentra en otros trastornos caracterizados por virilización escasa del varón, incluidos el síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos y el déficit de 17-cetoesteroide reductasa. La ginecomastia también se ha observado en niños con hiperplasia suprarrenal congénita virilizante (déficit de 11β-hidroxilasa) y en casos de tumores testiculares de las células de Leydig o a tumores feminizantes de la glándula suprarrenal. Varios niños con síndrome de Peutz-Jeghers y ginecomastia tenían tumores testiculares del cordón sexual. En estos casos los testículos pueden no estar aumentados de tamaño y el tumor suele ser multifocal y bilateral. La ginecomastia se produce por una producción excesiva de aromatasa. Cuando la ginecomastia se asocia con galactorrea debe considerarse el prolactinoma. El hipertiroidismo altera la relación de andrógenos y estrógenos incrementando la unión de andrógenos y disminuyendo la testosterona libre, pudiendo producir ginecomastia hasta en el 40% de los casos. La ginecomastia se observa también en los pacientes desnutridos después de restaurar la nutrición normal (síndrome de realimentación), en los que puede deberse a una disfunción hepática o a una activación anormal del eje de las gonadotropinas.

EVALUACIÓN DE LA GINECOMASTIA

En los casos puberales, una historia detallada y una exploración física puede ser todo lo que se necesita para excluir las infrecuentes causas patológicas. La historia clínica debe incluir los antecedentes familiares de parientes varones con ginecomastia, la historia de enfermedades hepáticas o renales, el uso de medicación o drogas de abuso, y la exposición a productos cosméticos y de herbolario que pudieran contener fitoestrógenos. En la exploración física se debe prestar especial atención a las mamas (buscando cambios en la piel suprayacente, fijación, linfadenopatías regionales y secreción por el pezón) y realizar una exploración testicular. No está indicada ninguna prueba

de laboratorio en los casos rutinarios sin otras anomalías asociadas; sin embargo, deberían investigarse todos los casos prepúberales, así como los casos puberales con características sospechosas. Las pruebas de laboratorio iniciales incluyen pruebas de función tiroidea (para descartar hipertiroidismo) y niveles de testosterona, estradiol, gonadotropina coriónica humana, hormona luteinizante y prolactina. La mayoría de los casos de hiperprolactinemia se asocian a galactorrea, pero existen algunos casos de hiperprolactinemia que causan ginecomastia sin galactorrea asociada. Debido al ritmo circadiano, estos niveles deben medirse idealmente por la mañana. Puede estar indicado realizar otras pruebas, como un cariotipo, sulfato de deshidroepiandrosterona y pruebas de función hepática y renal. Los niveles de gonadotropina pueden ser un cribado útil de síndrome de Klinefelter y estarán elevados en los niños puberales que lo presenten. En caso de estar elevados, debería realizarse un cariotipo.

TRATAMIENTO

El tratamiento en los casos de ginecomastia puberal habitualmente consiste en tranquilizar al niño y a su familia sobre el carácter psicológico y transitorio de este fenómeno. Cuando el aumento es llamativo y persistente y provoca alteraciones psicológicas graves en el paciente, está justificado realizar un tratamiento específico. Por desgracia, en los casos de larga evolución el tratamiento médico es generalmente ineffectivo. Los casos de corta evolución responden mejor al tratamiento médico, pero entonces es más difícil justificarlo porque la mayoría de los casos se resolverá espontáneamente. Se han usado fármacos como los andrógenos, los inhibidores de la aromatasa y los antagonistas de los estrógenos. La efectividad de los andrógenos sintéticos es variable y existe preocupación acerca de sus efectos secundarios, por lo que estos agentes se utilizan con poca frecuencia en pediatría. El uso de inhibidores de la aromatasa tiene sentido fisiológico, pero los ensayos controlados con placebo han sido decepcionantes. Los antagonistas de los estrógenos, como el tamoxifeno y el raloxifeno, son más efectivos, siendo el raloxifeno superior al menos en un estudio bien diseñado. Si se intenta un tratamiento médico, debe hacerse en los casos de corta evolución (<12 meses de evolución) y usando raloxifeno (a una dosis de 60 mg/día) o tamoxifeno (10-20 mg/día) durante 3-9 meses, teniendo presente que las tasas de éxito son generalmente bajas en los casos graves y que los casos leves se resolverán por sí solos sin tratamiento.

En los casos en los que el desarrollo mamario es excesivo (estadios 3-5 de Tanner), existe un estrés psicológico significativo y no regresa en 18-24 meses, puede estar indicada la **resección quirúrgica del tejido mamario agrandado**, especialmente en niños que han completado, o casi, su desarrollo puberal. Es aconsejable que antes de la cirugía se realicen una exploración y pruebas diagnósticas detalladas para descartar las causas no fisiológicas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 604

Hipofunción de los ovarios

Alvina R. Kansra y Patricia A. Donohoue

La hipofunción ovárica puede tener tanto una etiología primaria como central. Puede estar causada por alteraciones congénitas del desarrollo, destrucción posnatal (hipogonadismo primario o hipergonadotropo) o ausencia de estimulación central por la hipofisis y/o el hipotálamo (hipogonadismo hipogonadotropo secundario o terciario). La **insuficiencia ovárica primaria** (hipogonadismo hipergonadotropo), que también se llama *fallo ovárico precoz* (FOP), se caracteriza por la pérdida de la función ovárica antes de los 40 años. Se han identificado ciertas mutaciones genéticas que pueden producir una insuficiencia ovárica primaria. La hipofunción de los ovarios debida a la ausencia de estimulación central (hipogonadismo hipogonadotropo) puede estar asociada con otros procesos, como el déficit múltiple de hormonas hipofisarias o algunas enfermedades crónicas. La **tabla 604.1** detalla la clasificación etiológica de la hipofunción ovárica (v. también **fig. 578.7**).

Tabla 604.1 Clasificación etiológica de la hipofunción ovárica

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO

Hipotalámico

Defectos genéticos

- Síndrome de Kallmann *KAL1, FGFR1, FGF8, PROK2, PROKR2, CHD7, WDR11, NELF, SEMA3A*
- Otros defectos genéticos: leptina, receptor de leptina, *KISS-1* (déficit de kisspeptina), *DAX-1, TAC3* (déficit de neurocinina B), *TACR3, SEMA7A*
- Síndromes heredados: Prader-Willi, Bardet-Biedl y otros

Retraso constitucional importante del crecimiento

Defectos adquiridos (reversibles)

- Anorexia nerviosa
- Uso de fármacos
- Malnutrición
- Enfermedad crónica, especialmente enfermedad de Crohn
- Hiperprolactinemia

Hipofisario

Defectos genéticos

- Déficit aislado de gonadotropinas (receptor de GnRH, subunidad β de FSH y LH)
- Displasia septoóptica (defecto de *HESX-1* en algunos casos)
- Trastornos de la organogénesis hipofisaria (*PROP1, LHX3, LHX4, SOX-3*, etc.)

Defectos adquiridos

- Tumores hipofisarios
- Infarto hipofisario
- Trastornos infiltrativos (histiocitosis, sarcoidosis)
- Hemosiderosis y hemocromatosis
- Radiación

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPO

Genético

Resistencia a hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante
Mutaciones en las vías de la esteroidogénesis

Mutación gonadal 46,XX

Síndrome de Turner y sus variantes

Síndrome de Noonan (gen *PTPN-11*)

Mutaciones en el gen *SF-1*

Galactosemia

Trastornos asociados con el X-frágil

Síndrome de Bloom

Síndrome de Werner

Ataxia-telangiectasia

Anemia de Fanconi

Adquirido

Quimioterapia

Radiación

Fallo ovárico autoinmune de los síndromes de poliendocrinopatía autoinmune tipos 1 y 2

Patogenia

La mitad de las pacientes con síndrome de Turner tiene una dotación cromosómica 45,X. Aproximadamente un 15% de las pacientes son mosaicos de 45,X y una línea celular normal (45,X/46,XX). Con menos frecuencia se presentan otros mosaicos con isocromosomas, 45,X/46,X,r(X); con anillos, 45,X/46,X,r(X); o con fragmentos, 45,X/46fra. El mosaicismo se suele detectar cuando se estudia más de un tejido. El cromosoma X único es de origen materno en cerca del 80% de las pacientes 45,X. El mecanismo de la pérdida cromosómica es desconocido y el riesgo del síndrome no aumenta con la edad materna. Los genes implicados en el fenotipo Turner son genes ligados al X que no se inactivan. Un locus principal implicado en el control del crecimiento longitudinal ha sido localizado en la región seudoautosómica del cromosoma X (PAR1). Se cree que *SHOX*, un gen de 170 kb de ADN que contiene una secuencia *homeobox* de 170 kb de ADN en el PAR1, es importante en el control del crecimiento en las niñas con síndrome de Turner, síndrome de Leri-Weill y con poca frecuencia en pacientes con talla baja idiopática. Se cree que los genes que controlan la función ovárica normal se encuentran en Xp y quizás dos «supergenes» en Xq.

El síndrome de Turner se presenta en aproximadamente 1/1.500-2.500 recién nacidos vivos niñas. La frecuencia del cariotipo 45,X en el momento de la concepción es de cerca de un 3%, pero en el 99% de estos casos se produce un aborto espontáneo, siendo responsables del 5-10% de todos los abortos. El mosaicismo (45,X/46,XX) se produce en una proporción mayor de la encontrada en cualquier otro estado aneuploide, pero el mosaico Turner es infrecuente entre los abortos; estos hallazgos indican una supervivencia preferente en las formas con mosaicismo.

El ovario fetal normal contiene aproximadamente 7 millones de ovocitos, pero estos comienzan a desaparecer rápidamente tras el 5.^o mes de gestación. Al nacimiento existen solo 2 millones (1 millón de folículos activos); en la menarquía, 400.000-500.000; y en la menopausia persisten 10.000. En ausencia de un cromosoma X, este proceso se acelera y casi todos los ovocitos han desaparecido a los 2 años de edad. En los fetos 45,X abortados, el número de células germinales primordiales en la cresta gonadal parece ser normal, sugiriendo que el proceso normal de pérdida de ovocitos se acelera en las pacientes con síndrome de Turner. Finalmente, los ovarios se describen como «en cintilla» y contienen solo tejido conjuntivo, con la persistencia de muy pocas células germinales.

Manifestaciones clínicas

Muchas pacientes con síndrome de Turner se reconocen al nacimiento debido al edema característico del dorso de las manos y los pies, y a los pliegues cutáneos laxos en la nuca. Son frecuentes el peso bajo y una longitud disminuida al nacer (v. cap. 98). Las manifestaciones clínicas en la infancia comprenden la formación del cuello alado, la línea de implantación del pelo baja en la nuca, la mandíbula pequeña, las orejas prominentes, el epicantos, el paladar ojival, el tórax ancho que produce la ilusión óptica de que los pezones están muy separados, el cíbito valgo y las uñas hiperconvexas. El diagnóstico con frecuencia se sospecha por primera vez en la pubertad cuando no se produce el desarrollo mamario.

La **talla baja**, el hallazgo fundamental en virtualmente todas las niñas con síndrome de Turner, puede estar presente con apenas otras manifestaciones clínicas. La desaceleración del crecimiento lineal comienza en la lactancia y la primera infancia, y se vuelve progresivamente más pronunciada en la infancia tardía y en la adolescencia, hasta producir una talla significativamente baja en la edad adulta. La maduración sexual (desarrollo mamario) no se produce a la edad esperada; sin embargo, los signos de adenarquia (vello púbico) si están normalmente presentes. Entre las pacientes con síndrome de Turner no tratado, la talla adulta media es 143-144 cm en Estados Unidos y la mayor parte del norte de Europa, 140 cm en Argentina y 147 cm en los países escandinavos (fig. 604.1). La altura tiene una buena correlación con la talla media de los padres (promedio de las tallas de los padres ajustada en función del sexo del niño). Se han desarrollado curvas específicas de crecimiento para la talla de las niñas con síndrome de Turner.

Son frecuentes los **defectos cardíacos** asociados. En las niñas con síndrome de Turner, las consecuencias amenazantes para la vida asociadas con la haploinsuficiencia del cromosoma X implican al sistema cardiovascular. Existe un riesgo 4-5 veces mayor de mortalidad prematura secundaria a enfermedades cardíacas congénitas y a enfermedad coronaria prematura en mujeres adultas con síndrome de Turner. En las pacientes con síndrome de Turner se presentan defectos cardíacos clínicamente silentes, fundamentalmente la válvula aórtica bicúspide, pero también la dilatación de la aorta ascendente, coartación aórtica y el drenaje venoso pulmonar anómalo parcial. Independientemente de la edad de diagnóstico, en todas las pacientes con síndrome de Turner está indicado un examen cardiológico exhaustivo por un cardiólogo especialista en cardiopatías congénitas. La evaluación

604.1 Hipogonadismo hipergonadotropo femenino (hipogonadismo primario)

Alvina R. Kansra y Patricia A. Donohoue

El diagnóstico del hipogonadismo hipergonadotropo antes de la pubertad es difícil. Excepto en el síndrome de Turner, la mayor parte de las pacientes afectadas no presenta manifestaciones clínicas prepuberales.

SÍNDROME DE TURNER

Turner describió un síndrome que consiste en infantilismo sexual, cuello alado y cíbito valgo en mujeres adultas (v. cap. 98). Ullrich describió a una niña con talla baja y muchas características fenotípicas comunes. El término *síndrome de Ullrich-Turner* se emplea frecuentemente en Europa, pero pocas veces en Estados Unidos, donde el trastorno se denomina síndrome de Turner. El síndrome se define como la combinación de las características fenotípicas típicas acompañadas de la ausencia completa o parcial del segundo cromosoma X, con o sin mosaicismo.



Fig. 604.1 Síndrome de Turner en una niña de 15 años que presentaba un fallo de la maduración sexual, talla baja, cíbito valgo y bocio. No presentaba cuello alado. El cariotipo mostró una dotación cromosómica 45,X/46,XX.

cardiológica completa, incluido el ecocardiograma, muestra la presencia de válvulas aórticas bicúspides no estenóticas en aproximadamente un 33-50% de las pacientes. Posteriormente, la enfermedad valvular aórtica bicúspide puede progresar a una dilatación de la raíz aórtica. Defectos menos frecuentes son la coartación aórtica (20%), la estenosis aórtica, el prolapsio de la válvula mitral y el drenaje venoso pulmonar anómalo. En un estudio, el 38% de las pacientes con cariotipo 45,X tenía malformaciones cardiovasculares comparado con el 11% de aquellas con monosomía X en mosaico; las más frecuentes eran las anomalías de la válvula aórtica y la coartación aórtica. El cuello alado en las pacientes con o sin síndromes cromosómicos reconocidos se asocia a defectos cardíacos relacionados y no relacionados con el flujo. Entre las pacientes con síndrome de Turner, las que presentan cuello alado tienen una posibilidad mucho mayor de tener coartación de aorta que las que no lo presentan. El ecocardiograma transtorácico en niñas pequeñas es adecuado si la anatomía cardiaca se visualiza con claridad; en caso contrario, deben considerarse estudios de angiorresonancia magnética de cribado en pacientes asintomáticas con síndrome de Turner. En la adolescencia, e indudablemente antes de que se contemple un embarazo (cuando este sea posible), debe considerarse repetir la evaluación cardiológica incluso en las pacientes sin hallazgos previos de anomalías cardíacas. La presión arterial se ha de controlar de forma rutinaria incluso en ausencia de lesiones cardíacas o renales, especialmente en las pacientes con indicios de dilatación de la raíz aórtica. La RM cardiaca es de gran utilidad para detectar y monitorizar la dilatación de la raíz aórtica.

En todas las pacientes con síndrome de Turner debe realizarse una ecografía renal en el momento del diagnóstico. Entre un cuarto y un tercio de las pacientes presenta **malformaciones renales** en la exploración ecográfica (un 50% de las que tienen cariotipos 45,X). Los defectos más graves son el riñón pélvico, el riñón en hendidura, la duplicación del sistema colector, la ausencia completa de un riñón y la obstrucción de la unión pieloureteral. Algunas malformaciones pueden incrementar el riesgo de hipertensión y de infecciones del tracto urinario. También es frecuente la hipertensión idiopática. Las niñas con síndrome de Turner que tienen hallazgos ecográficos renales normales no desarrollan enfermedad renal durante una media de seguimiento de 6 años.

Cuando los ovarios se exploraban mediante ecografía, los estudios anti-gouos encontraron una disminución significativa del porcentaje de ovarios

detectables desde la lactancia hasta la etapa final de la infancia. Un informe posterior no encontró estas diferencias relacionadas con la edad en un estudio transversal y longitudinal: un 27-46% de las pacientes tenía ovarios detectables a distintas edades; el 76% de las pacientes con mosaicismo X y el 26% de las que presentaban un cariotipo 45,X tenía ovarios detectables.

Habitualmente la maduración sexual no se produce, pero un 10-20% de las niñas presenta un desarrollo mamario espontáneo y un pequeño porcentaje tiene menstruaciones. La insuficiencia gonadal primaria se asocia con un inicio precoz de la adrenarquía (elevación del sulfato de deshidroepiandrosterona), pero con una pubarquia tardía (desarrollo del vello púbico). Se han descrito embarazos espontáneos en pacientes con síndrome de Turner con menstruación. Se ha descrito menopausia precoz, aumento del riesgo de aborto y mayor riesgo de presentar trisomía 21 en la descendencia. Una mujer con cariotipo 45,X/46,X,r(X) que recibió tratamiento hormonal sustitutivo tuvo tres embarazos: un varón 46,XY normal, un aborto espontáneo y una niña sana a término con síndrome de Turner 45,X/46,X,r(X).

Los anticuerpos antitiroideos (anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y/o antitiroglobulina) se presentan en un 30-50% de las pacientes. La prevalencia aumenta con la edad. En el 10-30% existe **enfermedad tiroidea autoinmune**, con o sin la presencia de bocio. En las pacientes con síndrome de Turner se producen alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono dependientes de la edad, caracterizados por intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina y, solo en pocos casos, por una diabetes tipo 2 franca. En las mujeres 45,X se ha descrito una alteración de la secreción de insulina. Los niveles de colesterol están elevados en la adolescencia, independientemente del índice de masa corporal o del cariotipo.

Se han descrito casos de **enfermedad inflamatoria intestinal** (tanto enfermedad de Crohn como colitis ulcerosa), hemorragia digestiva debida a una vascularización mesentérica anómala y retraso del vaciamiento gástrico. Se recomienda el cribado para la enfermedad celíaca, ya que el riesgo de padecerla está incrementado en el síndrome de Turner, con un 4-6% de pacientes afectadas. Aunque el síndrome de Turner se asocia con enfermedades autoinmunes, la prevalencia de diabetes tipo 1 en el síndrome de Turner no es muy elevada.

Las **malformaciones esternales** pueden detectarse mediante radiografías laterales de tórax. El aumento del ángulo de alineación del codo no suele ser clínicamente significativo. La escoliosis se presenta en alrededor del 10% de las niñas adolescentes. La displasia congénita de cadera es más frecuente que en la población general. Los hallazgos oculares descritos consisten en disgenesia del segmento anterior y queratocono. Los nevus pigmentados se vuelven más llamativos con la edad, y los nevus melanocíticos son frecuentes. Con poca frecuencia se describen hiperhidrosis esencial, torus mandibularis y alopecia areata.

Aproximadamente el 75% de las pacientes desarrolla **otitis media bilateral recurrente**. Es frecuente el déficit de audición neurosensorial y su presencia aumenta con la edad. Los problemas con la integración sensitivo-motora rudimentaria y fina, la ausencia de deambulación antes de los 15 meses de edad y la disfunción precoz del lenguaje plantean con frecuencia preguntas acerca del retraso del desarrollo, pero la inteligencia es normal en la mayoría de las pacientes. Sin embargo, en las pacientes con 45,X/46,X,r(X) sí se produce discapacidad intelectual; el cromosoma en anillo no es capaz de desactivarse y provoca la existencia de dos cromosomas X funcionantes.

Debe prestarse especial atención al desarrollo psicosocial en las niñas con síndrome de Turner. En estas niñas, en general, las funciones de comportamiento son normales, pero presentan un riesgo elevado de aislamiento social, inmadurez y ansiedad. Otros trastornos, como la dislexia, los problemas de aprendizaje no verbal y el trastorno de déficit de atención, han sido descritos en las niñas con síndrome de Turner. En los adultos, los déficits en las habilidades de percepción espacial son más frecuentes que en la población general. Ciertas pruebas no confirmadas sugieren la existencia de una impronta en un locus ligado al X que afecta a la función cognitiva, como las habilidades verbales y ejecutivas de alto nivel. Estas funciones son aparentemente mejores cuando el cromosoma X es de origen paterno.

La prevalencia del mosaicismo depende en gran parte de las técnicas empleadas para estudiar los patrones cromosómicos. El uso de la hibridación fluorescente in situ y de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)-transcriptasa inversa ha aumentado la prevalencia comunicada de patrones con mosaicismo hasta un 60-74%.

El mosaicismo que implica al cromosoma Y se presenta en un 5%. En un estudio poblacional, empleando PCR con cinco tipos diferentes de cebadores, se encontró material del cromosoma Y en el 12,2%. Entre las pacientes Y-positivas, el **gonadoblastoma** se presentó en un 7-10%. Por ello, la recomendación actual es que la gonadectomía profiláctica debería realizarse incluso en ausencia de imágenes tumorales en la RM o la TC. El

momento para realizar este procedimiento es en el diagnóstico, pero puede que esto requiera ser reevaluado en el futuro. El locus del gonadoblastoma en el cromosoma Y (GBY) se encuentra próximo al centrómero de Y. La sola presencia del locus SRY (región determinante del sexo en el cromosoma Y) no es suficiente para conferir un aumento de la susceptibilidad para el desarrollo del gonadoblastoma. Un estudio detallado de 53 pacientes con síndrome de Turner mediante PCR anidada descartó un mosaicismo Y de bajo nivel en casi todos los casos. Un segundo análisis con PCR detectó SRY en la parte distal del brazo corto del cromosoma Y solo en dos pacientes. Por ello, no está indicada la realización de PCR de forma sistemática para la detección del cromosoma Y con el propósito de estimar el riesgo de gonadoblastoma. La genotipificación cuantitativa de alto rendimiento puede proporcionar un método eficaz y barato para identificar las anomalías del cromosoma X y el material del cromosoma Y.

En las pacientes con mosaicismo 45,X/46,XX, las anomalías clínicas están atenuadas o son más escasas; la talla baja es tan frecuente como en las pacientes 45,X y puede ser la única manifestación del trastorno además de la insuficiencia ovárica (v. fig. 604.1).

Pruebas complementarias

Debe considerarse la realización rutinaria de un análisis cromosómico en todas las niñas con talla baja. En un estudio sistemático, utilizando el análisis de Southern blot de ADN leucocitario, se detectó el síndrome de Turner en el 4,8% de las niñas remitidas a un servicio de endocrinología por talla baja. En las pacientes con un cromosoma marcador en alguna o en todas las células, se deben analizar las secuencias de ADN del centrómero del cromosoma Y o de regiones cercanas a él para el GBY.

Está indicada la realización de una ecografía cardiaca, renal y ovárica después de establecer el diagnóstico. Las alteraciones esqueléticas más frecuentes son el acortamiento del 4.^º metatarsiano y metacarpiano, la disgenesia epifisaria en las articulaciones de las rodillas y los codos, la deformidad de Madelung, la escoliosis y, en pacientes de más edad, la inadecuada mineralización ósea.

Los niveles plasmáticos de gonadotropinas, especialmente de la hormona foliculoestimulante (FSH), están muy elevados, más que los de los controles ajustados por edad durante la lactancia; a los 2-3 años de edad se produce una disminución progresiva de los niveles hasta que alcanzan su punto más bajo a los 6-8 años, y a los 10-11 años aumentan hasta niveles propios de adultos castrados.

Deben determinarse periódicamente los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina para detectar tiroiditis autoinmunes, y si son positivos, han de obtenerse los niveles de tiroxina y tirotropina. En las niñas con síndrome de Turner debe realizarse un cribado de **enfermedad celíaca** mediante la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa tisular tipo inmunoglobulina A. El estudio inicial debe hacerse a los 4 años y repetirse cada 2-5 años. Estudios extensos no han podido determinar si el déficit de hormona del crecimiento tiene una función importante en la patogenia del trastorno del crecimiento. En las adolescentes se ven defectos en los patrones normales de secreción de hormona del crecimiento debido a la falta de esteroides gonadales, pero no en las niñas pequeñas con síndrome de Turner. In vitro, los monocitos y los linfocitos muestran una sensibilidad disminuida al factor de crecimiento 1 similar a la insulina.

Tratamiento

El tratamiento con hormona del crecimiento humana recombinante aumenta la velocidad de crecimiento y la talla final en la mayoría de las niñas, pero no en todas las que presentan síndrome de Turner. Muchas alcanzan tallas de más de 150 cm cuando el tratamiento se inicia de forma precoz. En un ensayo clínico extenso, multicéntrico, controlado con placebo, 99 pacientes con síndrome de Turner que comenzaron a recibir hormona del crecimiento a una edad promedio de 10,9 años a dosis entre 0,27 y 0,36 mg/kg/semana lograron una talla media de 149 cm, de las cuales casi un tercio alcanzó una altura superior a 152,4 cm. En Holanda, dosis más altas de hormona del crecimiento (hasta 0,63 mg/kg/semana en el tercer año de tratamiento) consiguió que el 85% de las pacientes lograra tallas adultas con valores normales para la población holandesa de referencia. El tratamiento con hormona del crecimiento debe iniciarse en la etapa precoz de la infancia y/o cuando existan signos de atenuación de la velocidad de crecimiento en las curvas específicas de crecimiento para el síndrome de Turner. La dosis media inicial de hormona del crecimiento es 0,375 mg/kg/semana. El tratamiento con hormona del crecimiento no agrava significativamente la tolerancia a los hidratos de carbono y no produce efectos adversos importantes en las pacientes con síndrome de Turner. Los niveles plasmáticos de factor de crecimiento 1 similar a la insulina deben ser controlados si la paciente está recibiendo dosis altas de hormona del crecimiento. Si los niveles de factor de

crecimiento 1 similar a la insulina están significativamente elevados, puede ser necesario reducir la dosis de hormona del crecimiento. El tratamiento con hormona del crecimiento puede causar un crecimiento excesivo de las manos y los pies en algunas niñas con síndrome de Turner.

La oxandrolona también se ha usado para tratar la talla baja asociada con el síndrome de Turner, sola o en combinación con hormona del crecimiento. Este esteroide anabólico sintético tiene débiles efectos androgénicos, y las pacientes deben ser seguidas por si aparecen signos de pubarquia, así como hepatotoxicidad. Esta última es poco frecuente.

Está indicado el tratamiento sustitutivo con estrógenos, pero el consenso acerca de la edad óptima para iniciarlos es escaso. Siempre ha de tenerse en cuenta la preparación psicológica de la paciente para aceptar el tratamiento. La mejoría del crecimiento de las niñas tratadas con hormona del crecimiento durante la infancia permite el inicio del tratamiento sustitutivo con estrógenos a los 12-13 años de edad. Retrasar el tratamiento con estrógenos hasta los 15 años para optimizar el potencial de crecimiento, como antes se recomendaba, parece injustificado. Este cambio para comenzar antes el tratamiento con estrógenos se consideró debido a la importancia psicológica de tener una edad apropiada para la maduración puberal. Además, el retraso del tratamiento con estrógenos podría ser también perjudicial para la salud ósea y posiblemente para otros aspectos de la salud de la niña. Un tratamiento sustitutivo con dosis bajas de estrógenos a los 12 años permite un ritmo normal de la pubertad sin interferir con el efecto positivo que la hormona del crecimiento tiene sobre la talla adulta final. El tratamiento con estrógenos mejora la memoria verbal y no verbal de las niñas con síndrome de Turner. En las mujeres jóvenes con un desarrollo puberal apropiado para la edad que consiguen una talla normal, los resultados de los cuestionarios de calidad de vida relacionada con la edad son normales.

Existen muchos preparados de estrógenos. Los estrógenos orales han sido los más empleados hasta ahora. Los parches transdérmicos están ganando popularidad. Esto se debe a que estos parches evitan el metabolismo hepático de primer paso, por lo que requieren solo una pequeña cantidad de estrógenos para lograr los niveles adecuados para su función. En caso de optar por una preparación oral, un estrógeno conjugado, 0,15-0,625 mg diarios, o el estradiol micronizado, 0,5 mg, administrados diariamente durante 3-6 meses, suelen ser eficaces en la inducción de la pubertad. Las recomendaciones para el tratamiento con parches transdérmicos son 6,25 µg diarios, que gradualmente se aumentan a lo largo de 2 años hasta la dosis adulta de 100-200 µg diarios. Posteriormente el estrógeno se puede administrar en ciclos (en los días 1-23) o no. Se añade un progestágeno (en los días 10-23) a dosis de 5-10 mg diarios. En la semana siguiente a la toma del progestágeno suele producirse una hemorragia por privación. El tratamiento sustitutivo hormonal también se puede realizar con anticonceptivos orales combinados.

El análisis cromosómico prenatal por edad materna avanzada ha demostrado una frecuencia de 45,X/46,XX que es 10 veces mayor que cuando se diagnostica de forma posnatal. La mayoría de pacientes no presenta manifestaciones clínicas de síndrome de Turner y los niveles de gonadotropinas son normales. Es importante tener en cuenta este fenotipo leve para plantear la actitud a seguir.

El apoyo psicosocial a estas niñas es un componente integral del tratamiento. Se recomienda una exhaustiva evaluación de la educación psicológica en el momento del diagnóstico del síndrome de Turner, cuando aparecen alteraciones comportamentales o cognitivas o inmediatamente antes de entrar en el colegio. La Sociedad del Síndrome de Turner, que cuenta con oficinas locales en Estados Unidos y con grupos similares en Canadá y otros países, proporciona un sistema de apoyo valioso para estas pacientes y sus familias, además del aporteado por el equipo sanitario.

Se han llevado a término con éxito embarazos empleando la donación de óvulos y la fertilización in vitro. Las adolescentes con algún signo de pubertad espontánea pueden tener ovarios en sus folículos. Queda la posibilidad de usar tejido ovárico con ovocitos inmaduros criopreservado antes de la regresión de los ovarios para futuros embarazos. En las mujeres adultas con síndrome de Turner parece existir una alta prevalencia de alteraciones no diagnosticadas de la densidad mineral ósea, lipídicas y tiroideas. Son frecuentes la intolerancia a la glucosa, la disminución de la primera fase de la respuesta de la insulina, la elevación de la presión arterial y la reducción de la masa magra. La tolerancia a la glucosa empeora, pero la masa magra, la presión arterial y el estado físico general mejoran mediante el tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales. El perfil neurocognitivo de las mujeres adultas es independiente del estado estrogénico.

DISGENESIA GONADAL XX

Algunas mujeres con fenotipo y genotipo normales presentan lesiones gonadales idénticas a las pacientes 45,X pero sin características somáticas de síndrome de Turner; esta entidad se denomina disgenesia gonadal pura o disgenesia ovárica pura.

El trastorno pocas veces se reconoce en niños prepuberales porque los genitales externos son normales, no se aprecian otras anomalías y el crecimiento es normal. En la edad puberal no se produce la maduración sexual. Los niveles plasmáticos de gonadotropinas están elevados. El retraso de la fusión epifisaria puede causar un morfotipo **eunucoide**. La ecografía pélvica muestra ovarios en cintilla.

Los hermanos afectados, la consanguinidad de los progenitores y la incapacidad para descubrir un mosaicismo apuntan a una herencia autosómica recesiva limitada a las mujeres. El trastorno parece ser especialmente frecuente en Finlandia (1/8.300 recién nacidas vivas). En esta población se han demostrado varias mutaciones en el gen del receptor de FSH (en el cromosoma 2p) como causa del trastorno. Por el contrario, no se detectaron mutaciones en el gen del receptor de FSH en mujeres mexicanas con disgenesia gonadal 46,XX. En algunas pacientes, la disgenesia gonadal XX se ha asociado con sordera neurosensorial (**síndrome de Perraute**). También se ha descrito a una paciente con este trastorno y déficit concomitante de hormona del crecimiento y virilización. Existen distintas formas genéticas de este síndrome. La **agenesia mülleriana**, o **síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser**, que tras la disgenesia gonadal es la causa más frecuente de amenorrea primaria (1:4.000-1:5.000 mujeres), se ha descrito asociado a disgenesia gonadal 46,XX en una adolescente de 17 años con amenorrea primaria y ausencia de desarrollo mamario. Se ha documentado un caso de disgerminoma con células gigantes sincitiotrofoblásticas. En una mujer de 18 años con amenorrea primaria y ausencia de estructuras de origen mülleriano, agenesia renal unilateral y signos clínicos de exceso de andrógenos (un fenotipo similar al síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser) se encontró una mutación con pérdida de función en el gen *WNT4*. El tratamiento consiste en terapia sustitutiva con estrógenos.

DISGENESIA GONADAL 45,X/46,XY

La disgenesia gonadal 45,X/46,XY, también llamada **disgenesia gonadal mixta**, presenta una importante variabilidad fenotípica posnatal que puede extenderse desde un síndrome similar al de Turner hasta un fenotipo masculino con uretra peneana; es posible delinear tres fenotipos clínicos principales. La talla baja es un hallazgo esencial en todos los niños afectados. El 90% de los casos diagnosticados de forma prenatal tiene un fenotipo masculino normal.

Algunos pacientes no tienen signos de virilización; presentan un fenotipo femenino y, con frecuencia, signos somáticos del síndrome de Turner. El trastorno se descubre antes de la pubertad, cuando se realizan estudios cromosómicos en niñas con talla baja, o más tarde, cuando se realizan debido a la ausencia de maduración sexual. Existen trompas de Falopio y útero. Las gónadas consisten en unas cintillas intraabdominales indiferenciadas, cuyo estudio cromosómico con frecuencia muestra una línea celular XY. La gónada rudimentaria es algo diferente de la de las niñas con síndrome de Turner; además de tejido conjuntivo ondulado, existen con frecuencia estructuras tubulares o en forma de cordón, grupos ocasionales de células granulosas y, frecuentemente, células mesenquimáticas o hiliares.

Algunos niños presentan una virilización leve que se manifiesta solo por una clitoromegalia prepupal. Las estructuras müllerianas normales están presentes, pero se produce virilización en la pubertad. Estos pacientes generalmente tienen un testículo intraabdominal, una gónada rudimentaria contralateral y trompas de Falopio bilaterales.

Muchos niños 45,X/46,XY se presentan con ambigüedad genital franca en la lactancia (fig. 604.2). Existe un testículo y un conducto deferente en un lado en el pliegue labioescrotal y se identifica una gónada rudimentaria en el lado contralateral. A pesar de la presencia de un testículo, con frecuencia existen trompas de Falopio bilaterales. A menudo se encuentra un útero infantil o rudimentario.

Se han descrito otros genotipos y fenotipos en la disgenesia gonadal mixta. Aproximadamente el 25% de 200 pacientes analizados tiene un cromosoma Y dicéntrico (45,X/46,X,dic Y). En algunos pacientes, el cromosoma Y puede estar representado por solo un fragmento (45,X/45,X +fra); la aplicación de sondas específicas para Y puede establecer el origen de dicho fragmento. No está claro por qué el mismo genotipo (45,X/46,XY) puede producir tantos fenotipos distintos. En algunos pacientes se han descrito mutaciones del gen SRY.

Los niños con un fenotipo femenino no presentan problemas en la decisión sobre la asignación de sexo. Los pacientes que presentan solo una virilización ligera generalmente son asignados a un sexo femenino antes de que se establezca un diagnóstico. Los pacientes con ambigüedad de los genitales suelen ser clínicamente indistinguibles de los pacientes con varios tipos de trastornos del desarrollo sexual 46,XY (TDS 46,XY). En algunos casos, puede ser necesario ser muy cuidadoso al considerar la asignación de un sexo de crianza. Los factores que pueden influir en esta decisión incluyen la talla



Fig. 604.2 Recién nacido 45,X/46,XY, con un trastorno cromosómico del desarrollo sexual, en el que se observaron al nacer genitales externos de aspecto masculino con un pene de 2,5 x 1,2 cm e hipospadias penoscrotal. La gónada izquierda era palpable dentro del escroto incompletamente fusionado, mientras que no se palpaba la gónada derecha. La biopsia gonadal reveló un testículo en el lado izquierdo y una gónada en cintilla en el derecho. El diagnóstico fue de disgenesia gonadal mixta. (De Remeith SA, Wherret DK: Disorders of sexual development. En Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors: Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine, ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig. 98-13.)

baja, la necesidad de una reconstrucción genital, la presencia de estructuras müllerianas y la necesidad de gonadectomía debido a la predisposición de la gónada al desarrollo de neoplasias malignas. En algunos pacientes seguidos hasta la edad adulta, el supuesto testículo normal demuestra ser disgenético, con pérdida posterior de la función de las células de Leydig y de Sertoli (v. cap. 601). En un análisis de 22 pacientes con disgenesia gonadal mixta no se encontraron asociaciones o correlaciones significativas entre los fenotipos interno y externo o la función endocrina y las características morfológicas de la gónada. La asignación del sexo se determinó por el aspecto de los genitales externos. En 11 pacientes los niveles de testosterona basal y tras la estimulación con gonadotropina coriónica humana eran más bajos que en los individuos control.

Los tumores gonadales, generalmente **gonadoblastomas**, se presentan en aproximadamente un 25% de estos niños. Como se ha expuesto con anterioridad, se ha localizado un locus de gonadoblastoma en una región cercana al centrómero del cromosoma Y (GBY). Estos tumores de células germinales están precedidos por cambios de carcinoma in situ. De acuerdo con esto, ambas gónadas deben ser extirpadas en todos los pacientes a los que se asigna sexo femenino, y la gónada indiferenciada debe ser extirpada en los pacientes a quienes se asigna sexo masculino.

No existe una correlación entre la proporción de células 45,X/46,XY en la sangre o en los fibroblastos y el fenotipo. En el pasado, todos los pacientes consultaban debido a sus fenotipos anómalos. Sin embargo, el mosaicismo 45,X/46,XY se encuentra en aproximadamente un 7% de los fetos con mosaicismos cromosómicos verdaderos encontrados de forma prenatal. De 76 lactantes con mosaicismo 45,X/46,XY diagnosticados de forma prenatal, 72 tenían un fenotipo masculino normal, 1 presentaba un fenotipo femenino y solo 3 varones tenían hipospadias. De 12 varones cuyas gónadas fueron examinadas, solo 3 eran anómalas. Estos datos deben tenerse en cuenta al aconsejar a una familia en la que se descubre un genotipo 45,X/46,XY de forma prenatal.

MUJERES XXX, XXXX Y XXXXX Mujeres XXX

La composición cromosómica 47,XXX (trisomía) es la anomalía más frecuente de cromosoma X extra en mujeres, presentándose en casi 1/1.000

nacidas vivas. En un 68% de los casos, este trastorno está causado por la no disyunción meiótica materna; sin embargo, la mayoría de las composiciones 45,X y la mitad de las 47,XXY están causadas por errores en los cromosomas sexuales de origen paterno. El fenotipo es el de una mujer normal, por lo que las lactantes y las niñas afectadas no son reconocibles por la apariencia de sus genitales.

El desarrollo sexual y la menarqua son normales. La mayoría de los embarazos da lugar a niños normales. A los 2 años de edad, los retrasos del habla y del lenguaje se hacen evidentes y se aprecia la ausencia de coordinación, mal rendimiento escolar y comportamiento inmaduro. Estas niñas tienden a ser altas, presentan trastornos del comportamiento y a menudo requieren clases de educación especial. Empleando RM de alta resolución, 10 pacientes 47,XXX tenían amígdalas de menor volumen que los 20 controles euploides; 10 pacientes 47,XXY tenían amígdalas de volumen aún menor. En una revisión con 155 niñas, el 62% era físicamente normal. Existe una variabilidad considerable en el síndrome, de modo que una pequeña proporción de niñas afectadas tiene buena coordinación, adaptación social y un rendimiento escolar superior.

Mujeres XXXX y XXXXX

La gran mayoría de las mujeres con estos cariotipos infrecuentes sufre discapacidad intelectual. El epicanto, el hipertelorismo, la clinodactilia, los pliegues palmares transversos, la sinostosis radiocubital y las cardiopatías congénitas son defectos frecuentemente asociados. La maduración sexual suele ser incompleta y puede no producirse en absoluto. A pesar de ello, tres mujeres con el síndrome de cuádruple X tuvieron descendencia, pero no se han descrito gestaciones en las mujeres 49,XXXXX. La mayoría de las mujeres 48,XXXX tiende a ser alta, con una talla media de 169 cm, mientras que la baja estatura es una característica frecuente del fenotipo 49,XXXXX.

SÍNDROME DE NOONAN

Las niñas con síndrome de Noonan muestran determinadas anomalías que también se presentan en las niñas con síndrome de Turner 45,X, pero tienen cromosomas normales 46,XX (v. cap. 98.4). Las anomalías más frecuentes son las mismas descritas para los varones con síndrome de Noonan (v. cap. 601). La talla baja es uno de los signos cardinales de este síndrome. El fenotipo difiere del síndrome de Turner en varios aspectos. La discapacidad intelectual se presenta con frecuencia, la cardiopatía más común es la estenosis valvular pulmonar o la comunicación interauricular más que los defectos aórticos; habitualmente se produce una maduración sexual normal, aunque suele retrasarse una media de 2 años y se ha descrito insuficiencia ovárica precoz. La FDA ha aprobado el tratamiento con hormona del crecimiento en los pacientes con síndrome de Noonan y talla baja.

OTROS DEFECTOS OVÁRICOS

Algunas mujeres jóvenes sin anomalías cromosómicas presentan gónadas rudimentarias que pueden contener células germinales de forma solo ocasional o inexistente. Las gonadotropinas se muestran elevadas. Los fármacos citotóxicos, especialmente los alquilantes, como la ciclofosfamida y el busulfán, la procarbazina, el etopósido y la exposición de los ovarios a la radioterapia oncológica, son causas frecuentes de insuficiencia ovárica. Las mujeres jóvenes con enfermedad de Hodgkin demuestran que la combinación de quimioterapia y radioterapia pélvica puede ser más perjudicial que uno u otro tratamiento por separado. Las adolescentes tienen más probabilidades que las mujeres de más edad de mantener o recuperar la función ovárica tras la radioterapia o la quimioterapia combinada; se han producido embarazos normales tras este tratamiento. Los regímenes terapéuticos pueden producir cierta lesión ovárica en la mayoría de las niñas tratadas por cáncer. La mediana de la dosis letal del ovocito humano se estima en aproximadamente 4 Gy; dosis de tan solo 6 Gy han producido amenorrea primaria. La transposición ovárica antes de la radioterapia abdominal y pélvica en la infancia puede preservar la función ovárica mediante la disminución de la exposición del ovario a menos de 4-7 Gy.

El **fallo ovárico autoinmune** se produce en el 60% de las niñas mayores de 13 años con poliendocrinopatía autoinmune tipo I (enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea). Este trastorno, también denominado *enfermedad poliglandular autoinmune tipo 1*, es infrecuente en el mundo, pero no en Finlandia, donde, como consecuencia de un efecto fundador genético, se presenta en 1:25.000 personas. El gen de este trastorno se localiza en el cromosoma 21 y se asocia al antígeno leucocitario humano (HLA) DR5. En las pacientes con enfermedad poliglandular autoinmune tipo I y insuficiencia ovárica se ha descrito una asociación con el HLA-A3. Las niñas afectadas pueden no presentar desarrollo sexual o puede producirse amenorrea secundaria en las mujeres jóvenes. Los ovarios pueden tener infiltración linfocitaria o mostrarse simplemente como cintillas. La mayoría

de las pacientes afectadas tiene anticuerpos circulantes contra las células esteroideas y autoanticuerpos contra la 21-hidroxilasa. Se ha encontrado un hipogonadismo en el 5% de las pacientes con síndromes poliglandulares autoinmunes.

El trastorno también se presenta en mujeres jóvenes como un hecho aislado o asociado a otros trastornos autoinmunes, produciendo amenorrea secundaria (fallo ovárico precoz [FOP]). Se presenta en el 0,2-0,9% de las mujeres menores de 40 años. El FOP es una entidad heterogénea con muchas causas: cromosómica, genética, enzimática, infecciosa o iatrogénica. Cuando se asocia a enfermedad suprarrenal autoinmune, suelen existir autoanticuerpos contra las células esteroideas. Estos anticuerpos reaccionan con las enzimas P450ccc, 17 α -OH o 21-OH. Cuando se asocian con múltiples enfermedades autoinmunes endocrinas y no endocrinas, pero no con autoinmunidad suprarrenal, son infrecuentes los autoanticuerpos contra las células esteroideas. Se encuentra un segundo trastorno autoinmune, con frecuencia subclínico, en un 10-39% de las pacientes adultas con FOP; entre ellos pueden estar las tiroidopatías autoinmunes, diabetes de tipo 1, LES, enfermedad inflamatoria intestinal, trombocitopenia o anemia hemolítica inmunitarias, celiaquía, miastenia grave y artritis reumatoide. Una mujer de 17 años con púrpura trombocitopénica idiopática y cromosomas 47,XXX tenía un FOP autoinmune. Las pacientes con FOP no presentan los defectos neurocognitivos que si se encuentran en las que padecen síndrome de Turner.

La **galactosemia**, especialmente la forma clásica de la enfermedad, suele producir lesión ovárica, que comienza durante la vida intrauterina. Los niveles de FSH y de hormona luteinizante (LH) están elevados en los primeros momentos de la vida. La lesión ovárica puede ser debida al déficit de galactosa uridindifosfato (v. cap. 105). El **síndrome de Denys-Drash**, causado por una mutación en *WT1*, puede producir disgenesia ovárica.

La **ataxia-telangiectasia** puede asociarse a hipoplasia ovárica y a gonadotropinas elevadas; la causa es desconocida. Se han producido gonadoblastomas y disgerminomas en algunas niñas.

También se ha propuesto que el **hipogonadismo hipogonadotropo** puede producirse debido a la resistencia del ovario a las gonadotropinas tanto endógenas como exógenas (síndrome de Savage). Esta entidad también se produce en las mujeres con FOP. Anticuerpos antiovárico o anomalías en el receptor de FSH pueden causar este trastorno. La mutación en el gen del receptor de FSH ha sido descrita como un trastorno autosómico recesivo (v. cap. 600). Algunas mujeres con cromosomas 46,XX y amenorrea primaria con niveles elevados de gonadotropinas presentaban mutaciones inactivadoras del gen del receptor de LH. Esto sugiere que se necesita la acción de la LH para el desarrollo folicular y la ovulación normales. Otros defectos genéticos asociados con una insuficiencia ovárica son las mutaciones del gen que codifica el factor de transcripción *SF-1*, *FOXL2*, *GNAS*, *CYP17* y *CYP19*.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

604.2 Hipogonadismo hipogonadotropo femenino (hipogonadismo secundario)

Alvina R. Kansra y Patricia A. Donohoue

La hipofunción ovárica puede ser la consecuencia de la incapacidad para secretar pulsos normales de las gonadotropinas LH y FSH. El hipogonadismo hipogonadotropo puede producirse si el eje hipotalámico-hipofisario se interrumpe a nivel hipotalámico o hipofisario. Los mecanismos que producen un hipogonadismo hipogonadotropo incluyen fallos en el generador hipotalámico de pulsos de hormona liberadora de LH (también conocida como *hormona liberadora de gonadotropinas*) o incapacidad de la hipófisis de responder con secreción de LH y FSH. Con frecuencia es difícil distinguir entre un retraso constitucional marcado y un hipogonadismo hipogonadotropo.

ETIOLOGÍA

Hipopituitarismo

El hipogonadismo hipogonadotropo se encuentra más habitualmente con un déficit hormonal múltiple hipofisario secundario a malformaciones (p. ej., displasia septoóptica y otros defectos de la línea media), defectos en los factores de transcripción hipofisarios como en *PROP-1* o lesiones hipofisarias adquiridas después del nacimiento. El déficit aislado de gonadotropinas familiar asociado con anosmia (síndrome de Kallmann) puede afectar a mujeres. Se han identificado muchas otras causas genéticas de hipogonadismo hipogonadotropo. Un gen importante en la secreción de la hormona liberadora de LH se denomina *KISS* (que codifica la proteína

kisspeptina), que se sugiere que desempeña un papel en el desarrollo de las células secretoras de hormona liberadora de LH. Otro grupo de genes que recientemente se han implicado en el hipogonadismo hipogonadotropo son los genes de la neurocincina B (*TAC3*) y su receptor (*TAC3R*).

En los niños con hipopituitarismo idiopático, el defecto habitualmente se encuentra en el hipotálamo. En estos pacientes, la administración de hormona liberadora de gonadotropinas produce un aumento de los niveles plasmáticos de FSH y de LH, lo cual establece la integridad de la hipófisis.

El hipogonadismo hipogonadotropo es menos frecuente que el hipogonadismo hipergonadotropo. La función ovárica puede ser anómala cuando se asocia a un exceso de LH, entidad conocida como síndrome de ovario poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal, v. cap. 567).

Déficit aislado de gonadotropinas

Este grupo heterogéneo de trastornos se evalúa más claramente mediante la prueba de estimulación con análogos de hormona liberadora de gonadotropinas que con la simple determinación de los niveles de gonadotropinas. En la mayoría de los niños, la glándula hipofisaria es normal y el defecto que causa déficit de gonadotropinas se origina en el hipotálamo. Los pacientes con hiperprolactinemia, la mayoría de las veces debida a un adenoma secretor de prolactina, suelen tener suprimida la secreción de gonadotropinas. Si ya se ha producido el desarrollo de las mamas, se observan con frecuencia galactorrea y amenorrea.

Se han descrito varios casos esporádicos de anosmia con hipogonadismo hipogonadotropo. Se han descrito mujeres con hipogonadismo y **anosmia** en familias con síndrome de Kallmann, aunque el hipogonadismo afecta con más frecuencia a los varones de estas familias. Se han identificado mutaciones en el gen de la subunidad β de FSH y LH.

Algunos trastornos autosómicos recesivos, como los síndromes de Laurence-Moon-Biedl, de lentigos múltiples y de Carpenter, parecen que incluyen en ocasiones un déficit de hormonas gonadotrópicas. Los pacientes con síndrome de Prader-Willi suelen tener cierto grado de hipogonadismo hipogonadotropo. Las niñas con talasemia grave pueden presentar un déficit de gonadotropinas por lesión de la hipófisis causada por la sobrecarga crónica de hierro secundaria a las múltiples transfusiones. La anorexia nerviosa produce con frecuencia un hipogonadismo hipogonadotropo. Los escasos pacientes descritos con déficit de leptina o defectos del receptor de leptina presentan un fracaso de la maduración puberal debido a un déficit de gonadotropinas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede ser evidente en las pacientes con otros déficits de hormonas tróficas hipofisarias, pero, al igual que en los varones, es difícil diferenciar el hipogonadismo hipogonadotropo aislado del retraso fisiológico de la pubertad. Las determinaciones repetidas de FSH y LH, especialmente durante el sueño, pueden mostrar los niveles crecientes que indican el inicio de la pubertad. La prueba de estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas o uno de sus análogos puede ayudar a establecer el diagnóstico. La morbilidad asociada tanto en hombres como en mujeres con hipogonadismo hipogonadotropo incluye infertilidad y riesgo incrementado de osteoporosis.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

8 años de edad pueden causar signos de pubertad. Los cánceres ováricos son las neoplasias del aparato genital más frecuentes en la adolescencia y suponen solo un 1% de las neoplasias malignas infantiles. Más del 60% son tumores de células germinales, la mayoría de los cuales son disgerminomas que pueden secretar marcadores tumorales y hormonas sexuales (v. cap. 530). El 5-10% de los tumores de células germinales se produce en mujeres fenotípicas con gónadas anómalas asociadas a la presencia de un cromosoma Y. Los siguientes tumores más frecuentes son los de células epiteliales (20%), y aproximadamente un 10% son tumores del cordón sexual/estromales (tumores de células de la granulosa, de Sertoli y mesenquimales). En los tumores ováricos pueden expresarse múltiples marcadores tumorales, como la α -fetoproteína, la gonadotropina coriónica humana, el antígeno carcinoembrionario, onco-proteínas, p105, p53, mutaciones KRAS, la ciclina D₁, proteínas relacionadas con el factor de crecimiento epidérmico y sus receptores, la catepsina B y otros. En los tumores ováricos se han detectado niveles variables de expresión del gen de la subunidad inhibina-activina.

Las lesiones funcionantes del ovario consisten en quistes benignos o tumores malignos. La mayoría sintetiza estrógenos; solo algunos sintetizan andrógenos. El tumor ovárico productor de estrógenos más frecuente que causa pubertad precoz es el tumor de células de la granulosa. Otros tumores que pueden causar pubertad precoz son los tecomas, los luteomas, los de tipo mixto, los quistes tecaluteínicos y foliculares, y otros tumores de ovario (p. ej., teratoma, coriocarcinoma y disgerminoma).

LESIONES ESTROGÉNICAS DEL OVARIO

Estas lesiones producen un desarrollo sexual precoz isosexual, pero suponen solo un pequeño porcentaje de todos los casos de pubertad precoz. Los quistes foliculares ováricos benignos son los tumores más frecuentes asociados con pubertad precoz isosexual en niñas; pocas veces suelen ser dependientes de gonadotropinas. Los quistes foliculares independientes de gonadotropinas que producen estrógenos con frecuencia están asociados al síndrome de McCune-Albright.

Tumor juvenil de células de la granulosa

En la infancia, la neoplasia ovárica más frecuente con manifestaciones estrogénicas es el tumor de células de la granulosa, aunque solo supone el 1-10% de todos los tumores ováricos. Estos tumores tienen características histológicas distintivas que difieren de las encontradas en mujeres mayores (tumores de células de la granulosa del adulto). Las células tienen una alta actividad mitótica, los folículos suelen ser irregulares, los cuerpos de Call-Exner son infrecuentes y la luteinización es habitual. El tumor puede ser sólido, quístico o de ambos tipos. Por lo general son benignos. En algunos casos este tumor se ha asociado con encondromas múltiples (**enfermedad de Ollier**) y, con menos frecuencia, a hemangiomas subcutáneos múltiples (**síndrome de Maffucci**).

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El tumor juvenil de células de la granulosa se ha observado en recién nacidos y puede manifestarse con precocidad sexual a los 2 años o menos; aproximadamente la mitad de estos tumores se presentaron antes de los 10 años. La media de edad en el momento del diagnóstico es 7,5 años. Los tumores son casi siempre unilaterales. Las mamas aumentan de tamaño, se redondean, adquieren una consistencia firme y los pezones se vuelven prominentes. Los genitales externos recuerdan a los de una niña normal en la pubertad y el útero aumenta de tamaño. Un flujo vaginal blanquecino se sigue de una menstruación irregular o cíclica. Sin embargo, no se produce ovulación. La manifestación inicial puede ser dolor o inflamación abdominal. Generalmente no existe vello púbico a menos que se produzca una virilización leve.

En la mayoría de las niñas puede palparse fácilmente una masa en la porción inferior del abdomen en el momento en el que se produce la precocidad sexual. Sin embargo, el tumor puede ser pequeño y no ser detectado incluso en una exploración cuidadosa rectal y abdominal; los tumores pueden ser detectados mediante ecografía, pero la TC con multidetectores es más sensible. La mayoría de estos tumores (90%) se diagnostica en fases muy tempranas de malignidad.

Los niveles plasmáticos de estradiol se encuentran muy elevados. Los niveles de gonadotropinas están suprimidos y no responden a la estimulación con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas. Los niveles de hormona antimülleriana, de inhibina B y de α -fetoproteína pueden estar elevados. En el 30% de los casos existen mutaciones activadoras de G_S α y en los tumores más agresivos persiste la expresión de GATA-4, mientras que los niveles de hormona antimülleriana son inversamente proporcionales al tamaño tumoral. El desarrollo óseo se muestra moderadamente avanzado. Se han publicado varios casos que muestran la asociación del cariotipo 45,X/46,XY y los genitales ambiguos con tumores de la granulosa ovárica.

Capítulo 605

Seudopubertad precoz debida a lesiones ováricas

Alvina R. Kansra y Patricia A. Donohoue

En raras ocasiones, los signos de pubertad precoz en niñas se deben a lesiones ováricas. Estas lesiones incluyen tumores o quistes que secretan hormonas estrogénicas, androgénicas o ambos tipos. En estas pacientes la producción de esteroides sexuales no está mediada por la secreción de la gonadotropina hipofisaria, por ello se dice que producen una seudopubertad precoz.

Los tumores ováricos son infrecuentes en la población infantil, produciéndose con una tasa de menos de 3/100.000. La mayoría de las masas ováricas son benignas, pero un 10-30% pueden ser malignas. Si aparecen antes de los

Tratamiento y pronóstico

El tumor debe extirparse tan pronto como se establezca el diagnóstico. El pronóstico es excelente debido a que menos del 5% de estos tumores son malignos en las niñas. Sin embargo, los tumores en estadio avanzado se comportan de forma muy agresiva y requieren decisiones difíciles acerca del abordaje quirúrgico, así como sobre el uso de radioterapia y quimioterapia. En los adultos con tumores de células de la granulosa, la expresión de p53 se asocia a un pronóstico desfavorable. Es frecuente la hemorragia vaginal inmediatamente después de la resección del tumor. Los signos de pubertad precoz disminuyen y pueden desaparecer en unos pocos meses tras la intervención. La secreción de estrógenos vuelve a la normalidad.

El tumor del cordón sexual con túbulos anulares es un tumor característico, cuyo origen se piensa que se localiza en las células de la granulosa, que se presenta principalmente en los pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers. Estos tumores son multifocales, bilaterales y generalmente benignos. La presencia de calcificaciones ayuda a la detección ecográfica. El aumento de la producción de aromatasa por estos tumores causa una pubertad precoz independiente de gonadotropinas. Los niveles de inhibina A y B están elevados y disminuyen tras la resección del tumor. En un estudio, 9 de 13 tumores del cordón sexual/estromales mostraron mutaciones del receptor de la hormona foliculoestimulante, lo cual sugiere una participación de dicha mutación en el desarrollo de estos tumores.

El **corioepiteloma** se ha descrito solo de forma ocasional. Se cree que este tumor altamente maligno se origina a partir de un teratoma preexistente. El tumor suele ser unilateral y produce grandes cantidades de gonadotropina coriónica humana, lo cual estimula el ovario contralateral para secretar estrógenos. Los niveles elevados de gonadotropina coriónica humana son diagnósticos.

Quiste folicular

Los quistes ováricos pequeños ($<0,7$ cm de diámetro) son frecuentes en las niñas prepúberes. En la pubertad y en las niñas con pubertad precoz isosexual verdadera se encuentran con frecuencia quistes de mayor tamaño (1-6 cm); estos son secundarios a la estimulación por gonadotropinas. Sin embargo, en niñas pequeñas con pubertad precoz se producen ocasionalmente quistes similares de mayor tamaño en ausencia de hormona luteinizante y estimuladora de folículos. Debido a que la resección quirúrgica o la involución espontánea de estos quistes producen una regresión de los cambios puberales, existen pocas dudas de que sean la causa de estos. El mecanismo de producción de estos quistes de funcionamiento autónomo es desconocido. Pueden formarse solo una vez, o bien desaparecer y recidivar, lo cual causa incrementos y remisiones de los signos de pubertad precoz. Pueden ser también uni o bilaterales. La precocidad sexual que se produce en las niñas pequeñas con **síndrome de McCune-Albright** se asocia generalmente a quistes foliculares autónomos causados por una mutación somática activadora de la proteína G_sα que se produce precozmente en el desarrollo (v. cap. 578.6). Las gonadotropinas están suprimidas y los niveles de estradiol se encuentran con frecuencia muy elevados, pero pueden fluctuar ampliamente e incluso normalizarse de forma temporal. La estimulación con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas no produce un aumento de las gonadotropinas. La ecografía es el método de elección para la detección y control de estos quistes. Los inhibidores de la aromatasa han mostrado ser el pilar fundamental del tratamiento de las mujeres con síndrome de McCune-Albright y elevación persistente del estradiol. Es aconsejable un periodo corto de observación para establecer la ausencia de resolución espontánea antes de considerar la aspiración del quiste o la quistectomía. Las neoplasias quísticas deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial.

LESIONES ANDROGÉNICAS DEL OVARIO

Los tumores virilizantes ováricos son infrecuentes en todas las edades, pero especialmente en las niñas prepúberes. El **arrenoblastoma** se ha descrito incluso con tan solo 14 días de vida, pero se han documentado pocos casos en niñas menores de 16 años.

El **gonadoblastoma** se produce exclusivamente en las gónadas disgenéticas, especialmente en las mujeres fenotípicas que tienen un cromosoma Y o un fragmento de Y en su genotipo (46,XY; 45,X/46,XY; 45,X/46,X-fra). Se ha propuesto la existencia de un locus de gonadoblastoma en el cromosoma Y (GBY). Los tumores pueden ser bilaterales. La virilización se produce en algunos tumores, pero no en todos. Las características clínicas son las mismas que las de aquellas con tumores suprarrenales virilizantes y consisten en crecimiento acelerado, acné, hipertrofia del clítoris y crecimiento de vello sexual. Se encuentra una masa abdominal palpable en solo el 50% de las pacientes. Los niveles plasmáticos de testosterona y androstendiona están elevados, y los de las gonadotropinas están suprimidos. La ecografía, la TC

y la RM generalmente localizan la lesión. Se debe extirpar quirúrgicamente la gónada disgenética de las mujeres fenotípicas con un cromosoma Y o con un fragmento del cromosoma Y que contenga el GBY. Cuando se extirpa un tumor unilateral, la gónada disgenética contralateral también debe ser extirpada. También se ha descrito la asociación del gonadoblastoma con el síndrome de WAGR (Wilms, aniridia, alteraciones genitourinarias, discapacidad intelectual). En un estudio immunohistoquímico de dos gonadoblastomas se demostró la expresión de *WT1*, *p53* y de *MIS*, así como de inhibina.

Se pueden producir manifestaciones virilizantes de forma ocasional en niñas con **tumores juveniles de células de la granulosa**. Los tumores de restos suprarrenales y de células del hilio pocas veces producen virilización. Se han descrito mutaciones activadoras de los genes de la proteína G en los tumores ováricos (y testiculares). También se han observado mutaciones de G_sα en 4 de 6 tumores de células de Leydig (3 ováricos y 1 testicular), habitualmente detectadas en tumores gonadales asociados al **síndrome de McCune-Albright**. Dos tumores de células de la granulosa y 1 tecoma de entre 10 tumores ováricos estudiados presentaron mutaciones de *GIP-2*.

Los **tumores de células de Sertoli-Leydig**, neoplasias infrecuentes del cordón sexual/estromales, suponen menos del 1% de los tumores ováricos. La media de edad en el momento del diagnóstico es de 25 años; menos del 5% de estos tumores aparece antes de la pubertad. Los niveles de α-fetoproteína pueden estar ligeramente elevados. En un niño de 12 meses con tumor de células de Sertoli-Leydig que presentó precocidad isosexual, el único marcador tumoral detectable fue el nivel plasmático de inhibina, con elevaciones de las subunidades A y B. La supervivencia a los 5 años es del 70-90%.

De 102 pacientes consecutivos sometidos a cirugía por masas ováricas durante un periodo de 15 años, los síntomas de inicio fueron dolor abdominal agudo en el 56% y una masa abdominal o pélvica en el 22%. De 9 niñas cuyo motivo de intervención fue una sospecha de una neoplasia maligna, 3 tenían disgerminomas, 2 tenían teratomas, 2 presentaron tumores juveniles de células de la granulosa, 1 tenía un tumor de células de Sertoli-Leydig y 1 tenía un tumor del saco vitelino.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 606

Trastornos del desarrollo sexual

Patricia A. Donohoue

DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Véase también el capítulo 600.

La diferenciación y el desarrollo de gónadas y genitales se completa casi del todo en la primera mitad de la gestación.

En la diferenciación normal, la forma final de todas las estructuras sexuales es la correspondiente a los cromosomas sexuales normales (XX o bien XY). Una dotación cromosómica 46,XX, así como factores genéticos como DAX1 (hipoplásia suprarrenal *dosage-sensitive/sex-reversal* en el cromosoma X), la molécula de señalización WNT-4 y la R-Spondin1 son algunos de los muchos necesarios para el desarrollo de ovarios normales. El desarrollo del fenotipo masculino es incluso más complejo. Requiere un cromosoma Y y, de forma específica, un gen SRY (región determinante del sexo en el cromosoma Y) intacto, el cual, asociado a genes como SOX9, SF-1 (factor esteroidogénico 1), WT1 (tumor de Wilms 1) y otros (v. cap. 600), dirige a la gónada indiferenciada para que se convierta en testículo. Las recombinaciones anómalas pueden causar que un cromosoma X contenga un gen SRY, lo cual produce varones XX, o que el cromosoma Y haya perdido el gen SRY, lo cual produce mujeres XY. Se ha demostrado la existencia de factores epigenéticos en los trastornos de diferenciación sexual en plantas, invertebrados y vertebrados, y probablemente contribuyan también a los trastornos del desarrollo sexual (TDS) en humanos.

La hormona antimülleriana (AMH) produce la regresión de los conductos müllerianos (paramesonéfricos); en su ausencia, estos persisten como útero,

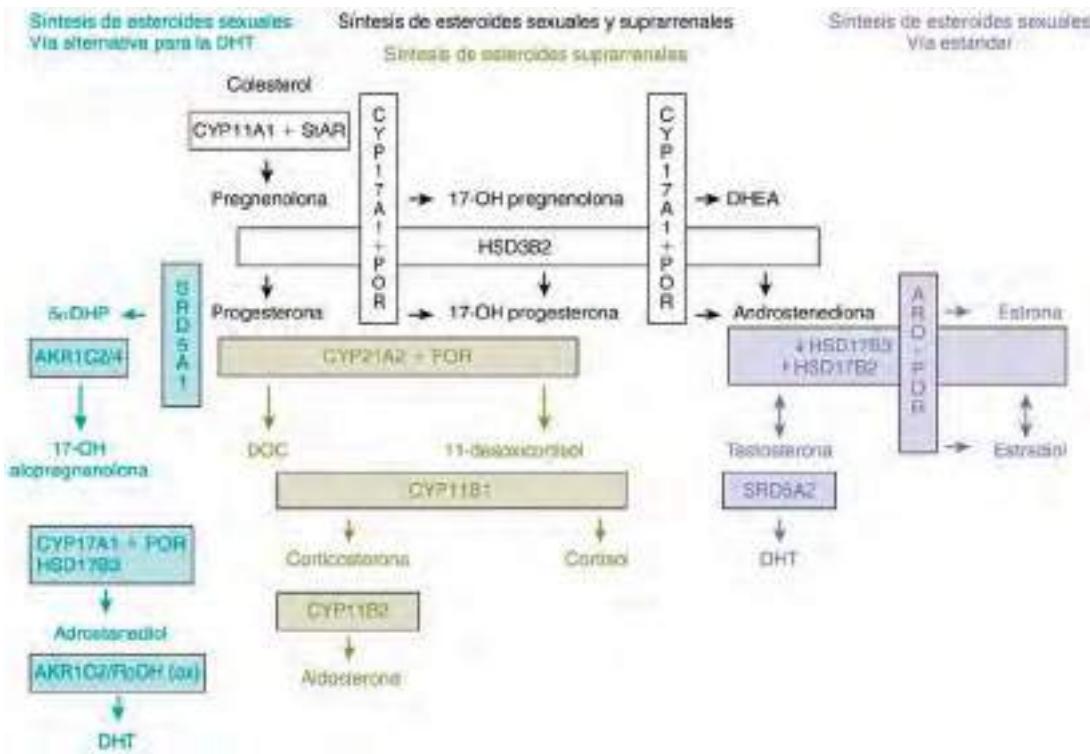


Fig. 606.1 Nombres y acciones de las enzimas de las vías esteroidogénicas. **CYP11A1**: escisión de la cadena lateral de colesterol. Sus acciones enzimáticas incluyen 20-hidroxilasa, 22-hidroxilasa y 20,22-liasa. **CYP17A1**: sus acciones incluyen 17 α -hidroxilasa y 17,20-liasa. **3 β HSD2** (HSD3B2): sus acciones incluyen 3 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa (tipo 2) y D5D4-isomerasa. **CYP21A2**: su acción es 21-hidroxilasa. **CYP11B1**: su acción es 11 β -hidroxilasa. **CYP11B2**: sus acciones incluyen 18-hidroxilasa (CMOI) y 18-deshidrogenasa (CMOII). **SRD5A1**: su acción es 5 α -reductasa tipo 1. **SRD5A2**: su acción es 5 α -reductasa tipo 2. **HSD17B2**: su acción es 17 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo 3. **AKR1C2/4** (rojo): sus acciones son 3 α -reductasa tipos 1 y 3. **AKR1C2/ToDH 9ox**: sus acciones son 3 α -reductasa y 3-hidroxiepimerasa. ARO: aromatasa; CMOI, corticosterona metil oxidasa tipo 1; CMOII, corticosterona metil oxidasa tipo 2; DHEA, dehidroepiandrosterona; DHT, dihidrotestosterona; 5 α DHP, 5 α dihidropregesterona. (Adaptada de Kim MS, Donohoue PA: Adrenal disorders. En Kappy MS, Allen DB, Geffner ME, editors: Pediatric practice endocrinology, ed 2, New York, 2014, McGraw Hill; y de Flück CE, Meyer-Böni M, Pandey AV, et al: Why boys will be boys: two pathways of fetal testicular androgen biosynthesis are needed for male sexual differentiation, Am J Hum Genet 89:201-218, 2011.)

trompas de Falopio, cérvix y porción superior de la vagina. La activación de la AMH en los testículos probablemente requiera el gen *SF1*. Hacia la 8.^a semana de gestación las células de Leydig testiculares comienzan a producir testosterona. Durante este periodo crítico de la diferenciación masculina, la secreción de testosterona está estimulada por la gonadotropina coriónica humana (hCG) de la placenta, que alcanza un pico máximo a las 8-12 semanas. En la segunda mitad de la gestación se mantienen niveles más bajos de testosterona mediante la hormona luteinizante (LH) secretada por la hipófisis fetal. La testosterona producida localmente inicia el desarrollo del conducto wolffiano (mesonéfrico) ipsilateral para formar el epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales. El desarrollo completo de los genitales externos también requiere dihidrotestosterona (DHT), el metabolito más activo de la testosterona. La DHT es producida principalmente a partir de la testosterona circulante y es necesaria para lograr la fusión de los pliegues genitales para formar el pene y el escroto. La DHT es producida a partir de testosterona por acción de la enzima 5 α -reductasa. La DHT también es producida mediante una vía biosintética alternativa a partir del androstandiol, y esta vía debe estar intacta para que se produzca una virilización prenatal completa normal. La figura 606.1 muestra la producción de hormonas esteroideas en diversas glándulas, y las vías integradas para síntesis de DHT. Se requiere un receptor androgénico funcional, producido por un gen ligado al X, para que la testosterona y la DHT induzcan estos efectos androgénicos.

En el feto XX con brazos largos y cortos del cromosoma X normales, la gónada bipotencial se diferencia hacia un ovario alrededor de la semana 10-11 de gestación. Esto se produce solo en ausencia de *SRY*, testosterona y AMH, y requiere un gen normal *DAX1* en el locus dosage-sensitive/sex-reversal, la molécula WNT-4 y la R-Spondin1. En ausencia de gónadas fetales se desarrolla un fenotipo externo femenino. Sin embargo, el desarrollo del fenotipo masculino requiere la producción y acción de los andrógenos. Los estrógenos no son necesarios para la diferenciación sexual prenatal normal,

como se ha demostrado en los pacientes 46,XX con déficit de aromatasa y en ratones sin receptores de estradiol.

Las alteraciones cromosómicas pueden dar lugar a ambigüedad de los genitales externos. Los trastornos de la diferenciación sexual también pueden producirse con un genotipo XX o XY. El término correcto para lo que antes se denominaban *estados intersexuales* es TDS. Este término define una afección «en la que el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal o anatómico es atípico». Es cada vez más preferible utilizar la denominación «genitales atípicos» en lugar de «genitales ambiguos». Las tablas 606.1 y 606.2 comparan los términos previos con su nomenclatura de la clasificación etiológica revisada. La tabla 606.1 del capítulo 600 presenta algunos de los muchos genes que pueden estar mutados en diversas formas de TDS. La fluidez (inconformidad) de género se ha convertido en un concepto social y, en el estado de Nueva York, legamente aceptado y que a menudo es expresada y autoidentificada como intersexo. El estado de Nueva York cuenta con una categoría de intersexo en su certificado de nacimiento. La insensibilidad parcial a los andrógenos, la deficiencia de 5 α -reductasa y la disgenesia gonadal mixta se asocian a menudo a insatisfacción de género y a la designación de intersexo que podría ayudar al niño a autoidentificarse cuando alcance la madurez.

La definición de genitales atípicos o ambiguos, en un sentido amplio, es cualquier caso en el que los genitales externos no parecen completamente masculinos ni completamente femeninos. Aunque existen estándares del tamaño de los genitales, las variaciones en el tamaño de estas estructuras no siempre constituyen una ambigüedad.

El desarrollo de los genitales externos comienza con la potencialidad de evolucionar tanto hacia masculino como hacia femenino (fig. 606.2). La virilización de una mujer, forma más frecuente de TDS, da lugar a varios fenotipos (fig. 606.3), que se desarrollan a partir del aspecto genital básico bipotencial del embrión (v. fig. 606.2).

Tabla 606.1 Nomenclatura revisada

PREVIA	ACTUALMENTE ACEPTADA
Estado intersexual	Trastorno del desarrollo sexual (TDS)
Seudohermafroditismo masculino	TDS 46,XY
Virilización incompleta de un varón XY	TDS 46,XY
Masculinización incompleta de un varón XY	TDS 46,XY
Estado intersexual 46,XY	TDS 46,XY
Seudohermafroditismo femenino	TDS 46,XX
Virilización excesiva de una mujer XX	TDS 46,XX
Masculinización de una mujer XX	TDS 46,XX
Estado intersexual 46,XX	TDS 46,XX
Hermafroditismo verdadero	TDS ovotesticular
Estado intersexual gonadal	TDS ovotesticular
Varón XX o inversión sexual XX	TDS ovotesticular 46,XX
Inversión sexual XY	Disgenesia gonadal completa 46,XY

De Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al: Consensus statement on management of intersex disorders, *Pediatrics* 118:e488-e500, 2006, Table 1.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA AL PACIENTE CON GENITALES ATÍPICOS O AMBIGUOS

La apariencia de los genitales externos con poca frecuencia es diagnóstica de un trastorno concreto y por ello no suele permitir distinguir entre las distintas formas de TDS. Las formas más frecuentes de TDS 46,XX son las formas virilizantes de la hiperplasia suprarrenal congénita. Es importante señalar que en los TDS 46,XY no se encuentra un diagnóstico específico hasta en el 50% de los casos; el síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos (SIPA) y la disgenesia gonadal pura son causas identificables frecuentes en los TDS XY. Se recogió en un centro con amplia experiencia la etiología de los TDS de 250 pacientes mayores de 25 años. Los 6 diagnósticos más frecuentes suponían el 50% de los casos. Estos incluían la hiperplasia suprarrenal congénita virilizante (14%), el síndrome de resistencia a los andrógenos (SRA; 10%), la disgenesia gonadal mixta (8%), las anomalías en clítoris/labios (7%), el hipogonadismo hipogonadotropo (6%) y los varones 46,XY pequeños para la edad gestacional con hipospadias (6%). Las tablas 606.3 y 606.4 recogen posibles pistas diagnósticas.

La posibilidad de no llegar a un diagnóstico en los pacientes con un TDS y la consiguiente pérdida de tratamientos específicos pone de manifiesto la necesidad de una evaluación diagnóstica detallada. Esta incluye la caracterización bioquímica de posibles defectos enzimáticos de la esteroidogénesis en cada paciente con genitales ambiguos. Los padres necesitan consejo sobre la naturaleza potencialmente compleja del trastorno de su bebé y una guía sobre cómo tratar con los amigos y miembros de la familia. La evaluación y el manejo debe hacerse por un equipo multidisciplinar de expertos que incluya un endocrinólogo pediátrico, un cirujano/urólogo pediátrico, un radiólogo pediátrico, un neonatólogo, un genetista y un psicólogo. Una vez que el sexo que va a ser asignado ha sido consensuado entre la familia y el equipo, puede organizarse el tratamiento. Debe ofrecerse un consejo genético cuando se establezca un diagnóstico específico.

Después de una anamnesis y una exploración física completas, la aproximación diagnóstica suele incluir múltiples pasos, como se describe a continuación. Estos pasos suelen realizarse simultáneamente mejor que esperando a los resultados de una prueba antes de realizar la siguiente, debido a la naturaleza sensible y en ocasiones urgente de este trastorno. La atención cuidadosa a la presencia de otras características físicas además de los genitales es crucial para determinar si es posible el diagnóstico de un síndrome multisistémico específico. Estos se describen con más detalle en los capítulos 606.1, 606.2 y 606.3. En la tabla 606.5 se resumen muchas de las características de las causas habituales que se encuentran en los TDS. La secuenciación del exoma resulta bastante útil en la evaluación diagnóstica, especialmente en los TDS 46,XY, por lo que podría convertirse en una prueba diagnóstica de primera línea.

Tabla 606.2 Clasificación etiológica de los trastornos de la diferenciación sexual (TDS)

TDS 46,XX
Exposición a andrógenos
Origen fetal/fetoplacentario
Déficit de 21-hidroxilasa (P450c21 o CYP21)
Déficit de 11β-hidroxilasa (P450c11 o CYP11B1)
Déficit de 3β-hidroxiesteroido deshidrogenasa II (3β-HSD II)
Citocromo P450 oxidoreductasa (déficit de POR)
Déficit de aromatasa (P450 _{arom} o CYP19)
Mutación del gen del receptor de glucocorticoides
Origen materno
Tumor ovárico virilizante
Tumor suprarrenal virilizante
Fármacos androgénicos
Trastorno del desarrollo ovárico
Disgenesia gonadal XX
TDS testicular (SRY+, duplicación de SOX9)
Origen indeterminado
Asociado con defectos del tracto genitourinario y gastrointestinal
TDS 46,XY
Defectos del desarrollo testicular
Síndrome de Denys-Drash (mutación en el gen WT1)
Síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias, retraso mental)
Delección de 11p13
Síndrome campomélico (gen autosómico en 17q24.3-q25.1) y mutación de SOX9
Disgenesia gonadal pura XY (síndrome de Swyer)
Mutación en el gen SRY
Agenesia gonadal XY
Causa desconocida
Déficit de hormonas testiculares
Aplasia de las células de Leydig
Mutación del receptor de LH
Hiperplasia suprarrenal lipoidéa (déficit de P450 _{sc} o CYP11A1); mutación en StAR (proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis)
Déficit de 3β-HSD II
Déficit de 17-hidroxilasa/17,20-líasa (P450c17 o CYP17)
Síndrome de persistencia de los conductos müllerianos debido a mutaciones del gen de la hormona antimülleriana, o defectos del receptor de la hormona antimülleriana
Defectos en la acción de los andrógenos
Déficit de dihidrotestosterona debido a mutaciones de la 5α-reductasa II o a mutaciones en AKR1C2/AKR1C4
Defectos del receptor de andrógenos:
Síndrome de resistencia completa a los andrógenos
Síndrome de resistencia parcial a los andrógenos (Síndrome de Reifenstein y otros)
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (defecto de la conversión de 7-deshidrocolesterol en colesterol, DHCR7)
TDS ovotesticular
XX
XY
Quimeras XX/XY
TDS de los cromosomas sexuales
45,X (síndrome de Turner y variantes)
47,XXY (síndrome de Klinefelter y variantes)
45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta, a veces causa de TDS ovotesticular)
46,XX/46,XY (quimera, a veces causa de TDS ovotesticular)

TDS, trastornos del desarrollo sexual.

De Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al: Consensus statement on management of intersex disorders, *Pediatrics* 118:e488-e500, 2006.

Las pruebas diagnósticas incluyen:

1. Cariotipo en sangre, con determinación rápida de los cromosomas sexuales (en muchos centros esto es posible en 24-48 h).
2. Otras determinaciones en sangre:
 - a. Estudio de hiperplasia suprarrenal congénita: precursores biosintéticos del colesterol y los andrógenos suprarrenales (particularmente 17-hidroxiprogesterona y androstendiona para el déficit de 21-hidroxilasa, la forma más frecuente). En Estados Unidos, todos los estados

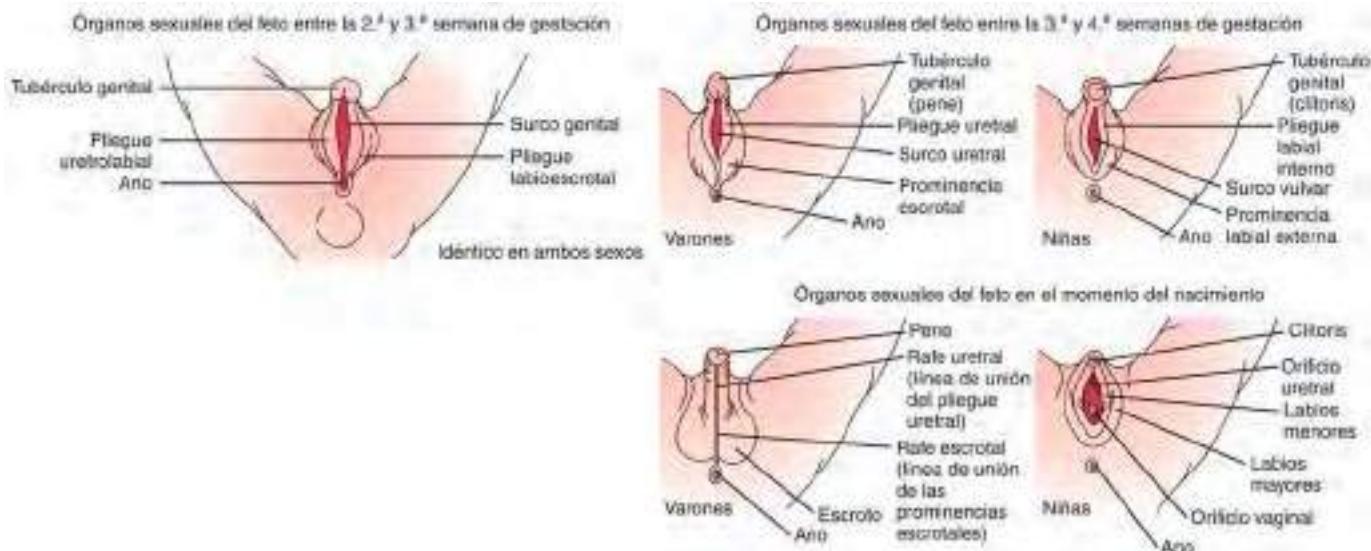


Fig. 606.2 Representación esquemática de la diferenciación normal de los genitales masculinos y femeninos durante la embriogénesis. (De Zitelli BJ, Davis HW: *Atlas of pediatric physical diagnosis*, ed 4, St. Louis, 2002, Mosby, p 328.)

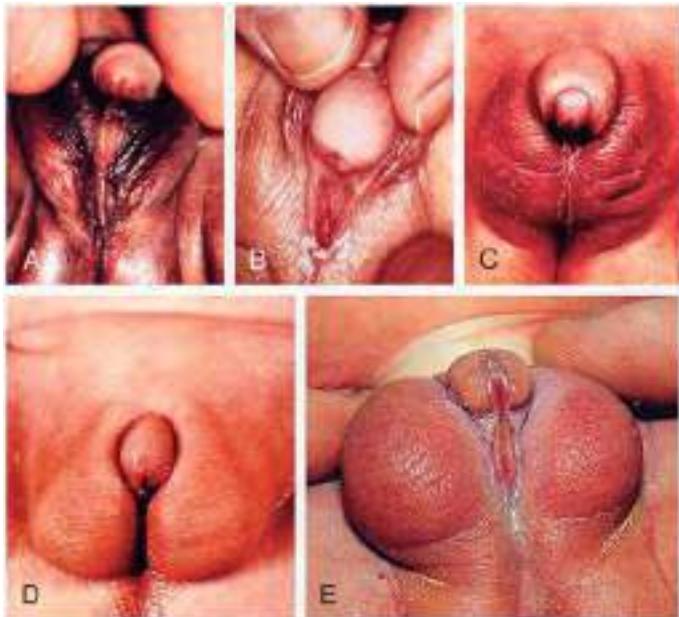


Fig. 606.3 Ejemplos de genitales atípicos. Estos casos incluyen un trastorno ovotesticular del desarrollo sexual (A) y una hiperplasia suprarrenal congénita virilizante (B-E). (B-D, Por cortesía de D. Becker, MD, Pittsburgh. De Zitelli BJ, Davis HW: *Atlas of pediatric physical diagnosis*, ed 4, St. Louis, 2002, Mosby, p 329.)

- realizan un cribado de los recién nacidos para la detección de la deficiencia de 21-hidroxilasa.
- Estudio de defectos de la biosíntesis de andrógenos mediante los niveles séricos de andrógenos y de sus precursores biosintéticos.
 - Estudio de la respuesta gonadal a gonadotropina para detectar la presencia y función de tejido gonadal testicular: se realiza determinación de testosterona y DHT antes y después de la inyección i.m. de hCG.
 - Análisis genético molecular para SRY (región determinante del sexo del cromosoma Y) y otros loci específicos de Y, y, en caso de que fuera necesario, otros defectos genéticos únicos asociados a TDS.
 - Niveles de gonadotropinas (LH y hormona foliculoestimulante [FSH]).
3. La anatomía interna de los pacientes con genitales ambiguos puede ser definida con una o más de las siguientes pruebas:
- Cistouretrografía de eliminación.
 - Examen endoscópico del tracto genitourinario.
 - Ecografía pélvica; ecografía renal y suprarrenal.
 - TC o RM pélvicas.
 - Laparoscopia exploradora para localizar y caracterizar/biopsiar las gónadas.

CARACTERÍSTICAS ANÓMALAS	EJEMPLOS DE TRASTORNOS ASOCIADOS
GENITALES DE ASPECTO MASCULINO	
Micropene	Déficit de hormona del crecimiento o de hormona luteinizante Déficit de testosterona (2. ^º y 3. ^{er} trimestres) Resistencia parcial a los andrógenos Síndrome: idiopático
Hipospadias (más grave)	Trastornos del desarrollo gonadal TDS 46,XX TDS ovotesticular TDS 46,XX o 46,XY Síndrome: idiopático
Gónadas no palpables	Anorquía Síndrome de persistencia del conducto mulleriano TDS 46,XX con déficit de 21- o 11β-hidroxilasa Criotorquidia
Gónadas pequeñas	TDS 47,XXY, 46,XX Testículos disgenéticos o rudimentarios Síndrome de persistencia del conducto mulleriano, testículos disgenéticos
Masa inguinal (útero o trompa)	
GENITALES DE ASPECTO FEMENINO	
Clitoromegalia	XX con déficit de 21- o 11β-hidroxilasa o 3β-hidroxi deshidrogenasa Otros TDS 46,XX Disgenesia gonadal, testículos disgenéticos, TDS ovotesticular TDS 46,XY Infiltración tumoral del clítoris Síndrome: idiopático
Fusión posterior labial	Como para clitoromegalia
Gónada(s) palpable(s)	Disgenesia gonadal, testículos disgenéticos, TDS ovotesticular TDS 46,XY
Hernia o masa inguinal	Como para las gónadas palpables

TDS, trastornos del desarrollo sexual.

De Al Remeithi S, Wherrett DK: Disorders of sex development. En Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors: *Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine*, ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier, Table 98.3.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Tabla 606.4

Puntos clave en la evaluación de los lactantes con trastornos del desarrollo sexual

Identificación de rasgos sindrómicos en la exploración física	Craneosinostosis u otras sinostosis en el déficit de POR Paladar hendido y sindactilia de 2. ^o y 3. ^{er} dedos del pie en el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) Secuencia de Pierre Robin o campomelia en las mutaciones de SOX9 Anomalías o disfunciones renales en mutaciones de WTI o WNT4 Anomalías cardíacas en el síndrome de Turner, disgenesia gonadal mixta o mutaciones GATA4 Insuficiencia suprarrenal en casos de SLO, mutaciones de NR5A1 (SF-1), déficit de POR o formas de hiperplasia o hipoplasia suprarrenal congénita Polineuropatía en mutaciones de DHH Condrodisplasia en mutaciones de HHAT Blefarofimosis/ptosis en mutaciones de FOXL2
Evaluación de los genitales internos para determinar la exposición a AMH mediante ecografía o RM pélvicas	ÚTERO NORMAL EN: Disgenesia gonadal completa (DGC) 46,XY DGC 46,XX 46,XX con exposición a andrógenos (p. ej., formas virilizantes de HSC) Síndrome de Turner ÚTERO ANORMAL EN: DGP (disgenesia gonadal parcial) 46,XY Disgenesia gonadal mixta ÚTERO AUSENTE EN: TDS 46,XY con defectos de la síntesis y acción de los andrógenos TDS 46,XX testicular

POR, P450 oxidoreductasa.

Modificada de Rodriguez-Buriticá D: Overview of genetics of disorders of sexual development, *Curr Opin Pediatr* 27:675-684, 2015, Table 1.**Tabla 606.5**

Genitales atípicos: pasos para establecer el diagnóstico

	DÉFICIT DE 21-OH	DISGENESIA GONADAL CON CROMOSOMA Y	TDS OVOTESTICULAR	RESISTENCIA A ANDRÓGENOS PARCIAL	BLOQUEO DE LA SÍNTESIS DE TESTOSTERONA
CARACTERÍSTICA CLÍNICA					
Gónada(s) palpable(s)	—	±	±	+	+
Útero presente*	+	+	Habitualmente	—	—
Aumento de la pigmentación de la piel	±	—	—	—	—
Bebé enfermo	±	—	—	—	±
Características dísmórficas	—	±	—	—	—
CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS					
17-OHP plasmática	Elevada	Normal	Normal	Normal	Normal
Electrólitos	Possiblemente alterados	Normal	Normal	Normal	Possiblemente alterados
Cariotipo	46,XX	45,X/46,XY u otros	46,XX	46,XY	46,XY
Respuesta de la testosterona a hCG	NA	Positiva	Normal o reducida	Respuesta positiva	Reducida o ausente
Biopsia gonadal	NA	Gónada disgenética	Ovotestis	Testículo normal ± hiperplasia de células de Leydig	Testículo normal
Otras pruebas				Cultivo de fibroblastos de piel genital para análisis de RA o cribado de ADN para detectar mutaciones de RA en células sanguíneas	Determinación de los precursores de testosterona

*Establecido mediante ecografía, RM o tacto rectal.

17-OHP, 17-hidroxiprogesterona; 21-OH, 21-hidroxilasa; hCG, gonadotropina coriónica humana; NA, no aplicable; RA, receptor de andrógenos; TDS, trastornos del desarrollo sexual.

Adaptada de Donohoue PA, Saenger PH: Ambiguous genitalia. En Finberg L, Kleinman RE, editors: *Saunders manual of pediatric practice*, Philadelphia, 2002, WB Saunders, p 874.

606.1 TDS 46,XX

Patricia A. Donohoue

El genotipo es XX y las gónadas son ovarios, pero los genitales externos están virilizados. No hay producción prenatal significativa de AMH porque las gónadas son ovarios. Por tanto, se desarrollan el útero, las trompas de Falopio y el cérvix. Las variedades y causas de este trastorno son relativamente pocas. La mayoría de los casos es consecuencia de la exposición del feto femenino a un exceso de andrógenos exógenos o endógenos durante la vida intrauterina. Los cambios consisten principalmente en virilización de los genitales externos (hipertrofia del clítoris y fusión labioescrotal).

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Véase el capítulo 594.1.

Esta es la causa más frecuente de genitales atípicos y de TDS 46,XX. Las mujeres con déficits de 21-hidroxilasa y de 11-hidroxilasa son las que mayor virilización presentan, aunque también se produce una mínima virilización en el déficit de 3β-hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo II (v. fig. 603.3). Las pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida de sal secundaria a deficiencia de 21-hidroxilasa tienden a mostrar una mayor virilización que las pacientes con HSC que no presentan estas pérdidas. La masculinización puede ser tan completa que existe una uretra peneana completa y el paciente puede parecer un varón con criotorquidia bilateral.

DÉFICIT DE AROMATASA

En las mujeres 46,XX, el raro trastorno de déficit de aromatasa durante la vida fetal produce un TDS 46,XX y un hipogonadismo hipergonadotropo en la pubertad debido a una incapacidad del ovario para sintetizar estrógenos.

Entre los ejemplos de esta entidad están dos recién nacidos 46,XX que presentaron hipertrofia del clítoris y fusión labial posterior. En un caso, los niveles plasmáticos y urinarios maternos de estrógenos eran muy bajos y los niveles plasmáticos de andrógenos eran muy altos. Los niveles de estrógenos en sangre de cordón eran también extremadamente bajos y los de andrógenos se encontraban elevados. La segunda paciente también presentó virilización

de causa desconocida desde el nacimiento, pero el déficit de aromatasa no se diagnosticó hasta los 14 años cuando presentó mayor virilización y no se produjo el desarrollo puberal. En ese momento tenía niveles elevados de gonadotropinas y andrógenos, pero niveles bajos de estrógenos, y la ecografía mostró quistes ováricos grandes bilaterales. Estas dos pacientes demuestran la relevancia de la aromatasa en la conversión de andrógenos en estrógenos. Se conocen más pacientes varones y mujeres con déficit de aromatasa debido a mutaciones en el gen *aromatasa* (*CYP19*). Se ha descrito este defecto genético en dos hermanos que presentaban talla alta por falta de fusión de las epífisis mediada por los estrógenos. El probando XX, de 28 años, tenía una talla de 177,6 cm (+2,5 DE) después de haber recibido un tratamiento hormonal sustitutivo. Su hermano, de 24 años, tenía una talla de 204 cm (+3,7 DE) y una edad ósea de 14 años. El tratamiento sustitutivo con estradiol a dosis bajas, ajustadas cuidadosamente para mantener niveles normales para la edad, puede estar indicado en las mujeres afectadas incluso antes de la pubertad.

RESISTENCIA AL CORTISOL POR MUTACIÓN EN EL GEN DEL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDEOS

Una niña de 9 años con un TDS 46,XX, que se pensaba que era debido a un déficit de 21-hidroxilasa (hiperplasia suprarrenal congénita) desde los 5 años, tenía niveles altos de cortisol tanto basales como tras la administración de dexametasona, hipertensión e hipopotasemia, lo que sugería el diagnóstico de resistencia generalizada a los glucocorticoideos. Se demostró una mutación homocigota nueva en el exón 5 del receptor de glucocorticoideos. En esta familia brasileña el trastorno era autosómico recesivo. La virilización se debe a un exceso de estimulación de la producción de esteroides suprarrenales por la ACTH, debido a que este defecto del receptor de glucocorticoideos está presente también en la hipófisis, que no detecta adecuadamente los niveles de cortisol con la consiguiente pérdida del retrocontrol negativo.

Deficiencia de P450 oxidoreductasa

La citocromo P450 oxidoreductasa (POR), codificada por un gen situado en 7q11.2, es un cofactor necesario para la actividad enzimática normal de las hidroxilasas microsómicas 21 y 17. Por tanto, la deficiencia de POR provoca los defectos esteroidogénicos combinados de P450C17 y P450C21. Las niñas nacen con genitales ambiguos, pero a diferencia de lo que sucede en la HSC clásica, la virilización no evoluciona después de nacer y los niveles de andrógenos son normales o bajos. Los niños pueden nacer con virilización incompleta. Ambos性es pueden presentar las anomalías óseas observadas en el **síndrome de Antley-Bixler**. Al contrario, en una serie de pacientes con síndrome de Antley-Bixler, los que presentaban genitales ambiguos y alteraciones de la esteroidogénesis tenían una deficiencia de citocromo P450 oxidoreductasa. Aquellos sin ambigüedad genital y con esteroidogénesis normal tenían mutaciones del receptor 2 del factor de crecimiento fibroblástico (*FGFR2*). Las características fundamentales del síndrome de Antley-Bixler son craneosinostosis, grave hipoplasia facial de la línea media, proptosis, atresia/estenosis de coanas, prominencia frontal, displasia auricular, depresión del puente nasal, sinostosis radiohumeral, fracturas de los huesos largos y arqueamiento femoral, así como anomalías urogenitales.

TUMORES MATERNOS VIRILIZANTES

En pocas ocasiones, el feto femenino se viriliza durante la vida fetal por un tumor materno productor de andrógenos. En algunos casos, la lesión era un adenoma suprarrenal benigno, pero todos los demás fueron tumores ováricos, especialmente androblastomas, luteomas y tumores de Krukenberg (tabla 606.6). La **virilización materna** puede manifestarse por hipertrrofia del clítoris, acné, agravamiento de la voz, disminución de la lactancia, hirsutismo y niveles elevados de andrógenos. En la lactante, se produce un aumento de tamaño del clítoris en varios grados, con frecuencia acompañado de fusión labial. Debe realizarse un examen físico y determinarse los niveles plasmáticos de testosterona, sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA) y androstendiona en las madres de los niños con TDS 46,XX de causa no explicada.

EXPOSICIÓN A FÁRMACOS ANDROGÉNICOS DE LAS MUJERES DURANTE EL EMBARAZO

Se han descrito casos en los que la testosterona y la 17-metiltestosterona han causado TDS 46,XX (v. tabla 606.6). El mayor número de casos ha sido consecuencia del uso de ciertos progestágenos para el tratamiento de la amenaza de aborto. Estos progestágenos se han sustituido por otros no virilizantes.

Tabla 606.6		Fuentes de andrógenos de origen materno
ENDÓGENOS	EXÓGENOS	
Benignos		Andrógenos sintéticos
Luteoma del embarazo	Danazol	
Adenoma suprarrenal	Progestágenos (acetato de medroxiprogesterona)	
<i>Hyperreactio luteinalis</i>	Diuréticos ahorradores de potasio	
Tecoma/fibroma		
Hipertecosis estromal		
Tumor de Brenner		
Cistoadenoma seroso		
Teratoma quístico maduro (quiste dermoide)		
Malignos		
Carcinomas metastásicos (tumor de Krukenberg)		
Tumores estromales del cordón sexual-tumores de células de la granulosa y de células de Sertoli-Leydig		
Carcinoma de la corteza suprarrenal		
Cistoadenocarcinoma		
Tumor de células hilares		

De Auchus RJ, Chang AY: 46,XX DSD: the masculinised female. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 24:219-42, 2010, Table 2.

Se han descrito lactantes con virilización, dotación cromosómica 46,XX y anomalías caudales, en los que no se ha podido identificar ningún fármaco virilizante. En estos casos, el trastorno generalmente se asocia a otros defectos congénitos, especialmente de los aparatos urinario y digestivo. No existen secuencias de ADN específicas del cromosoma Y, incluido el gen *SRY*. En un caso se encontró la presencia de rafe escrotal y niveles elevados de testosterona, pero no llegó a establecerse la causa.

Mutación de SF-1

En un estudio mundial sobre pacientes con **TDS ovotesticular 46,XX** se identificó una mutación específica de SF-1, p.Arg92Trp. Las pruebas funcionales demostraron que la proteína mutante probablemente interfería con la inhibición del desarrollo testicular. En una familia con una mutación de transmisión materna, la madre presentó menopausia precoz. Se han descrito muchas otras mutaciones de *SF-1* que causan insuficiencia ovárica aislada, algunas asociadas a TDS 46,XY en su descendencia.

TDS testicular 46,XX

En este trastorno, también conocido como **varón XX**, las gónadas son testículos y la virilización es típicamente incompleta. Tras la infancia pueden desarrollar infertilidad y/o insuficiencia gonadal. Muchos casos se deben a la traslocación de secuencias de *SRY* a uno de los cromosomas X, a menudo acompañada de duplicación de SOX-9. Puede ser difícil determinar el sexo adecuado para la crianza.

Disgenesia gonadal 46,XX

Estas niñas consultan típicamente en la pubertad con genitales femeninos normales, falta de desarrollo mamario e hipogonadismo hipergonadotrópico. Las estructuras müllerianas normales están presentes, pero los ovarios están ausentes o en forma de cintilla.

Indeterminado/desconocido

Raramente, un TDS 46,XX puede asociarse a otras anomalías congénitas, especialmente de las vías urinarias o del tubo digestivo, y son por tanto de origen multifactorial. Entre ellas están la extrofia cloacal y la asociación MURCS (hipoplasia mülleriana, agenesia renal y anomalías de los somitas cervicotráxicos). La deficiencia aislada del desarrollo mülleriano se conoce como **síndrome de Meyer-Rokitansky-Küster-Hauser**.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

606.2 TDS 46,XY

Patricia A. Donohoue

En este trastorno el genotipo es XY, pero los genitales externos están virilizados de forma incompleta, son ambiguos (atípicos) o completamente femeninos. Cuando se pueden encontrar gónadas, estas contienen típicamente elementos testiculares; su desarrollo varía desde lo rudimentario a lo normal. Debido a que el proceso de virilización normal del feto es tan complejo, no es sorprendente que existan tantas variedades y causas de TDS 46,XY. En hasta el 50% de los casos no se identifica la etiología del TDS 46,XY.

DEFECTOS DE LA DIFERENCIACIÓN TESTICULAR

El primer paso en la diferenciación masculina es la conversión de la gónada bipotencial en un testículo. En el feto XY, si existe una delección del brazo corto del cromosoma Y o del gen *SRY*, no se produce diferenciación masculina. El fenotipo es femenino; los conductos müllerianos están bien desarrollados debido a la ausencia de AMH y las gónadas son cintillas indiferenciadas. Por el contrario, se han encontrado incluso delecciones extremas del brazo largo del cromosoma Y (*Yq*-) en varones normalmente desarrollados, la mayoría de los cuales son azoospérmicos y tienen talla baja. Esto indica que el brazo largo del cromosoma Y generalmente tiene genes que impiden estas manifestaciones. En muchos síndromes en los que los testículos no se diferencian, los cromosomas Y son morfológicamente normales al realizar el cariotipo.

Mutaciones del gen supresor del tumor de Wilms (WT1): síndromes de Denys-Drash, Frasier y WAGR

Síndrome de Denys-Drash: El principal fenotipo de este síndrome son la nefropatía, los genitales ambiguos y el **tumor de Wilms bilateral**. La mayoría de los casos descritos ha sido 46,XY. Con frecuencia existen conductos müllerianos, lo cual indica un déficit global de función testicular fetal. Los pacientes con cariotipo 46,XX tienen genitales externos normales. El inicio de la proteinuria en la lactancia progresiva a **síndrome nefrótico** y a insuficiencia renal terminal a los 3 años de edad, con esclerosis mesangial difusa o focal como hallazgo histopatológico más constante. El tumor de Wilms generalmente se desarrolla en niños menores de 2 años y es frecuentemente bilateral. También se han descrito gonadoblastomas.

Se han encontrado varias mutaciones del gen *WT1*, localizado en el cromosoma 11p13. El *WT1* funciona como un gen supresor tumoral y como un factor de transcripción, y se expresa en la cresta genital y en las gónadas fetales. Casi todas las mutaciones descritas se han localizado cerca o dentro de la región que codifica el dedo de zinc. Se ha encontrado una mutación del dominio del dedo de zinc en los alelos *WT1* en un paciente sin ninguna anomalía genitourinaria, lo cual sugiere que algunos casos de tumor de Wilms esporádico pueden portar la mutación de *WT1*.

Síndrome de Frasier: Se han descrito mutaciones diferentes del gen *WT1*, mutaciones heterocigotas constitucionales en el intrón 9, en el **síndrome de Frasier**, un trastorno con glomeruloesclerosis focal y segmentaria inespecífica, disgenesia gonadal 46,XY y gonadoblastomas frecuentes, pero sin tumor de Wilms.

Síndrome WAGR: Este acrónimo hace referencia a un síndrome de genes contiguos consistente en tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias y retraso mental (WAGR). Estos niños tienen una delección de una copia del cromosoma 11p13, que puede ser visible en el análisis del cariotipo. La región deletoriada comprende el gen de la aniridia (*PAX6*) y el gen supresor del tumor de Wilms (*WT1*). Solo los pacientes 46,XY tienen anomalías genitales, que varían desde la criptorquidia al déficit grave de virilización. Se han desarrollado gonadoblastomas en las gónadas disgenéticas. El tumor de Wilms se presenta por lo general hacia los 2 años de edad. Algunos casos tenían también obesidad inexplicada, lo cual sugiere la existencia de un gen asociado a la obesidad en esta región del cromosoma 11, en cuyo caso se habla de síndrome WAGRO.

Síndrome campomélico

Véase el capítulo 714.

Esta forma de **displasia esquelética con extremidades cortas** se caracteriza por el arqueamiento anterior del fémur y la tibia, escápula pequeña roma, cavidad torácica pequeña con 11 pares de costillas y malformaciones de otros órganos. Suele ser mortal al inicio de la lactancia. Aproximadamente el 75% de los pacientes descritos con dotación 46,XY muestra un **fenotipo completamente femenino**; los genitales externos e internos son femeninos. Algunos pacientes 46,XY tienen genitales ambiguos. Las gónadas parecen

ser ovarios, pero histológicamente pueden contener elementos ováricos y testiculares.

El gen responsable de la entidad es *SOX9* (gen secuencia *HMG* [grupo de alta movilidad] relacionado con *SRY*) y se encuentra en el cromosoma 17q24-q25. Este gen está estructuralmente relacionado con *SRY* y también regula directamente el desarrollo del gen del colágeno tipo II (*COL2A1*). Las mismas mutaciones pueden producir fenotipos gonadales diferentes. Se ha descrito un gonadoblastoma en un paciente con este trastorno. La herencia es autosómica dominante.

Defectos del gen *SF-1* (también conocido como *Ad4BP* o *NR5A1*) y TDS 46,XY

Se han descrito insuficiencia suprarrenal y disgenesia gonadal 46,XY en pacientes con mutaciones del gen *SF1*. En algunos de estos pacientes, si la madre comparte la mutación de *SF1* presenta insuficiencia ovárica prematura, como se describió también en madres de lactantes con TDS 46,XX. Puede aparecer un TDS 46,XY en ausencia de insuficiencia suprarrenal que puede asemejarse al SIPA.

La inversión sexual 46,XY se ha descrito también en pacientes con delecciones de partes de loci autosómicos en los cromosomas 2q, 9p y 10q.

Disgenesia gonadal pura XY (síndrome de Swyer)

La denominación pura distingue esta entidad de las formas de disgenesia gonadal de origen cromosómico y asociadas a anomalías somáticas. Los pacientes afectados tienen una talla normal y un **fenotipo femenino** con vagina, útero y trompas de Falopio, pero en la edad puberal no se produce el desarrollo mamario ni la menarqua. No existe ninguna otra característica fenotípica de los asociados a los niños 45,X (síndrome de Turner). Los pacientes se presentan en la pubertad con amenorrea hipergonadotropia primaria. Los casos familiares sugieren una transmisión ligada al X o una transmisión autosómica dominante ligada al sexo. La mayoría de los pacientes investigados tenía mutaciones en el gen *SRY*. Ninguno tenía una mutación en el gen *SOX9*. Las gónadas consisten en rudimentos (cintillas) casi totalmente indiferenciados a pesar de la presencia de un cromosoma Y citogenéticamente normal. La gónada primitiva no puede realizar ninguna función testicular, incluida la supresión de los conductos müllerianos (paramesonéfricos). A veces existen células hilares en la gónada capaces de producir algunos andrógenos; de acuerdo con esto, puede producirse algún grado de virilización a la edad de la pubertad, como una hipertrofia del clítoris. Las gónadas rudimentarias pueden sufrir cambios neoplásicos, como gonadoblastomas y disgerminomas, por lo que se deben extirpar tan pronto como se establezca el diagnóstico, con independencia de la edad de la paciente.

La disgenesia gonadal pura también se produce en los individuos XX.

Síndrome de agenesia gonadal XY (síndrome de regresión testicular embrionaria)

En este síndrome infrecuente, los genitales externos son ligeramente ambiguos, pero están más cerca de ser **femeninos**. Existe hipoplasia de los labios, cierto grado de fusión labioescrotal, un pene pequeño similar a un clítoris y una apertura uretral perineal. No se encuentra útero, tejido gonadal ni habitualmente vagina. En la pubertad no se produce desarrollo sexual y los niveles de gonadotropinas están elevados. La mayoría de los pacientes han sido criados como niñas. En varios individuos con agenesia gonadal XY en los que no se pudieron encontrar gónadas en la exploración, se producían elevaciones significativas de testosterona tras la estimulación con hCG, lo que indica que existe función de las células de Leydig en algún lugar. Se conocen hermanos con el mismo trastorno.

Se supone que el tejido testicular fue activo en la vida fetal durante el tiempo suficiente para que la AMH inhibiera el desarrollo de los conductos müllerianos, pero no lo bastante como para que la síntesis de testosterona produjera la virilización. En un paciente no se encontró delección del cromosoma Y empleando sondas de ADN específico para Y. La degeneración testicular parece producirse entre la 8.^a y la 12.^a semana fetal. La regresión de los testículos antes de la 8.^a semana de gestación produce el síndrome de Swyer; entre la 14.^a y la 20.^a semana de gestación causa un síndrome de testículos rudimentarios, y tras la 20.^a semana produce anorquia.

En la **anorquia bilateral**, denominada en ocasiones *síndrome de los testículos evanescentes*, no existen testículos, pero el **fenotipo masculino** es completo; se supone que un tejido con la función testicular fetal fue activo durante el periodo crítico de la diferenciación genital, pero que en algún momento después sufrió una lesión. La anorquia bilateral en gemelos idénticos y la anorquia unilateral en gemelos idénticos y en hermanos sugieren una predisposición genética. La coexistencia de los síndromes de anorquia

y de agenesia gonadal en un grupo de hermanos es un signo de que existe relación entre ambos trastornos. No se han identificado aún defectos en el gen SRY en los pacientes con anorquia.

Una revisión retrospectiva de las exploraciones urológicas mostró ausencia de testículos en un 21% de 691 testículos. De ellos, el 73% presentaba estructuras cordonales ciegas con signos de que el testículo desaparecido estaba en el conducto inguinal (59%), el abdomen (21%), el anillo inguinal superficial (18%) y el escroto (2%). Se ha sugerido que la presencia de estructuras cordonales en la laparoscopia debe seguirse de una exploración inguinal, porque se ha encontrado tejido testicular viable en 4 de estos niños. No se comunicaron los datos hormonales (pruebas de estimulación con hCG, niveles de AMH).

DEFICIENCIA DE PRODUCCIÓN DE HORMONAS TESTICULARES

Se han determinado varios defectos genéticos en la síntesis enzimática de testosterona por el testículo fetal y se ha descrito un defecto en la diferenciación de las células de Leydig. Estos defectos producen varones 46,XY con masculinización inadecuada (v. fig. 600.3). Debido a que los niveles de testosterona son normalmente bajos antes de la pubertad, en los niños debe utilizarse una prueba de estimulación con hCG para valorar la capacidad testicular de sintetizar testosterona.

Aplasia de células de Leydig

Los pacientes con aplasia o hipoplasia de células de Leydig generalmente tienen **fenotipos femeninos**, pero puede existir cierta virilización. Existen testículos, epidídimo y conductos deferentes, pero no útero ni trompas de Falopio debido a la producción normal de AMH. No se produce desarrollo mamario en la pubertad, aunque el desarrollo del vello púbico puede ser normal debido a la producción de andrógenos suprarrenales. Los niveles plasmáticos de testosterona son bajos y no responden a hCG; los niveles de LH están elevados. No existen células de Leydig en los testículos o son muy escasas. El defecto puede implicar una ausencia de receptores funcionales de LH. En los niños, es necesaria la estimulación con hCG para diferenciar el trastorno de los síndromes de resistencia a andrógenos. Existe una herencia autosómica recesiva limitada al sexo masculino. El receptor de LH/gonadotropina coriónica (GC) humano es un miembro de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G que tienen 7 dominios transmembrana. Se han descrito varias mutaciones inactivadoras del receptor de LH/GC en los varones con hipogonadismo en los que se sospecha hipoplasia o aplasia de las células de Leydig.

En un varón con hipogonadismo debido a la mutación del gen de la subunidad β de FSH se encontraron niveles plasmáticos elevados de LH y bajos de FSH (v. tabla 583-1 en el cap. 583).

Hiperplasia suprarrenal lipoidea

Véase el capítulo 594.

Esta es la forma más grave de hiperplasia suprarrenal congénita y su nombre deriva del aspecto de las glándulas suprarrenales aumentadas de tamaño como consecuencia de la acumulación de colesterol y de ésteres de colesterol. El paso limitante de la velocidad de la esteroidogénesis es el transporte del colesterol libre a través del citosol hasta la membrana mitocondrial interna, donde actúa la enzima de escisión de cadenas laterales P450SCC (CYP11A1). El transporte del colesterol hacia la mitocondria está mediado por la proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis (StAR). StAR es una proteína de 30 kD esencial para la esteroidogénesis y está codificada por un gen situado en el cromosoma 8p11.2. El contenido mitocondrial de StAR aumenta 1-5 horas después de la estimulación con corticotropina, mucho después del incremento agudo de la esteroidogénesis inducido por corticotropina. Esto ha hecho que algunos sugieran que la proteína StAR extramitocondrial también podría participar en la respuesta aguda a la corticotropina. La mayoría de los pacientes con HSC lipoidea presentan mutaciones del gen que codifica StAR y unos pocos presentan mutaciones de CYP11A1.

Todos los niveles plasmáticos de esteroides son bajos o indetectables, mientras que los de ACTH y de renina se encuentran bastante elevados. El fenotipo es femenino tanto en los individuos con genotipo femenino como masculino. Los varones genéticos no tienen estructuras müllerianas porque los testículos pueden producir normalmente AMH, pero no hormonas esteroideas. Estos niños debutan con una crisis suprarrenal aguda y pérdida de sal en la lactancia. La mayoría de los pacientes son 46,XY. En algunas pacientes existe esteroidogénesis ovárica en la pubertad.

La función reguladora de la esteroidogénesis independiente de StAR se ilustra por dos gemelas de 4 meses con cariotipo 46,XX e hiperplasia suprarrenal lipoidea. Una falleció a los 15 meses por complicaciones cardíacas

secundarias a una coartación de la aorta. Las glándulas suprarrenales presentaban los característicos depósitos de lípidos. La gemela superviviente presentó una pubertad espontánea, con feminización a los 11,5 y menarquia a los 13,8 años. Cuando fue reestudiada a los 15 años, se observó una mutación homocigótica inactivadora del marco de lectura en su gen StAR. Esto, junto con el hecho de que sobrevivió como lactante hasta los 4 meses sin tratamiento sustitutivo con niveles plasmáticos detectables de aldosterona, apoyan la hipótesis de que se produjo una esteroidogénesis independiente del StAR hasta que el suficiente acúmulo intracelular de lípidos en las suprarrenales destruyó la actividad esteroidogénica. Se han descrito defectos parciales en varones virilizados parcialmente con retraso en el inicio de la pérdida de sal. Los defectos completos de CYP11A1 podrían ser incompatibles con la vida dado que solo esta enzima puede convertir el colesterol en pregnenolona, que luego se transforma en progesterona, una hormona esencial para el desarrollo de la gestación normal en mamíferos. Se han descrito mutaciones heterocigóticas en CYP11A1 en un niño de 4 años con 46,XY, inversión sexual e hiperplasia suprarrenal lipoidea de inicio tardío. A las 6-7 semanas de la gestación, cuando tiene lugar el cese de la síntesis de progesterona por el cuerpo lúteo materno, la placenta, que no expresa StAR, produce progesterona por una vía de esteroidogénesis independiente de StAR utilizando el sistema enzimático CYP11A1.

Déficit de 3 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa

Los varones con esta forma de hiperplasia suprarrenal congénita (v. cap. 594) presentan varios grados de hipospadias, con o sin escroto bífido y criptorquidia y, en pocas ocasiones, fenotipo femenino completo. Los lactantes afectados normalmente presentan manifestaciones de pérdida de sal poco después del nacimiento. Se han descrito defectos incompletos ocasionalmente en niños con pubarquia prematura, así como formas no clásicas de inicio tardío. Estos niños tienen mutaciones puntuales del gen de la enzima 3 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo II, lo cual produce una alteración de la esteroidogénesis en las glándulas suprarrenales y las gónadas; la alteración puede ser diferente entre las glándulas suprarrenales y las gónadas. Los cambios puberales normales de algunos niños podrían explicarse por la 3 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo I, presente en muchos tejidos periféricos. La infertilidad es frecuente. No existe correlación entre el grado de pérdida de sal y la intensidad de las alteraciones fenotípicas.

Déficit de 17-hidroxilasa/17,20-liasa

Una única enzima (CYP17A1) codificada por un único gen en el cromosoma 10q24.3 presenta actividades 17-hidroxilasa y 17,20-liasa en los tejidos suprarrenales y gonadales (v. cap. 594). Se han descrito muchas mutaciones genéticas diferentes. Los varones genéticos habitualmente presentan un fenotipo femenino completo o, con menos frecuencia, con varios grados de virilización incompleta desde la fusión labioescrotal hasta un hipospadias perineal y criptorquidia. El desarrollo puberal no se produce en ninguno de los sexos genéticos.

En el trastorno clásico, existe una disminución de la síntesis de cortisol por las glándulas suprarrenales y de esteroides sexuales por parte de las glándulas suprarrenales y las gónadas. Los niveles del precursor esteroide con actividad mineralcorticoide desoxicorticosterona, así como los de corticosterona, están muy aumentados y producen la hipertensión y la hipopotasemia características de esta forma de TDS 46,XY. Aunque los niveles de cortisol son bajos, los niveles elevados de ACTH y de corticosterona evitan el déficit sintomático de cortisol. El eje renina-aldosterona está suprimido debido al potente efecto mineralcorticoide de la desoxicorticosterona elevada. No se produce virilización en la pubertad; los niveles de testosterona están bajos y los de gonadotropinas están aumentados. Debido a que la producción fetal de AMH es normal, no existen restos del conducto mülleriano. En mujeres fenotípicas XY están indicados la gonadectomía y el tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y esteroides sexuales.

El defecto presenta una herencia autosómica recesiva. Las mujeres XX afectadas no se detectan habitualmente hasta la juventud, cuando no experimentan los cambios puberales normales y se les detecta hipertensión e hipopotasemia. Esta entidad debe sospecharse en las pacientes con amenorrea primaria e hipertensión cuya dotación cromosómica sea tanto 46,XX como 46,XY.

En algunos pacientes que inicialmente se creía que tenían deficiencia de 17,20 liasa se demostró después que presentaban un defecto de la producción de DHT debido a la deficiencia de enzimas de la vía alternativa de la síntesis de CHT (descripción más adelante).

Déficit de 17-cetosteroide reductasa

Esta enzima, también llamada 17 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa cataliza el paso final de la biosíntesis de testosterona. Es necesaria para convertir la

androstendiona en testosterona y también la DHEA en androstendiol y la estrona en estradiol. La deficiencia de 17-cetoesteroides reductasa en el testículo fetal hace que el feto masculino tenga un fenotipo femenino completo o casi completo. No existen conductos müllerianos, pero sí una vagina poco profunda. El diagnóstico se basa en la relación entre la androstendiona y la testosterona. En los niños prepúberes puede ser necesaria la estimulación previa con hCG para establecer el diagnóstico.

El defecto se hereda de forma autosómica recesiva. Se reconocen al menos cuatro tipos diferentes de 17 β -hidroxiesteroid deshidrogenasa, cada uno codificado por un gen diferente de cromosomas diferentes. La enzima de tipo III es la responsable de la producción testicular de testosterona. Este defecto es más frecuente en una población árabe altamente endogámica de Gaza que en otras poblaciones. El gen del trastorno se encuentra en el cromosoma 9q22 y se expresa solo en los testículos, donde convierte la androstendiona en testosterona. La mayoría de los pacientes son diagnosticados en la pubertad debido a la virilización o a la ausencia de menstruación. Los niveles de testosterona en la pubertad pueden aproximarse a lo normal, presumiblemente como consecuencia de la conversión periférica de androstendiona en testosterona; en ese momento, algunos pacientes pueden adoptar espontáneamente un comportamiento masculino.

La 17 β -hidroxiesteroid deshidrogenasa tipo I, codificada por un gen situado en el cromosoma 17q21, convierte la estrona en estradiol y se encuentra en la placenta, los ovarios, los testículos, el hígado, la próstata, el tejido adiposo y el endometrio. El tipo II, cuyo gen se encuentra en el cromosoma 16q24, revierte las reacciones de las de los tipos I y III (convertir testosterona en androstendiona y estrona en estradiol, respectivamente). La acción del tipo IV es similar a la del tipo II. Una forma tardía de déficit de 17-cetoesteroides reductasa se manifiesta por ginecomastia en los varones adultos jóvenes.

Síndrome de persistencia del conducto mülleriano

En este trastorno persisten derivados de los conductos müllerianos (paramesonéfricos) en varones con virilización completa en el resto de los aspectos. Se han descrito casos en hermanos y en gemelos idénticos. Existe criptorquidia en el 80% de los varones afectados; durante la cirugía por este motivo o por una hernia inguinal, el trastorno se descubre al encontrar una trompa de Falopio y un útero. El grado de desarrollo mülleriano es variable y puede ser asimétrico. La función testicular es normal en la mayoría, pero se ha descrito la degeneración testicular. Algunos varones afectados desarrollan tumores testiculares tras la pubertad. En un estudio de 38 familias, 16 tenían defectos en el gen *AMH*, localizado en el brazo corto del cromosoma 19. Los pacientes afectados tenían niveles bajos de *AMH*. En 16 familias con niveles elevados de *AMH* el defecto estaba en el gen del receptor tipo II de *AMH*, 10 de las cuales presentaban delecciones idénticas de 27 pares de bases en el exón 10 en al menos un alelo.

El tratamiento consiste en la resección de cuantas estructuras müllerianas sea posible sin producir lesión en el testículo, el epidídimo o el conducto deferente.

DEFECTOS EN LA ACCIÓN DE LOS ANDRÓGENOS

En el siguiente grupo de trastornos, la síntesis fetal de testosterona es normal y la virilización defectuosa se produce por alteraciones heredadas en la acción de los andrógenos.

Déficit de dihidrotestosterona

La producción disminuida de DHT en la vida fetal produce una marcada ambigüedad de los genitales externos en los varones afectados. La biosíntesis y la acción periférica de la testosterona son normales.

El fenotipo asociado con más frecuencia a este trastorno consiste en niños con pene pequeño, escroto bifido, seno urogenital con hipospadias perineal y un saco vaginal ciego (fig. 606.4). Los testículos se encuentran en los conductos inguinales o en los pliegues labioescrotales y son histológicamente normales. No existen estructuras müllerianas. Están presentes las estructuras derivadas del conducto de Wolff (el conducto deferente, el epidídimo y las vesículas seminales). La mayoría de los pacientes afectados se han identificado inicialmente como niñas. En la pubertad se produce virilización; el pene aumenta de tamaño, los testículos desciden y crecen normalmente y se produce espermatogénesis. No existe ginecomastia. El crecimiento de la barba es escaso, no existe acné, la próstata es pequeña y no se produce retroceso de la línea temporal de implantación del cabello. La virilización del conducto de Wolff está causada por la acción de la testosterona por sí misma, aunque la masculinización del seno urogenital y de los genitales externos depende de la acción de la DHT durante el periodo



Fig. 606.4 Déficit de 5 α -reductasa. (De Wales JKH, Wit JM, Rogol AD: Pediatric endocrinology and growth, ed 2, Philadelphia, 2003, WB/Saunders, p 165.)

crítico de masculinización fetal. El crecimiento del vello facial y de la próstata también parecen ser dependientes de DHT.

La talla adulta alcanzada es similar a la del padre y otros hermanos masculinos. Existe una heterogeneidad fenotípica significativa. Esto ha llevado a clasificar a estos pacientes en cinco tipos de **déficit de 5 α -reductasa esteroidea (DRE)**.

Se han identificado varios defectos génicos diferentes del SRD5A2 (gen de la 5 α -reductasa tipo 2 que producen DRE), localizado en el brazo corto del cromosoma 2, en pacientes de todo el mundo. Se han descrito grupos familiares en la República Dominicana, Turquía, Papúa Nueva Guinea, Brasil, México y Oriente Medio. No existe correlación exacta entre el genotipo y el fenotipo.

El trastorno se hereda de forma autosómica recesiva, pero se limita a los varones; las mujeres normales homocigotas con fertilidad normal indican que, en las mujeres, la DHT no tiene un papel clínicamente significativo en la diferenciación sexual ni en la función ovárica posteriormente. El diagnóstico clínico debe realizarse tan pronto como sea posible en la lactancia. Es importante distinguirlo del síndrome de resistencia androgénica parcial (SRAP), ya que los pacientes con SRAP son mucho menos sensibles a los andrógenos que los pacientes con DRE. El diagnóstico bioquímico del DRE se basa en el hallazgo de niveles plasmáticos normales de testosterona, niveles de DHT normales o disminuidos con relaciones muy aumentadas de testosterona:DHT basales y especialmente tras el estímulo con hCG (>17), y una relación urinaria aumentada entre etiocolanolona y androsterona. Los niños con resistencia a los andrógenos tienen una reducción hepática 5 α normal y, por ello, una relación normal entre el tetrahidrocortisol y su metabolito 5 α -tetrahidrocortisol, a diferencia de aquellos con DRE.

Es importante resaltar que muchos de los niños, aunque no todos, con DRE criados como niñas en la infancia han cambiado al sexo masculino alrededor de la pubertad. Parece que la exposición a testosterona en la vida fetal, en el nacimiento y en la pubertad tiene contribuciones variables a la formación de la identidad sexual masculina. Se requiere una mayor comprensión de las influencias de hormonas como los andrógenos, así como de las influencias culturales, sociales, psicológicas, genéticas y de otros factores biológicos en la identidad y el comportamiento sexuales. Los lactantes con esta entidad deben ser criados como varones cuando sea posible. El tratamiento de los lactantes varones con DHT produce un aumento del tamaño del pene.

Otra causa de déficit de DHT es un bloqueo en la vía alternativa de la síntesis de DHT. En los pacientes que previamente se creyó que tenían TDS 46,XY debido al déficit aislado de 17,20-lisasa, se ha descubierto posteriormente que tenían mutaciones en el gen *AKR1C2* (3 α -reductasa tipo 3) o en dicho gen y el *AKR1C4* (3 α -reductasa tipo 4) (v, fig. 606.1). Estos

hallazgos demostraron que tanto las vías clásicas como las alternativas en la síntesis de DHT deben estar intactas para que se produzca una virilización prenatal normal.

Síndromes de resistencia a andrógenos

Los SRA comprenden las formas más comunes de TDS, con una frecuencia estimada de 1/20.000 varones genéticos. Este grupo de trastornos heterogéneos recesivos ligados al X se debe a más de 150 mutaciones diferentes en el gen del receptor de andrógenos, localizado en el cromosoma Xq11-12: mutaciones puntuales únicas que producen sustituciones de aminoácidos o codones de terminación precoz, cambios del marco de lectura, terminaciones prematuras, delecciones genéticas y mutaciones de los lugares de empalme.

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de los pacientes con SRA, todos los cuales tienen una dotación cromosómica 46,XY, varía desde el fenotipo femenino (en el SRA completo) hasta varones con diferentes formas de genitales ambiguos y disminución de la virilización (SRA parcial o síndromes clínicos como el **síndrome de Reifenstein**) hasta varones de aspecto fenotípico normal con infertilidad. Además de los cromosomas 46,XY normales, la presencia de testículos y los niveles normales o elevados de testosterona y de LH son frecuentes en todos estos niños (*figs. 606.5 y 606.6*).

En el **síndrome de resistencia androgénica (SRA) completo**, una forma extrema de déficit de virilización, los varones genéticos parecen mujeres al nacimiento e invariablemente son criadas en concordancia. Los genitales externos son femeninos. La vagina termina en un fondo de saco ciego y no existe útero debido a la normal producción y efecto de la AMH por los testículos. En aproximadamente un tercio de los pacientes se encuentran restos uni o bilaterales de trompas de Falopio. Los testículos suelen ser intraabdominales, pero pueden descender al conducto inguinal; constan fundamentalmente de túbulos seminíferos. En la pubertad se produce un desarrollo mamario normal y la complexión corporal es femenina, pero no se produce menstruación y no existe vello sexual. La talla adulta es comparable a la de los varones normales a pesar de un déficit congénito grave de los efectos androgénicos.

Los testículos de los pacientes adultos afectados producen niveles masculinos normales de testosterona, que se convierten en niveles normales de DHT. La ausencia de diferenciación masculina normal durante la vida fetal refleja el defecto en la respuesta a los andrógenos en ese momento. La ausencia de efectos androgénicos está causada por una resistencia llamativa a la acción de la testosterona endógena o exógena a nivel celular.

Las niñas prepúberes con este trastorno se detectan con frecuencia cuando una masa inguinal demuestra ser un testículo o cuando se encuentra un testículo de forma inesperada durante una herniorrafia. Aproximadamente

un 1-2% de las niñas con una hernia inguinal presenta este trastorno. En los lactantes, los niveles elevados de LH deben sugerir el diagnóstico. En las niñas mayores y las adultas, la **amenorrea** es el síntoma habitual de presentación. En los niños prepúberes, el trastorno debe diferenciarse de otros tipos de varones XY con virilización incompleta en los que existe una feminización completa. Estos incluyen la disgenesia gonadal XY (síndrome de Swyer), el agonadismo verdadero, la aplasia de las células de Leydig, incluidos los defectos del receptor de LH, y el déficit de 17-cetosteroide reductasa. Todas estas entidades, a diferencia del SRA completo, se caracterizan por **niveles bajos de testosterona** en el periodo neonatal y durante la vida adulta, y por la falta de respuesta a hCG durante los años prepuberales.

Aunque los pacientes con SRA completo (SRAC) presentan genitales externos femeninos sin ambigüedad en el nacimiento, aquellos con **SRA parcial (SRAP)** tienen una amplia variedad de presentaciones fenotípicas que varían desde **hipospadias perineoescrotal**, escroto bifido y criotorquidia hasta una falta grave de virilización que se manifiesta con clitoromegalia y fusión de los labios. Algunas formas de SRAP se han denominado síndromes específicos. Los pacientes con **síndrome de Reifenstein** tienen una virilización incompleta que se caracteriza por hipogonadismo, hipospadias grave y ginecomastia (v. *fig. 606.6*). Los **síndromes de Gilbert-Dreyfus y de Lubs** son presentaciones clasificadas también como SRAP. En todos los casos se han identificado anomalías en el gen del receptor de los andrógenos. En la *tabla 606.7* se enumeran otras causas del síndrome similar al SRAP.

Diagnóstico

El diagnóstico de los pacientes con SRAP puede ser especialmente difícil en la lactancia. La elevación posnatal de testosterona y LH está disminuida en los que presentan un SRAC, pero no en los que tienen SRAP. En algunos casos, especialmente en los suficientemente virilizados en la lactancia, el diagnóstico no se sospecha hasta la pubertad, cuando se produce una virilización inadecuada con ausencia del vello facial o de cambios de la



Fig. 606.5 A, Resistencia a andrógenos parcial con testículos descendidos y pliegues labioescrotales bifidos. B, Resistencia a andrógenos parcial menos grave con hipospadias grave y testículos no descendidos. (De Wales JKH, Wit JM, Rogol AD: Pediatric endocrinology and growth, ed 2, Philadelphia, 2003, WB/Saunders, p 165.)



Fig. 606.6 Síndrome de resistencia a andrógenos parcial en la adolescencia, criado como sexo masculino. Obsérvese la ginecomastia debida a la conversión por la aromatasa periférica de testosterona a estrógenos. El vello púbico abundante implica una resistencia solo parcial. (De Wales JKH, Wit JM, Rogol AD: Pediatric endocrinology and growth, ed 2, Philadelphia, 2003, WB/Saunders, p 165.)

Tabla 606.7

Causas de fenotipo similar al síndrome de resistencia parcial a los andrógenos

DEFECTOS EN LA PRODUCCIÓN DE ANDRÓGENOS

- Disgenesia gonadal parcial
 - Mutaciones en SRY, NR5A1, WT1
- Mutaciones en el receptor de hormona luteinizante
- Déficit de enzimas biosintéticas
- Déficit de 17,20-lisasa
- Déficit de P450 oxidorreductasa
- Déficit de 17 β -hidroxiesteroid deshidrogenasa tipo 3
- Déficit de 5 α -reductasa tipo 2

GENÉTICAS

- Síndrome de Klinefelter
- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
- Síndrome de Denys-Drash
- Síndrome de Frasier

SRAP

- Mutaciones del gen del receptor de andrógenos
- Gen normal del receptor de andrógenos con retraso del crecimiento intrauterino

NR5A1, subfamilia 5 A1 de receptores nucleares; SRPA, síndrome de resistencia parcial a los andrógenos; SRY, región determinante del sexo de Y; WT1, tumor de Wilms 1.

De Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, et al: Androgen insensitivity syndrome, Lancet 380:1419–1428, 2012, Panel 1.

voz y la aparición de ginecomastia. Son frecuentes la azoospermia y la infertilidad. Cada vez se reconocen más defectos del receptor de andrógenos en los adultos con pene y testículos pequeños e infertilidad. En una familia numerosa china, en la que algunos miembros afectados eran fértiles mientras que otros tenían ginecomastia y/o hipospadias, se describió una única sustitución de un aminoácido en el receptor de andrógenos. En el SRAC existe una producción del factor de crecimiento similar a la insulina 2 y la proteína ligadora 2 del factor de crecimiento similar a la insulina, pero no de la proteína ligadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina en los fibroblastos de la piel genital, comparada con los fibroblastos de la piel genital normal, lo que sugiere la posible participación del sistema de factores de crecimiento similares a la insulina en la modulación de la acción androgénica.

Tratamiento y pronóstico

En los pacientes con SRAC cuya orientación sexual es femenina sin ambigüedad, se deben extirpar los testículos tan pronto como sean descubiertos. Se han realizado resecciones laparoscópicas de gónadas portadoras del cromosoma Y en pacientes con SRA y en aquellos con disgenesia gonadal. En una tercera parte de los pacientes se desarrollan tumores malignos alrededor de los 50 años, por lo general seminomas. Varias niñas adolescentes presentan seminomas adquiridos. En la pubertad está indicado el tratamiento sustitutivo con estrógenos.

Las niñas afectadas a las que no se les han extirpado los testículos antes de la pubertad desarrollan mamas normales. En estos individuos, la producción de estradiol es consecuencia de la actividad aromatasa sobre la testosterona testicular. La ausencia de actividad androgénica también contribuye a la feminización de estas mujeres.

El tratamiento psicossexual y quirúrgico de los pacientes con SRAP es extremadamente complejo y depende en gran parte del fenotipo que presenten. Actualmente se reconoce la osteopenia como una característica tardía del SRA.

Los análisis moleculares han sugerido que el fenotipo puede depender en parte del mosaicismo somático del gen del receptor de andrógenos. Esto se ha basado en el caso de un paciente 46,XY que tenía un codón de terminación prematura en el exón 1 del gen del receptor de andrógenos, pero que también presentaba signos de virilización (vello púbico y aumento de tamaño del clítoris) explicados por el descubrimiento de alelos salvajes en el análisis cuidadoso del gel de secuenciación. La presencia de mosaicismo cambia el fenotipo hacia un grado de virilización mayor que el esperado por el genotipo del alelo mutado de forma aislada.

El consejo genético es difícil en las familias con mutaciones del gen del receptor de andrógenos. Además de la falta de correlación entre el genotipo y el fenotipo, existe una alta tasa (27%) de mutaciones de novo en las familias.

La reducción de globulina transportadora de hormonas sexuales tras la administración de andrógenos exógenos (estanozolol) se correlaciona con la gravedad del defecto del receptor y puede convertirse en una herramienta clínica útil. Se ha descrito un tratamiento satisfactorio con suplementos de andrógenos en los pacientes con un SRAP y varias mutaciones del receptor de andrógenos en el dominio de unión a ADN y de unión al ligando.

También se han descrito receptores mutados de andrógenos en los pacientes con atrofia muscular espinal y bulbar en los que las manifestaciones clínicas, que incluyen atrofia testicular, infertilidad, ginecomastia y niveles elevados de LH, FSH y estradiol, suelen presentarse entre la 3.^a y la 5.^a décadas de la vida. Las mutaciones del receptor de andrógenos también se han descrito en los pacientes con cáncer de próstata.

CAUSAS INDETERMINADAS

Otros varones XY con virilización incompleta muestran una gran variabilidad de los genitales externos e internos, y varios grados de desarrollo peneano y mülleriano. Los testículos pueden ser histológicamente normales o rudimentarios, o puede haber solo uno. En hasta el 50% de los niños con un TDS 46,XY no se identifica una causa. Unos genitales algo ambiguos se asocian con una amplia variedad de aberraciones cromosómicas, que deben ser siempre consideradas en el diagnóstico diferencial, siendo la más frecuente el síndrome 45,X/46,XY (v. cap. 604.1). Puede ser necesario realizar un cariotipo en varios tejidos para establecer el mosaicismo. Otros síndromes genéticos complejos, muchos de los cuales son consecuencia de mutaciones de un solo gen, se asocian con grados variables de ambigüedad de los genitales, especialmente en el varón. Estas entidades deben diferenciarse en función de las malformaciones extragenitales asociadas.

El **síndrome de Smith-Lemli-Opitz** es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen de la esterol Δ7-reductasa, localizado en el cromosoma 11q12-q13. Se caracteriza por el retraso de crecimiento prenatal y posnatal, microcefalia, ptosis, narinas evirtidas, reborde alveolar amplio, sindactilia de los dedos 2.^o y 3.^o de los pies y discapacidad intelectual grave (v. cap. 104.3). Su incidencia es de 1/20.000-30.000 nacidos vivos en las poblaciones procedentes del norte y el centro de Europa; el 70% de los pacientes son varones. Los varones genotípicos habitualmente tienen ambigüedad genital y, en ocasiones, inversión sexual parcial con ambigüedad genital femenina o inversión sexual completa con genitales externos femeninos. No suelen existir derivados del conducto mülleriano. Los pacientes 46,XX afectados tienen genitales normales. Se han descrito dos tipos de síndrome de Smith-Lemli-Opitz: la **forma clásica** (tipo I), descrita previamente, y el **síndrome acrodisgenital**, que generalmente es mortal en el primer año de vida y se asocia con malformaciones graves, polidactilia postaxial y genitales externos extremadamente anómalos (tipo II). La estenosis pilórica se asocia al síndrome de Smith-Lemli-Opitz tipo I y la enfermedad de Hirschsprung se asocia al tipo II. Se han encontrado paladar hendido, anomalías esqueléticas y un caso de lipoma hipofisario en los casos de **tipo II**. Algunos autores piensan que existe un espectro de gravedad de la enfermedad, más que aceptar la clasificación anterior. En ambos tipos se encuentra un colesterol plasmático bajo con su precursor, el 7-deshidrocolesterol, elevado; los niveles no se correlacionan con la gravedad. Los valores de apolipoproteína E materna parecen correlacionarse con la gravedad. La expresión prenatal más frecuente del síndrome de Smith-Lemli-Opitz es el crecimiento intrauterino retardado (v. el tratamiento en el cap. 104.3).

También se han descrito individuos con un TDS 46,XY en hermanos con el síndrome α-talasemia/retraso mental.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

606.3 TDS ovotesticulares

Patricia A. Donohoue

En los TDS ovotesticulares existen tejidos ovárico y testicular, bien en la misma gónada o de forma separada. Los pacientes afectados tienen genitales ambiguos, que varían desde femeninos normales con solo un ligero aumento de tamaño del clítoris hasta unos genitales externos masculinos casi normales (v. [fig. 606.3A](#)).

Aproximadamente el 70% de todos los pacientes tiene un cariotipo 46,XX. El 97% de los pacientes afectados de ascendencia africana es 46,XX. Menos del 10% de las personas con un TDS ovotesticular es 46,XY. Aproximadamente un 20% presenta un mosaicismo 46,XX/ 46,XY. La mitad de estos

derivan de más de un cigoto y son quimeras (chi 46,XX/46,XY). Se ha demostrado la presencia de alelos paternos y ambos alelos maternos en algunos grupos sanguíneos. Se ha descrito una quimera con TDS ovotesticular, 46,XX/46,XY, como consecuencia de la unión de embriones tras una fecundación in vitro. Cada embrión derivaba de un óvulo fertilizado de forma independiente.

El análisis de los pacientes con TDS ovotesticulares 46,XX con sondas específicas del cromosoma Y ha detectado menos de un 10% con una parte del cromosoma Y que incluyera el gen SRY. El TDS ovotesticular suele ser esporádico, pero se ha descrito en varios hermanos. La causa de la mayoría de los casos de TDS ovotesticulares es desconocida.

La gónada que se encuentra con mayor frecuencia en los TDS ovotesticulares es el ovotestis, que puede ser bilateral. Si es unilateral, la gónada contralateral es generalmente un ovario, pero puede ser también un testículo. El tejido ovárico es normal, pero el testicular es disgenético. La presencia y la función del tejido testicular pueden determinarse mediante la medición de los niveles de testosterona basal y estimulada con hCG y por los niveles de AMH. Los pacientes que están muy virilizados y han tenido una adecuada función testicular y no tienen útero suelen criarse como niños. Si existe útero, la virilización suele ser leve y la función testicular es mínima; puede estar indicado asignar un sexo femenino. Puede estar indicada la resección selectiva del tejido gonadal no congruente con la asignación sexual. En algunas familias se han descrito individuos con TDS ovotesticular 46,XY y varones 44,XX en el mismo grupo de hermanos.

En el TDS ovotesticular 46,XX se han descrito defectos en la R-Spondin1, codificada por el gen RSPO1. También se han descrito defectos de SF-1 en TDS ovotesticulares XX y XY.

Se han descrito embarazos a término en individuos con TDS ovotesticular 46,XX a quienes se ha asignado sexo femenino, pero solo unos pocos varones con TDS ovotesticular han tenido hijos. Aproximadamente un 5% de los pacientes desarrollará gonadoblastomas, disgerminomas o seminomas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL

En el recién nacido, la ambigüedad de los genitales requiere una atención inmediata para decidir la asignación del sexo lo más precozmente posible. La familia del lactante necesita estar informada del trastorno del niño lo más temprana, completa, compasiva y honestamente posible. Debe extremarse el cuidado para evitar los sentimientos de culpa, vergüenza y malestar. Es necesario proporcionar una orientación para aliviar las preocupaciones tanto a corto como a largo plazo y permitir que el niño crezca en un ambiente de total apoyo. La atención inicial debe ser proporcionada por un equipo de profesionales que incluya neonatólogos y especialistas pediátricos, endocrinólogos, radiólogos, urólogos, psicólogos y genetistas, de forma que todos deben centrarse esencialmente en las necesidades del niño. Es fundamental el tratamiento de los potenciales trastornos psicológicos que pueden aparecer en el niño o en la familia, lo que requiere médicos y otros profesionales sanitarios con sensibilidad, formación y experiencia en este campo.

Mientras se esperan los resultados del análisis cromosómico, está indicado realizar una ecografía pélvica o una RM para determinar la presencia de útero y ovarios. La presencia de útero y la ausencia de gónadas palpables generalmente sugieren una mujer XX virilizada; sin embargo, como se ha descrito más arriba, estas estructuras pueden hallarse también en los TDS 46,XY. Debe comenzarse la búsqueda del origen de la virilización mediante estudios de hormonas suprarrenales para descartar variedades de hiperplasia suprarrenal congénita, y ocasionalmente pueden ser necesarios estudios de andrógenos y estrógenos para descartar un déficit de aromatasa. Las niñas XX virilizadas suelen ser criadas (pero no siempre) como niñas, incluso cuando están muy virilizadas.

La ausencia de útero, con o sin gónadas palpables, con frecuencia indica un varón con virilización incompleta y un cariotipo XY. Son necesarias las determinaciones de los niveles de gonadotropinas, testosterona, AMH y DHT para establecer si la producción testicular de andrógenos está presente y es normal. En los varones con virilización incompleta que están totalmente feminizados se puede asignar un sexo femenino. A algunos lactantes con feminización significativa, como los que presentan déficit de 5 α -reductasa, se les puede asignar un sexo masculino, porque en la pubertad se virilizan de forma normal. El 60% de los niños con un déficit de 5 α -reductasa que fueron criados como niñas en la lactancia lleva una vida como un varón en la edad adulta. Un lactante con un grado comparable de feminización como consecuencia de un defecto del receptor de andrógenos (como un SRAC) puede criarse con éxito como una niña.

Cuando se sospecha un trastorno del receptor en un varón XY con un pene pequeño (micropene), un ciclo de tres inyecciones intramusculares mensuales de enantato de testosterona (25-50 mg) puede ayudar en el diagnóstico diferencial de la resistencia a los andrógenos, así como en el tratamiento del micropene.

En algunos mamíferos, las hembras expuestas a andrógenos de forma prenatal o al principio de la etapa posnatal muestran un comportamiento sexual no habitual en la vida adulta. La mayoría de las niñas, pero no todas, que han presentado masculinización fetal por hiperplasia suprarrenal congénita o por tratamiento materno con progestágenos tiene una identidad sexual femenina, aunque durante la infancia puede parecer que prefieren compañeros de juegos y actividades masculinas más que compañeras y juegos con muñecas en los que adoptar un papel maternal.

En el pasado se pensaba que el tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos para darles una apariencia femenina, especialmente si existía una vagina, tenía más éxito que crear unos genitales masculinos. Existe una controversia considerable acerca de estas decisiones. El funcionamiento sexual depende mucho más de factores neurohormonales y de comportamiento que de la apariencia física y la capacidad funcional de los genitales. De forma similar, existe controversia sobre el momento de la realización de las técnicas invasivas y definitivas, como la cirugía. Siempre que sea posible sin poner en peligro la salud física o psicológica del niño, un equipo multidisciplinar de expertos debería considerar retrasar las intervenciones quirúrgicas reparadoras y las gonadectomías programadas hasta que el niño pueda participar en el consentimiento informado de la intervención. Un estudio ($n = 59$ niños y 18 niñas) en individuos con disforia de género, pero sin documentación de ninguna anomalía genómica o enzimática indicó que la mayoría de estos niños no seguían presentando disforia de género una vez completada la pubertad. Entre los que continúan presentándola, la homosexualidad y la bisexualidad son los diagnósticos más frecuentes.

En los pacientes con TDS que tienen material cromosómico Y y gónadas intraabdominales, generalmente se recomienda la gonadectomía debido al riesgo de tumores gonadales, muchos de los cuales son malignos.

El pediatra, el endocrinólogo pediatra y el psicólogo, junto con otros especialistas apropiados, deben proporcionar una atención continuada que apoye de forma compasiva al paciente y a su familia a lo largo de la infancia, la adolescencia y la vida adulta. Existen grupos de apoyo para los pacientes y las familias que sufren algunos de los trastornos anteriormente descritos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 6

Diabetes mellitus en niños

Capítulo 607

Diabetes mellitus

607.1 Clasificación de la diabetes mellitus

David R. Weber y Nicholas Jospé

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica frecuente y crónica cuya característica bioquímica esencial es la hiperglucemía. Las formas principales de diabetes se diferencian por el déficit de insulina de una frente a la resistencia a la insulina de la otra: la **diabetes mellitus tipo 1 (DMT1)** es consecuencia de un déficit de secreción de insulina debido a la lesión de las células β pancreáticas; la **diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)** está causada por una resistencia a la insulina en el músculo esquelético, hígado y tejido adiposo, con diferentes grados de alteración de las células β . La DMT1 es el trastorno endocrino-metabólico más frecuente de la infancia y la adolescencia, con importantes consecuencias para el desarrollo físico y emocional.

Tabla 607.1 Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

I.	Diabetes tipo 1 (destrucción de las células β , que finalmente produce un déficit absoluto de insulina)	D. Otros síndromes autoinmunes asociados a diabetes
A.	Mediada por el sistema inmunitario	i. Síndromes de poliendocrinopatía autoinmune (SPA)
B.	Idiopática	ii. Síndromes de poliendocrinopatía autoinmune (SPA)
II.	Diabetes tipo 2 (combinaciones variables de resistencia a la insulina y déficit de insulina)	1. SPA-1 (APCED)
A.	Típica	2. SPA-2
B.	Atípica	iii. Síndrome de la persona rígida
III.	Otros tipos específicos	iv. Anticuerpos antirreceptor de insulina
A.	Defectos genéticos de la función de la célula β (diabetes monogénica)	E. Inducidos por fármacos o productos químicos
i.	Diabetes neonatal	i. Antirrechazo-ciclosporina, sirolimús
1.	Mutaciones causantes de diabetes neonatal transitoria (<i>PLAGL1/HYMA1</i> , <i>ZFP57</i> , <i>ABCC8</i> , <i>KCNJ11</i> , <i>HNF1β</i>)	ii. Glucocorticoides (con alteración de la secreción de la insulina; p. ej., fibrosis quística)
2.	Mutaciones causantes de diabetes neonatal permanente (<i>ABCC8</i> , <i>KCNJ11</i> , <i>GCK</i> , <i>IPF1</i> , <i>PTF1A</i> , <i>FOXP3</i> , <i>EIF2AK3</i> , <i>GATA6</i>)	iii. L-Asparaginasa
ii.	Síndromes MODY (diabetes del adulto de inicio en la juventud)	iv. Betabloqueantes
1.	MODY 1, cromosoma 20, <i>HNF4α</i>	v. Vacor (raticida)
2.	MODY 2, cromosoma 7, <i>GCK</i>	vi. Fenitoína
3.	MODY 3, cromosoma 12q24.2, <i>HNF1α</i> , <i>TCF-1</i>	vii. Interferón α
4.	MODY 4, cromosoma 13q12.1, <i>IPF-1</i> (<i>PDX1</i>)	viii. Diazóxido
5.	MODY 5, cromosoma 17, <i>HNF1β</i> , <i>TCF-2</i>	ix. Ácido nicotínico
6.	MODY 6, cromosoma 2q32, <i>neuro-D1/β2</i>	x. Pentamidina
7.	MODY 7 cromosoma 2p25, <i>KLF11</i>	F. Enfermedades del páncreas exocrino
8.	MODY 8 cromosoma 9q34, <i>CEL</i>	i. Fibrosis quística
9.	MODY 9 cromosoma 7q32, <i>PAX4</i>	ii. Traumatismo-pancreatectomía
10.	MODY 10 cromosoma 11p15.5, <i>INS</i>	iii. Pancreatitis-radiación ionizante
11.	MODY 11 cromosoma 8p23, <i>BLK</i>	iv. Hemocromatosis
iii.	Mutaciones del ADN mitocondrial (incluye una forma de síndrome de Wolfram, síndrome de Pearson, Kearns-Sayre, y diabetes y sordera de herencia materna)	v. Pancreatopatía fibrocalculosa
iv.	Síndrome de Wolfram-DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica, sordera):	G. Infecciones
1.	WFS1-Wolframina-cromosoma 4p	i. Rubéola congénita
2.	Wolframina locus 2-cromosoma 4q22-24	ii. Citomegalovirus
3.	Wolframina mitocondrial	iii. Síndrome hemolítico-urémico
v.	Anemia megaloblástica con respuesta a la tiamina y diabetes	H. Endocrinopatías asociadas a diabetes
B.	Defectos genéticos de la acción de la insulina	i. Cushing (hipercortisolismo)
i.	Resistencia a la insulina tipo A	ii. Acromegalia (exceso de hormona del crecimiento)
ii.	Síndrome de Donohue	iii. Feocromocitoma
iii.	Síndrome de Rabson-Mendenhall	iv. Glucagonoma
iv.	Síndromes de diabetes lipotrófica	v. Somatostatinoma
C.	Otros síndromes genéticos asociados a diabetes (resistencia insulínica o déficit de insulina)	vi. Aldosteronoma
i.	Síndrome de Down	IV. Diabetes gestacional
ii.	Síndrome de Turner	
iii.	Síndrome de Klinefelter	
iv.	Síndrome de Prader-Willi	
v.	Síndrome de Bardet-Biedl	
vi.	Síndrome de Alström	
vii.	Síndrome de Werner	

Modificada de Sperling MA, Tamborlane WV, Battelino T, Weinzimer SA, Phillip M: Diabetes mellitus. En Sperling MA, editor: *Pediatric endocrinology*, ed 4, Philadelphia, 2014, Elsevier, Box 19.1.

Los pacientes con DMT1 se enfrentan a graves alteraciones en su estilo de vida, que incluyen el requerimiento absoluto diario de insulina exógena y la necesidad de controlar su propia glucemia y de tener que cuidar su ingesta dietética. La morbilidad y la mortalidad se deben a una posibilidad constante de desajustes metabólicos agudos y a las complicaciones a largo plazo. Entre las posibles complicaciones están la aparición de hipoglucemias por exceso de insulina o de cetoacidosis hiperglucémica por déficit de insulina. Las complicaciones a largo plazo se manifiestan típicamente en la edad adulta y guardan relación con los efectos adversos de la hiperglucemias crónica y con las alteraciones metabólicas asociadas de otros tejidos y órganos. Esto puede dar lugar a microangiopatías como la retinopatía, nefropatía y neuropatía, y a complicaciones por macroangiopatías como la cardiopatía isquémica y obstrucción arterial con gangrena de las extremidades.

La DM no es una entidad única, sino más bien un grupo heterogéneo de trastornos en los que existen distintos patrones genéticos, así como otros mecanismos etiológicos y fisiopatológicos que producen una alteración en

la tolerancia a la glucosa debido a un déficit de producción o acción de la insulina. La American Diabetes Association ha propuesto un sistema de clasificación de la diabetes en cuatro clases: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, otros tipos específicos y diabetes gestacional. La **tabla 607.1** enumera una lista ampliada de etiologías de la diabetes. Los criterios actuales para el diagnóstico de diabetes se presentan en la **tabla 607.2**. Para establecer la etiología a menudo es suficiente con una anamnesis concienzuda y una exploración física; sin embargo, en algunos casos pueden ser necesarias pruebas adicionales.

DIABETES MELLITUS TIPO 1

Inicialmente denominada diabetes mellitus insulinodependiente (DMID) o diabetes juvenil, la DMT1 se caracteriza por niveles bajos o indetectables de insulina de producción endógena y por la dependencia de la insulina exógena para prevenir el desarrollo de cetoacidosis, una complicación aguda de la DMT1 que puede llegar a ser mortal. La historia natural

comprende cuatro fases distintas: 1) autoinmunidad preclínica contra las células β con un defecto progresivo de la secreción de insulina, 2) inicio de la diabetes clínica, 3) remisión transitoria o periodo de luna de miel y 4) diabetes establecida, durante la cual puede haber complicaciones agudas y/o crónicas, y una disminución de la esperanza de vida. El inicio se produce predominantemente en la infancia, con un promedio de edad de 7-15 años, pero puede aparecer a cualquier edad. La incidencia de DMT1 se ha incrementado de forma sostenida en prácticamente todas partes del mundo (fig. 607.1). La DMT1 se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células β del islote pancreático. En su patogenia contribuyen tanto factores de susceptibilidad genética como ambientales. La susceptibilidad a la DMT1 está controlada genéticamente por los alelos de los genes del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase II que expresan

los antígenos leucocitarios humanos (HLA). En el plasma de los individuos afectados se detectan autoanticuerpos contra antígenos de células β como el citoplasma de las células del islote (ICA), autoanticuerpos contra la insulina (IAA), contra la ácido glutámico descarboxilasa (GADA), contra el antígeno de los islotes 2 (IA-2A, antes ICA512) y contra el transportador de zinc 8 (ZnT8A). Pueden detectarse meses o años antes del inicio clínico de DMT1. En algunos niños y adolescentes que aparentemente tienen DMT1, la destrucción de las células no está mediada por el sistema inmunitario. Este subtipo de diabetes se presenta en pacientes de origen africano o asiático y sus causas son distintas de las conocidas de destrucción de las células β , como los fármacos o las sustancias químicas, los virus, los defectos genéticos mitocondriales, la pancreatectomía y la radiación ionizante. Estos pacientes pueden desarrollar cetoacidosis, pero tienen períodos largos de remisión con un déficit variable de insulina, de forma similar a los pacientes con DMT2. Los pacientes con DMT1 requieren tratamiento con insulina de por vida.

Tabla 607.2 Criterios diagnósticos de disglucemia y diabetes mellitus

DISGLUCEMIA	DIABETES MELLITUS
Alteración de la glucosa en ayunas:	
Glucosa plasmática en ayunas (al menos 8 h): 100-125 mg/dl (5,6-7 mmol/l)	Glucosa plasmática en ayunas (al menos 8 h) ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l) o
Alteración de la tolerancia a la glucosa:	
Glucosa plasmática a las 2 h en la PSOG ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l), pero < 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	Glucosa plasmática a las 2 h en la PSOG ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) o
Prediabetes:	
Hemoglobina A1c 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol)	Hemoglobina A1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) o
	Síntomas* de diabetes mellitus más una glucosa plasmática casual o aleatoria ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) [†]

*Los síntomas consisten en poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicada con glucosuria y cetonuria.

[†]Los resultados deben confirmarse mediante determinación repetida en ausencia de hiperglucemia inequívoca.

PSOG, prueba de sobrecarga oral de glucosa.

Adaptada del Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* 20 (Suppl 1):S5, 1999; y de American Diabetes Association. Standards in Medical Care of Diabetes-2017. *Diabetes Care* 40 (Suppl 1):S11-S24, 2017.

DIABETES MELLITUS TIPO 2

La DMT2, antes conocida como diabetes mellitus de inicio en adultos o diabetes mellitus no insulinodependiente, aparece debido a la resistencia a la insulina y al fracaso progresivo, de origen no autoinmunitario, de las células β . Si bien la DMT2 ha sido durante mucho tiempo la forma más frecuente de diabetes en adultos, el aumento drástico de la obesidad infantil en las últimas décadas ha incrementado notablemente la incidencia de esta enfermedad en niños y adolescentes. La DMT2 pediátrica puede representar hasta el 80% de los nuevos casos de diabetes en poblaciones de alto riesgo, como los adolescentes obesos de ascendencia africana o hispana (v. cap. 60). Ahora es evidente que la DMT2 de inicio en la infancia se diferencia de la del adulto por la disminución más rápida de la función de las células β y por el desarrollo más temprano de las complicaciones típicas.

La presentación de la DMT2 suele ser más insidiosa que la de la DMT1. A diferencia de los pacientes con DMT1 que habitualmente están enfermos en el momento del diagnóstico y cuya presentación clínica raramente dura más de unas pocas semanas, los niños con DMT2 suelen buscar asistencia médica debido a una ganancia excesiva de peso y astenia como consecuencia de la resistencia a la insulina y/o al hallazgo incidental de glucosuria durante un examen físico rutinario. Una historia de poliuria y polidipsia no siempre es una característica clínica esencial en estos pacientes. La acantosis nigricans (pigmentación oscura, especialmente en la nuca), un signo de resistencia a la insulina, está presente en la mayoría de los pacientes con DMT2 y se acompaña de una hiperinsulinemia relativa en el momento del diagnóstico. Sin embargo, la elevación plasmática de la insulina suele ser desproporcionadamente más baja que la de los niños y adolescentes de igual edad, peso y sexo no diabéticos, lo que sugiere un estado de insuficiencia insulínica. Las intervenciones sobre el estilo de vida y el tratamiento con metformina siguen siendo las piedras angulares del tratamiento de la DMT2 en niños y adolescentes; sin embargo, a menudo se requiere insulina para controlar la hiperglucemia. La DMT2 tiene un fuerte componente hereditario, aunque la base genética sigue siendo poco conocida. Los estudios poblacionales han relacionado el riesgo de DMT2 con polimorfismos en un gran número de

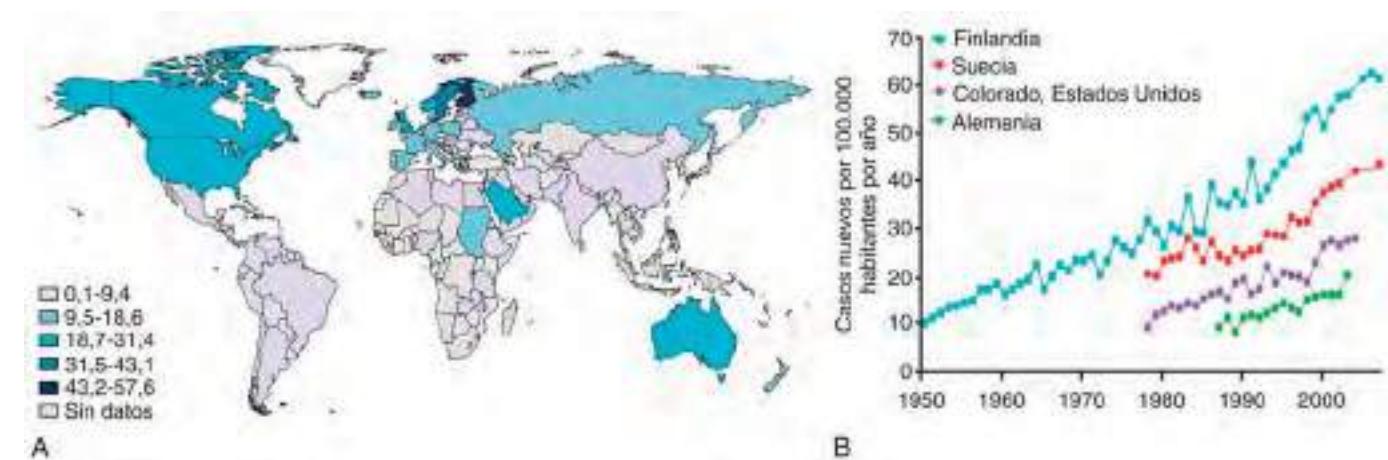


Fig. 607.1 Tasas de incidencia de DMT1 en niños de 0 a 14 años, por regiones geográficas y a lo largo del tiempo. **A**, Incidencia global estimada de DMT1, por regiones, en 2011. **B**, Tendencias temporales de la incidencia de DMT1 en niños de 0 a 14 años en zonas con tasas elevadas o intermedias-elevadas de la enfermedad. (De Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW: Type 1 diabetes. Lancet 383:69-78, 2014, Fig. 1.)

Tabla 607.3 Características típicas de la diabetes en los pacientes pediátricos

	DIABETES TIPO 1	DIABETES TIPO 2	DIABETES DEL ADULTO DE INICIO EN LA JUVENTUD	DIABETES NEONATAL
Edad al diagnóstico	6 m-18 años	Pubertad; raramente en menores de 10 años	Menores de 25 años	Menores de 6 meses
Causas y factores genéticos	Autoinmune; predisposición genética (HLA y otros genes)	Obesidad; predisposición genética y étnica	Autosómica dominante; HNF1A, HNF4A, GCK, HNF1B (rara)	KCNJ11, ABCC8, INS, y otros genes
Características acompañantes	Delgado o pérdida de peso al diagnóstico; autoinmunidad tiroidea; enfermedad celiaca	Obesidad; acantosis nigricans; síndrome del ovario poliquístico; hipertensión; hiperlipidemia; esteatosis hepática; antecedentes familiares	Delgado o pérdida de peso al diagnóstico; las mutaciones de GCK son asintomáticas	Retraso del desarrollo
Cetoacidosis diabética en la presentación	Sí; alrededor del 25%	Sí; 5-20%	No	Sí
Tratamiento	Insulina	Modificación del estilo de vida; metformina, insulina	Sulfonilurea; no hay tratamiento para las mutaciones de GCK	Sulfonilurea para mutaciones de KCNJ11 y ABCC8; insulina para otras mutaciones

De Cameron FJ, Wherrett DK: Care of diabetes in children and adolescents: controversies, changes, and consensus. *Lancet* 385:2096-2104, 2015, Table 1.

genes relacionados con la secreción de insulina, su acción, el gasto energético y el peso al nacer; sin embargo, la contribución colectiva de estas variantes al riesgo general de DMT2 sigue siendo baja, inferior al 20%.

OTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES

Diabetes monogénicas

El término diabetes monogénica se usa para referirse a un grupo heterogéneo de trastornos monogénicos que alteran la secreción de insulina. A este grupo pertenecen la **diabetes del adulto de comienzo juvenil (MODY)**, así como la **diabetes neonatal transitoria o permanente (DNT o DNP)**. Las diabetes monogénicas pueden caracterizarse por su inicio antes de los 6 meses (en el caso de la DNT o DNP), por el desarrollo de hiperglucemía antes de los 25 años y por los antecedentes familiares importantes de diabetes. Se estima que las etiologías monogénicas comprenden entre el 1% y el 10% de todos los casos de diabetes, aunque resulta difícil diferenciar estos casos de las DMT1 y DMT2. Las formas monogénicas de diabetes pueden debutar con hiperglucemía y, por tanto, poliuria y polidipsia, o pueden diagnosticarse simplemente mediante un estudio de rutina. Las manifestaciones extrapancreáticas varían según el defecto genético (v. tabla 607.19) y pueden afectar a hígado, riñones y SNC. El tratamiento depende del diagnóstico genético y la evolución clínica; algunas formas responden a las sulfonilureas orales y otras requieren la sustitución de insulina. *Los niños diagnosticados de diabetes antes de los 6 meses deben someterse a pruebas genéticas para DNT/DNP y los adultos con diabetes que no encajen en los tipos 1 o 2, en un contexto de antecedentes familiares de diabetes, deben someterse a pruebas genéticas para la diabetes MODY*. En la tabla 607.3 se comparan los 4 tipos de diabetes

OTRAS ETIOLÓGIAS DE LA DIABETES

Algunos ejemplos incluyen la diabetes secundaria a enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística), otras enfermedades endocrinas (síndrome de Cushing), infecciones, y la ingesta de ciertos fármacos o venenos (el raticida Vacor). En los supervivientes de trasplante de órganos, existe relación entre el uso de ciclosporina y tacrolimús, y la DM posttrasplante, debido a varios mecanismos. También se incluyen en esta categoría determinados síndromes genéticos, incluidos aquellos con anomalías del receptor de insulina o del sistema inmunitario.

PREDIABETES

El término prediabetes se emplea para identificar individuos con alteraciones de la homeostasis de la glucosa sanguínea que presentan un mayor riesgo de desarrollar diabetes (v. tabla 607.2). La prediabetes se define como una **glucosa en ayunas alterada** (GAA, glucosa en ayunas de 100-125 mg/dl [5,6-6,9 mmol/l]), **intolerancia a la glucosa** (ITG, glucosa posprandial a las 2 h 140-199 mg/dl [7,8-11 mmol/l], o hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) de 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol). Una glucemia en ayunas de 99 mg/dl (5,5 mmol/l) es el límite superior considerado normal. Dicha cifra está cerca del nivel por

encima del cual se pierde la secreción de fase aguda de la insulina en respuesta a la administración intravenosa de glucosa y se asocia con un riesgo progresivamente mayor de desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares. Muchas personas con GAA son euglucémicas en su vida diaria y pueden tener niveles normales o casi normales de HbA_{1c}. Las personas con GAA suelen presentar hiperglucemía solo cuando se les realiza la prueba estándar de sobrecarga oral de glucosa.

La prediabetes no es una entidad clínica sino más bien un factor de riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular en el futuro. Esto puede observarse como un estado intermedio en cualquiera de las enfermedades enumeradas en la tabla 607.1. La prediabetes suele asociarse al **síndrome de resistencia a la insulina** (también conocido como **síndrome metabólico**), que se caracteriza por resistencia a la insulina, hiperinsulinemia compensadora para mantener la homeostasis de la glucosa, obesidad (especialmente abdominal o visceral), dislipemia por triglicéridos altos o por lipoproteínas de alta y/o baja densidad o ambos, e hipertensión. La resistencia a la insulina está directamente implicada en la patogenia de la DMT2.

607.2 Diabetes mellitus tipo 1 (mediada por el sistema inmunitario)

David R. Weber y Nicholas Jospe

EPIDEMIOLOGÍA

La DMT1 supone aproximadamente el 10% de todos los casos de diabetes en todas las edades y afecta hasta a 3 millones de personas en Estados Unidos y a más de 15 millones de personas en todo el mundo. Un estudio sobre estimaciones poblacionales de incidencia y prevalencia de diabetes halló que aproximadamente 15.000 jóvenes son diagnosticados de DMT1 cada año. Aunque la DMT1 supone la mayoría de los casos de en la infancia, no se limita a este grupo de edad; continúan produciéndose más casos en la vida adulta y entre 25% y el 50% de los individuos con DMT1 debutan siendo adultos. La incidencia de DMT1 varía mucho entre los distintos grupos étnicos (v. fig. 607.1). La incidencia global ajustada por edad de la DMT1 varía entre 0,7/100.000 por año en Karachi (Pakistán) y más de 40/100.000 por año en Finlandia. La incidencia de DMT1 está aumentando en la mayoría de las poblaciones (pero no todas) y este incremento parece que es más marcado en las poblaciones en las que la incidencia de enfermedades autoinmunes era históricamente baja. Los datos de los centros de diabetes de Europa Occidental sugieren que la tasa anual de aumento de la incidencia de DM es del 3-4%, mientras que en algunos países de Centroeuropa y Europa Oriental se demuestra un incremento aún más rápido, hasta del 9%. La tasa de aumento es mayor entre los niños más jóvenes. En Estados Unidos la prevalencia global de diabetes entre los niños en edad escolar es aproximadamente de 1,9/1.000,

aumentando desde una prevalencia de 1/1.430 niños a los 5 años de edad hasta 1/360 niños a los 16 años. Entre los afroamericanos, la incidencia de la DMT1 es un 30-60% de la observada en los estadounidenses de raza blanca. La incidencia anual de casos nuevos en Estados Unidos en la actualidad es aproximadamente de 19,7/100.000 niños menores de 10 años y 18,6/100.000 en los mayores de 10 años. Se estima que en Estados Unidos se producen 30.000 nuevos casos anuales, que afectan a 1 de cada 300 niños y hasta a 1 de cada 100 adultos a lo largo de su vida. Las tasas son similares o mayores en la mayoría de los países de Europa Occidental y significativamente menores en Asia y África.

La incidencia es similar en ambos sexos, aunque existe una modesta preponderancia entre los varones en algunas poblaciones (Europa Occidental/EE.UU.) y entre las niñas en otras (Japón); aparentemente no existe una correlación con el nivel socioeconómico. Se producen picos de presentación en dos grupos de edad: a los 5-7 años y en la pubertad. El primer pico puede corresponder al momento de mayor exposición a agentes infecciosos, coincidente con el inicio del colegio, mientras que el segundo puede corresponder al estirón puberal inducido por los esteroideos gonadales y al aumento puberal de secreción de hormona del crecimiento (que antagoniza a la insulina). La causa de la diabetes o de su creciente incidencia sigue sin ser explicada. Estas posibles relaciones causa-efecto todavía tienen que ser demostradas. Se presenta un número creciente de casos entre el año y los 2 años de vida, especialmente en poblaciones de alto riesgo; la edad promedio de presentación es más avanzada en poblaciones de bajo riesgo. Los grupos de bajo riesgo que migran a países de alto riesgo parece que adquieren el riesgo incrementado del país de destino. Por otro lado, pueden existir diferencias importantes en las tasas de incidencia en diferentes grupos étnicos dentro de un mismo país; por ejemplo, en Estados Unidos la incidencia (por 100.000) en el grupo de edad entre 10 y 14 años varía desde tan solo 7,1 entre los nativos americanos a 17,6 entre los hispanos, 19,2 entre los afroamericanos y 32,9 entre los blancos.

GENÉTICA

Existe una clara agrupación familiar de la DMT1, con una prevalencia entre hermanos que se acerca al 8%, mientras que la prevalencia en Estados Unidos entre la población general es solo del 0,4%. El riesgo de DMT1 también se incrementa cuando un progenitor padece DMT1, y este riesgo es diferente entre los dos progenitores: el riesgo es del 3-4% si es la madre la afectada, pero del 5-6% cuando es el padre el afectado. En gemelos monocigóticos, la tasa de concordancia se sitúa entre el 30 y el 65%, mientras que entre los gemelos dicigóticos la concordancia es del 6-10%. Dado que la tasa de concordancia entre gemelos dicigóticos es mayor que el riesgo entre hermanos, en el incremento de riesgo en gemelos dicigóticos deben participar otros factores además del genotipo compartido (p. ej., el ambiente intrauterino compartido). Además, la susceptibilidad genética para desarrollar una DMT1 en los padres de un niño afectado se estima en un 3%. Debe tenerse en cuenta que, aunque existe un gran componente genético en la DMT1, el 85% de los pacientes con un diagnóstico nuevo de diabetes tipo 1 no tiene un miembro de la familia con DMT1. Por ello, para identificar a los pacientes que pueden estar en riesgo de desarrollar en el futuro una DMT1, no se puede confiar en la historia familiar ya que la mayoría de los casos se desarrolla en individuos sin esos antecedentes.

Diabetes mellitus tipo 1 monogénica

El clásico defecto en un único gen es una causa extremadamente infrecuente de DMT1 mediada por autoinmunidad. El síndrome IPEX (disfunción inmune, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al X) está producido por mutaciones en el gen *FOXP3* y otros. El gen *FOXP3* (*forkhead box P3*) está implicado en las respuestas del sistema inmunitario. *FOXP3*, que es miembro de la familia de proteínas FOX, parece que funciona como un regulador maestro en el desarrollo y función de las células T reguladoras. Estas mutaciones llevan a la ausencia de la población principal de linfocitos T reguladores, lo que provoca una autoinmunidad abrumadora y el desarrollo de diabetes (tan pronto como a los 2 días de vida) en aproximadamente el 80% de los niños con este trastorno.

El síndrome de Wolfram (DIDMOAD: diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica, sordera) es una enfermedad autosómica recesiva, debida generalmente a mutaciones en el gen *WFS1*; se trata de una enfermedad neurodegenerativa progresiva. Para definir un caso debe haber DMT1 y atrofia óptica. Este síndrome puede estar presente en alrededor del 5% de los pacientes con DMT1.

El SPA-1 (síndrome de poliendocrinopatía autoinmune 1) está causado por mutaciones en el gen *AIRE* (regulador autoinmune) que producen alteraciones en la expresión de抗原s periféricos en el interior del timo y/o alteraciones en la selección negativa en el timo. Esto produce una

autoinmunidad generalizada. Aproximadamente el 18% de los niños con este síndrome desarrolla una DMT1.

Genes que afectan al riesgo de diabetes mellitus tipo 1 autoinmune

El riesgo de desarrollar DMT1 depende de la influencia de varios loci de riesgo. La región genómica que contribuye en mayor medida al riesgo de DMT1 es el CMH en el cromosoma 6p21. Aparte del CMH los estudios de asociación del genoma completo han hallado que la DMT1 se asocia al menos con 100 polimorfismos de nucleótido único diferentes, de los cuales alrededor de 50 se consideran potencialmente causales. Algunos loci destacados de alto riesgo son los de la insulina (*INS*), la proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 22 (*PTPN22*), la subunidad α del receptor de la interleucina 2 (*IL2RA*), el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (*CTLA4*), el dominio 1 de la helicasa C inducida por interferón (*IFIH1*), el homólogo del oncogén viral de la leucemia eritroblástica v-erb-b2 3e (*ERBB3e*) y el agonista de la muerte celular asociado a *BCL2* (*BAD*). La contribución de cada locus no pertenece al CMH al riesgo de DMT1 es pequeña, lo que convierte a las variantes individuales en poco útiles para predecir el riesgo genético de desarrollar una DMT1 en un individuo dado. En resumen, las funciones conocidas de estos genes sugieren las vías etiológicas primarias de la diabetes, principalmente, las moléculas ligadoras de HLA clase I y clase II, la activación de las células T y B, las respuestas innatas a los patógenos víricos, la señalización con quimiocinas y citocinas y las funciones reguladoras y presentadoras de antígeno de las células T.

Susceptibilidad a diabetes mellitus tipo 1 codificada por el complejo mayor de histocompatibilidad/antígeno leucocitario humano

El CMH es una región genómica grande que contiene un número de genes relacionados con la función del sistema inmunitario en humanos. Estos genes se dividen a su vez en genes HLA de clase I, II, III y IV. Los genes de clase II son los que se asocian con más fuerza con el riesgo de DMT1, pero parte del riesgo asociado con varios tipos de HLA se debe a variaciones en los genes HLA de otras clases diferentes a la II. En conjunto, las variaciones genéticas en la región HLA pueden explicar el 40-50% del riesgo genético para DMT1.

Algunas de las asociaciones conocidas incluyen el genotipo HLA DR3/4-DQ2/8; comparados con la prevalencia poblacional de DMT1 de aproximadamente 1/300, los recién nacidos DR3/4-DQ2/8 de la población general tienen un riesgo genético de 1/20. El riesgo de desarrollo de DMT1 es aún mayor cuando los haplotipos de alto riesgo se comparten con un hermano o progenitor con DMT1. Por tanto, si un hermano tiene DMT1 y comparte el mismo haplotipo de alto riesgo DR3/4-DQ2/8 con otro hermano, el riesgo de autoinmunidad en este último es del 50%. Además, este riesgo se aproxima al 80% cuando los hermanos comparten ambos HLA idénticos por descendencia. Esto se conoce como la *paradoja relativa*, que señala la existencia de otros factores de riesgo genéticos compartidos (lo más probable en el haplotipo HLA extendido).

Con los avances en la genotipificación, es posible una mejor discriminación y se pueden identificar relaciones de riesgo más específicas para haplotipos específicos. Por ejemplo, el haplotipo DRB1*0401-DQA1*0301g-DQB1*0302 tiene una OR (*odds-ratio*, razón de probabilidades) de 8,39, mientras que el haplotipo DRB1*0401-DQA1*0301g-DQB1*0301 tiene una OR de 0,35, lo que implica que el alelo DQB1*0302 es un alelo crítico de susceptibilidad. Existen algunos haplotipos DR-DQ drásticamente de protección (p. ej., DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602 [OR = 0,03], DRB1*1401-DQA1*0101-DQB1*0503 [OR = 0,02] y DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0303 [OR = 0,02]). El haplotipo DR2 (DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602) es predominantemente protector y está presente en el 20% de la población general, pero solo se ve en el 1% de los pacientes con DMT1.

Papel del aspartato en posición 57 en DQB1

El haplotipo DQB1*0302 (alto riesgo de diabetes) difiere del DQB1*0301 (protección frente a diabetes) solo en la posición 57, donde carece de un residuo de ácido aspártico. El alelo DQB1*0201 (riesgo incrementado de diabetes) también carece de ácido aspártico en la posición 57 y se ha propuesto que la presencia de aspartato en esta posición altera el reconocimiento de proteínas y las características de unión a proteínas de esta molécula. Aunque la ausencia de aspartato en esta posición parece ser importante en la mayoría de los estudios realizados en individuos blancos, no tiene la misma importancia en poblaciones coreanas y japonesas. Además, ciertos

genotipos DQB1 de bajo riesgo también carecen de un ácido aspártico en posición 57, incluyendo DQB1*0302/DQB1*0201 (DR7) y DQB1*0201 (DR3)/DQB1*0201 (DR7). Por ello, la presencia de aspartato en esta posición suele ser, aunque no siempre, protectora en la población blanca, pero no necesariamente en otras poblaciones.

Papel del antígeno leucocitario humano de clase I

Aunque los alelos de los genes del HLA de clase II parecen tener la asociación más fuerte con la diabetes, estudios recientes de genotipado y análisis de datos combinados han identificado asociaciones con otros elementos del complejo HLA, especialmente el HLA-A y el HLA-B. La asociación más significativa es con el HLA-B39, que confiere un alto riesgo de DMT1 en tres poblaciones diferentes, constituye la mayor parte de la señal del HLA-B y se asocia con una edad más temprana de inicio de la enfermedad.

Genes asociados a riesgo de DMT1 no pertenecientes al CMH/HLA

El segundo locus que se identificó asociado con riesgo de DMT1 se localizó en una región por encima del gen de la insulina (*INS*). La susceptibilidad en esta región ha sido principalmente asignada a un conjunto de repeticiones en número variable aproximadamente 500 pb por encima del gen de la insulina. Esta región altamente polimórfica se compone de entre 30 y varios cientos de repeticiones de una unidad de secuencia de 14-15 pb (ACAGGGTCTGGGG). Se ha hallado que el alelo de alto riesgo se asocia a una menor producción de insulina y de ARNm en el timo, lo que sugiere un posible mecanismo para la menor tolerancia inmunitaria a la insulina. Algunos genes relacionados con la susceptibilidad a la DMT1 se han asociado también con un mayor riesgo de otras enfermedades autoinmunes. Entre ellos están los genes *PTPN22*, *IL2RA*, *CTLA4* y *IFIH1*, involucrados en la regulación del sistema inmunitario. Otros, como *ERBB3* y *BAD*, se cree que están relacionados con la apoptosis celular.

FACTORES AMBIENTALES

El hecho de que el 50% de los gemelos homocigóticos sea discordante para la DMT1, las variaciones encontradas entre áreas urbanas y rurales pobladas por el mismo grupo étnico, el cambio en la incidencia que sucede con la migración, el incremento de la incidencia que se ha visto en prácticamente todas las poblaciones en las últimas décadas y la existencia de estacionalidad proporcionan pruebas de que los factores ambientales también desempeñan un papel importante en el desarrollo de la DMT1.

Infecciones virales

Es posible que varios virus participen en la patogénesis de la DMT1, pero no hay un virus ni un mecanismo patogénico que destaque en la etiología ambiental de la DMT1. En su lugar, una variedad de virus y mecanismos puede contribuir al desarrollo de la diabetes en individuos genéticamente susceptibles. Los mecanismos propuestos implican la infección directa de las células β por los virus, lo cual causa lisis y liberación de autoantígenos, la infección vírica directa de las células presentadoras de antígenos que causa aumento de la expresión de citocinas y mimetismo molecular, el concepto por el cual los antígenos víricos muestran homología con los epítopos propios.

Síndrome de rubéola congénita

La prueba más clara del papel de las infecciones virales en la diabetes humana se encuentra en el síndrome de rubéola congénita. La infección prenatal por rubéola se asocia con autoinmunidad contra las células β en hasta el 70% y con desarrollo de DMT1 en hasta el 40% de los niños infectados. El tiempo transcurrido entre la infección y el desarrollo de diabetes puede ser de hasta 20 años. Después de una infección congénita por rubéola, la DT1 es más frecuente en los pacientes que portan los genotipos de mayor riesgo. Curiosamente, parece que no hay incremento del riesgo de diabetes cuando la infección por rubéola se desarrolla después del nacimiento o se utilizan vacunas con virus vivos de rubéola.

Enterovirus

Los estudios muestran una evidencia creciente de infección por enterovirus en pacientes con DMT1 y una prevalencia aumentada de ARN de enterovirus en muestras de sangre prenatal de niños que posteriormente desarrollan DMT1. Además, existen descripciones de casos de asociación entre una infección por enterovirus y el desarrollo posterior de DMT1, pero en el momento actual se desconoce el verdadero significado de estas infecciones.

Virus de la parotiditis

Se ha observado que la parotiditis puede provocar con mucha frecuencia y de forma variable el desarrollo de autoinmunidad contra las células β y en otros casos puede causar una DMT1. Aunque la parotiditis puede participar en algunos casos de diabetes, el hecho de que la incidencia de DMT1 se haya incrementado de manera constante en varios países después de la introducción de la vacunación universal frente a la parotiditis y de que la incidencia sea extremadamente baja en varias poblaciones en las que la parotiditis continúa siendo prevalente indica que la parotiditis por sí misma no es un factor causal importante de diabetes.

La hipótesis de la higiene: el posible papel protector de las infecciones

Aunque algunas infecciones virales pueden incrementar el riesgo de DMT1, los agentes infecciosos también pueden desempeñar un papel protector frente a la diabetes. La hipótesis de la higiene establece que la DMT1 es una enfermedad de países industrializados, donde la observación de la existencia de menos infecciones implica que el sistema inmunitario está menos entrenado para su objetivo principal, la defensa del huésped. Algunos llaman a esta teoría la *hipótesis de privación microbiana*. La hipótesis de la higiene afirma que la ausencia de exposición a las infecciones infantiles puede incrementar el riesgo individual de desarrollar enfermedades autoinmunes, incluida la DMT1. Las tasas de DMT1 y otras enfermedades autoinmunes generalmente son menores en los países no desarrollados con alta prevalencia de infecciones infantiles y tienden a incrementarse a medida que estos países se desarrollan. La incidencia de DMT1 difiere en casi 6 veces entre la región rusa de Carelia y Finlandia, aunque ambas están pobladas por poblaciones genéticamente relacionadas, vecinas y situadas en la misma latitud. La incidencia de autoinmunidad en las dos poblaciones varía inversamente con los niveles de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) E, y la IgE está implicada en la respuesta a infecciones parasitarias. Todas estas observaciones indican que la disminución de la exposición a ciertos parásitos y otros microbios en la infancia precoz puede producir un incremento del riesgo de autoinmunidad posterior, incluida la diabetes autoinmune. Por otro lado, los estudios retrospectivos de casos y controles han sido en el mejor de los casos contradictorios, y todavía no existen pruebas directas de la protección de las infecciones en la infancia.

Microbioma gastrointestinal

Ha habido un gran interés por comprender mejor el papel del microbioma gastrointestinal en la salud. Hay datos preliminares de estudios en animales y humanos que indican que en la DMT1 el microbioma intestinal está alterado, pero aún no se ha establecido una relación de causa y efecto. Los estudios en humanos han encontrado que el microbioma intestinal en la DMT1 cuenta con una menor diversidad de especies microbianas y tiene menos organismos productores de butirato que el de los controles sanos. El butirato es un ácido graso de cadena corta que se cree que es antiinflamatorio y que podría desempeñar un papel en la protección del epitelio intestinal, de forma directa o indirecta, a través del aumento de la producción de mucina. Teóricamente, la pérdida de la integridad epitelial (el llamado intestino permeable) podría desencadenar inflamación y una respuesta autoinmune como resultado de la entrada de un mayor número de antígenos patógenos o dietéticos al torrente sanguíneo. Los primeros estudios prospectivos a pequeña escala en bebés y niños con alto riesgo de DMT1 han hallado un desequilibrio, con mayor cantidad de especies como *Bacteroides dorei* y *Bacteroides vulgatus* entre los individuos que desarrollaron más adelante autoanticuerpos de la diabetes o DMT1 en comparación con aquellos que no los desarrollaron. Un estudio más amplio en 6 centros, el estudio The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY), identificó diferencias geográficas significativas en la composición del microbioma fecal, lo que pone de manifiesto los retos a los que se enfrenta este campo de estudio. Otra relación entre el sistema gastrointestinal y la DMT1 es la aparición concomitante de enfermedad celíaca y DMT1. Ambos trastornos son autoinmunes y en ambos casos existen autoanticuerpos específicos de la enfermedad, y esa predisposición basada en el sistema inmunitario podría conducir a ambas enfermedades. Otra posibilidad es que la lesión de la mucosa intestinal podría desencadenar cambios que acaban provocando DMT1.

Dieta

La exposición dietética puede modificar el riesgo de DMT1; sin embargo, no se ha encontrado un vínculo definitivo entre la exposición dietética individual y el desarrollo de DMT1. Estudios iniciales respaldaron la asociación entre la introducción temprana de leche y/o gluten y el riesgo de DMT1; sin embargo, estudios posteriores no han confirmado y en muchos casos han refutado estos hallazgos. Además, la mayoría de las intervenciones

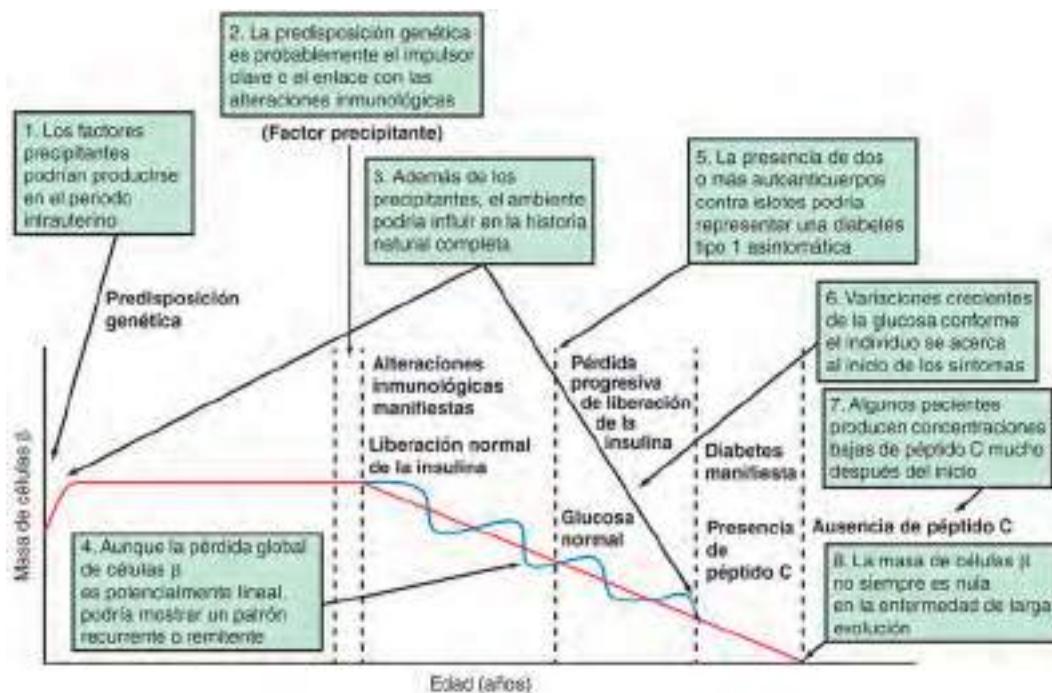


Fig. 607.2 Historia natural de la diabetes tipo 1; revisión de un concepto de hace 25 años. La recreación del modelo de DMT1, propuesto originalmente en 1986, se muestra en negro. Los conceptos añadidos y las hipótesis fundamentadas en el conocimiento reciente se muestran en verde. (De Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW: Type 1 diabetes. Lancet 2014;383:69-78, Fig. 4.)

estudiadas no han demostrado un efecto del retraso de la exposición al gluten o del uso de fórmulas hidrolizadas para reducir el riesgo de desarrollar autoanticuerpos de la DMT1. Un metaanálisis de 2016 de estudios de intervención y observacionales concluyó que no había asociación entre la exposición temprana al gluten o a las proteínas lácteas y el riesgo de DMT1. Algunos estudios, aunque no todos, han sugerido que la lactancia materna reduce el riesgo de DMT1. No se conoce bien cuál es el posible mecanismo del efecto protector de la leche materna, pero podría estar relacionado con los efectos beneficiosos de la leche materna sobre el sistema inmunitario del lactante o con un efecto indirecto, como la menor exposición a edades tempranas a otros抗ígenos de la dieta. El momento de introducción de los alimentos sólidos podría modificar el riesgo de DMT1, como se ve en un informe del Diabetes Autoimmunity Study (DAISY), que encontró que tanto la introducción temprana de alimentos sólidos (antes de los 4 meses de edad) como la tardía (después de los 6 meses) predecían el desarrollo de DM1.

Otros factores dietéticos que en algún momento se han sugerido que están relacionados con el riesgo de DMT1 son los ácidos grasos omega 3, la vitamina D, el ácido ascórbico, el zinc y la vitamina E. La vitamina D es biológicamente plausible (participa en la regulación inmune), y su déficit es más frecuente en los países del norte, como Finlandia, que cuenta con la incidencia más alta de DMT1; sin embargo, la mayoría de los estudios observacionales no han logrado encontrar asociaciones entre los niveles o la suplementación con vitamina D y el riesgo de DMT1. No se han realizado estudios de intervención para evaluar el efecto de la suplementación de vitamina sobre el riesgo de DMT1.

Estrés psicológico

Varios estudios muestran una prevalencia aumentada de situaciones psicológicamente estresantes entre niños que desarrollan DMT1. Aún se desconoce si ese estrés solo agrava una autoinmunidad preexistente o si realmente puede desencadenarla mediante mecanismos epigenéticos.

PATOGÉNESIS E HISTORIA NATURAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

En la DMT1, un huésped genéticamente susceptible desarrolla una autoinmunidad contra sus propias células β. La causa que desencadena esta respuesta autoinmune es compleja y multifactorial. En algunos (pero no todos) pacientes, este proceso mediado por autoinmunidad produce una destrucción progresiva de las células β hasta que se pierde una masa crítica de células β y se desarrolla el déficit de insulina. El déficit de insulina a su vez conduce a la aparición de los signos y síntomas clínicos de la DMT1.

En el momento del diagnóstico, si todavía están presentes algunas células β viables y elaboran algo de insulina, puede producirse una remisión parcial de la enfermedad (periodo de luna de miel), pero con el tiempo se destruye una mayor masa de células β, a pesar de cualquier regeneración y/o persistencia de células β, y el paciente se convierte en totalmente dependiente de la insulina exógena para sobrevivir (fig. 607.2). Con el paso del tiempo algunos de estos pacientes desarrollan complicaciones secundarias de la diabetes, que parecen relacionadas, en parte, con lo controlada que haya estado la enfermedad. Por ello, la historia natural de la DMT1 implica alguna o todas de las siguientes etapas, identificándose dos fases antes del inicio de los síntomas:

1. Presencia de dos o más autoanticuerpos anti-isletos con normoglucemia y presintomática; puede durar años o décadas.
2. Autoinmunidad contra las células β con disglucemia y presintomática; más breve.
3. Inicio de la enfermedad sintomática; a menudo bastante breve, semanas, raramente meses.
4. Remisión transitoria, generalmente unas semanas después del inicio, puede durar entre 6 y 12 meses.
5. Enfermedad establecida, resto de la vida.
6. Desarrollo de complicaciones, muy variable.

Inicio de la autoinmunidad

La susceptibilidad genética a la DMT1 está determinada por varios genes (v. «Genética» más adelante), con la mayor contribución por parte de las variantes del sistema HLA. Sin embargo, incluso entre los haplotipos de mayor riesgo, la mayoría de los portadores *no* desarrollará DMT1. Incluso en gemelos homocigóticos la concordancia es del 30 al 70%. El aumento observado en la incidencia de DMT1, y en especial en niños más jóvenes, en una población de pacientes con estabilidad genética esencial implica que algo ha cambiado de forma concordante en el ambiente o en la forma en que se cría a los niños. En la patogénesis de la DMT1 se ha implicado un número de factores que incluyen influencias maternas e intrauterinas, el tipo de parto, los alimentos y la dieta en la primera infancia, las infecciones virales, la ausencia de exposición a ciertas infecciones y el uso de antibióticos, el microbioma del huésped, e incluso el estrés psicológico, pero su papel exacto y el mecanismo por el cual desencadenan o agravan la autoinmunidad siguen siendo inciertos. Lo que sí está claro es que los marcadores de autoinmunidad son mucho más prevalentes que la DMT1 clínica, lo que indica que el inicio de la autoinmunidad es una condición necesaria, pero no suficiente, para la DMT1. Aunque hasta ahora no se

ha identificado ningún factor desencadenante concluyente, parece que en la mayoría de los casos de DMT1 diagnosticados en la infancia el inicio de la autoinmunidad sucede en etapas muy tempranas de la vida. En la mayoría de los niños diagnosticados antes de los 10 años los primeros signos de autoinmunidad aparecen antes de los 2 años. El desarrollo de la autoinmunidad se asocia con la aparición de varios autoanticuerpos. En los niños pequeños, los IAA suelen ser los primeros en aparecer, seguidos por los anticuerpos frente a la isoforma de 65 kDa de la ácido glutámico descarboxilasa y más tarde los anticuerpos frente a la tirosina fosfatasa asociada a insulínoma 2 y el transportador de zinc 8. Los primeros anticuerpos son predominantemente de clase IgG1. No solo hay difusión de la autoinmunidad a más antígenos (IAA y luego GAD65 e IA-2), sino también a diferentes epítitos dentro del mismo antígeno. Los primeros anticuerpos frente a la ácido glutámico descarboxilasa 65 tienden a ser contra la región media de la región carboxi terminal, mientras que los anticuerpos frente a la región amino terminal suelen aparecer más tarde y son menos frecuentes en niños.

Autoinmunidad preclínica con pérdida progresiva de la función de las células β

En casi todos los pacientes, la aparición de la autoinmunidad se sigue de destrucción progresiva o eventual de las células β (figs. 607.3 y 607.4). Los anticuerpos son un marcador de la presencia de autoinmunidad, pero el daño real a las células β está mediado principalmente por células T (v. fig. 607.4). El análisis histológico del páncreas de pacientes con DMT1

de inicio reciente muestra insulinitis, con una infiltración de los islotes por células de Langerhans y mononucleares, incluyendo linfocitos T y B, monocitos/macrófagos y células asesinas naturales. En el ratón diabético no obeso, un infiltrado celular similar se sigue por una pérdida lineal de células β hasta que estas desaparecen por completo. Pero parece que el proceso en la DMT1 humana no es necesariamente lineal y que en el desarrollo de la DMT1 puede haber un curso descendente ondulado, con remisiones y recaídas.

Papel de los autoanticuerpos

Incluso aunque la DMT1 no se produce como consecuencia directa de la formación de autoanticuerpos, el riesgo de desarrollar la enfermedad clínica se incrementa de forma drástica con el incremento del número de anticuerpos; solo el 30% de los niños con 1 anticuerpo progresará a diabetes, pero el riesgo se incrementa hasta el 70% a los 10 años, cuando están presentes 2 anticuerpos y hasta el 90% cuando están presentes 3 (v. fig. 607.3). El riesgo de progresión también varía en función de la intensidad de la respuesta de anticuerpos y aquellos con títulos más elevados de anticuerpos tienen más probabilidades de progresar hacia una enfermedad clínica. Otro factor que parece influir en la progresión del daño sobre la célula β es la edad a la que se desarrolla la autoinmunidad; los niños en los que aparecen IAA en los primeros 2 años de vida desarrollan con rapidez anticuerpos contra las células de los islotes y progresan a diabetes con más frecuencia que los niños en los que los primeros anticuerpos aparecen entre los 5 y los 8 años.

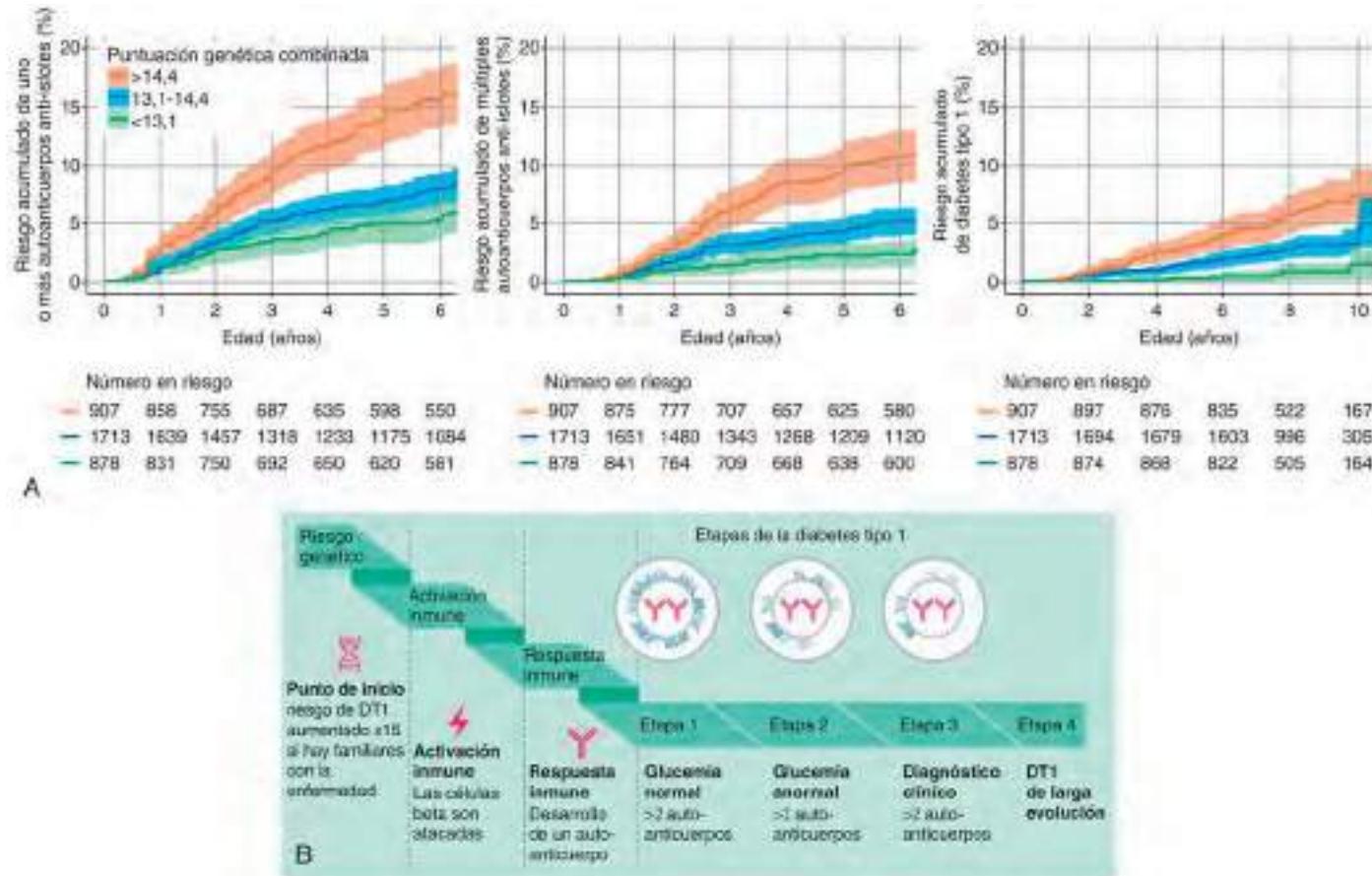


Fig. 607.3 Factores que contribuyen y progresión de la diabetes tipo 1. **A.**, Riesgos acumulados de uno o más autoanticuerpos de islotes, múltiples autoanticuerpos anti-isletos, y desarrollo de diabetes tipo 1 en niños TEDDY con el genotipo HLA DR3/DR4-DQ8 o DR4-DQ8/DR4-DQ8, estratificados por su puntuación combinada. El riesgo acumulado de desarrollar uno o más autoanticuerpos anti-isletos (izquierda), múltiples autoanticuerpos anti-isletos (centro) y diabetes tipo 1 (derecha, eje y) se muestra en relación con la edad en años (eje x), calculado según el método de Kaplan ± Meier. Se muestran las curvas para niños con puntuaciones genéticas en los cuartiles superior (línea naranja), inferior (línea verde) y dos medios (línea azul). Las áreas sombreadas representan el intervalo de confianza del 95% del riesgo acumulado. Los números en riesgo indican el número de niños incluidos en el análisis para cada edad. **B.**, Progresión de la diabetes tipo 1 y etapas de la diabetes tipo 1. La etapa 1 es el comienzo de la diabetes tipo 1, definida como individuos que presentan dos o más autoanticuerpos relacionados con la diabetes y concentraciones normales de azúcar en la sangre. En la etapa 2, los individuos presentan glucemia alterada asintomática. La etapa 3 es el momento del diagnóstico clínico. DMT1, diabetes tipo 1. (A, De Bonifacio E, Beyerlein A, Hippich M, et al: Genetic scores to stratify risk of developing multiple islet autoantibodies and type 1 diabetes in a prospective study in children. PLoS Med 15(4):e1002548. Fig. 4; B, De Greenbaum CJ, Speake C, Krischer J, et al: Strength in numbers: opportunities for enhancing the development of effective treatments for type 1 diabetes—the TrialNet experience. Diabetes 67(7):1216-1225, 2018.)

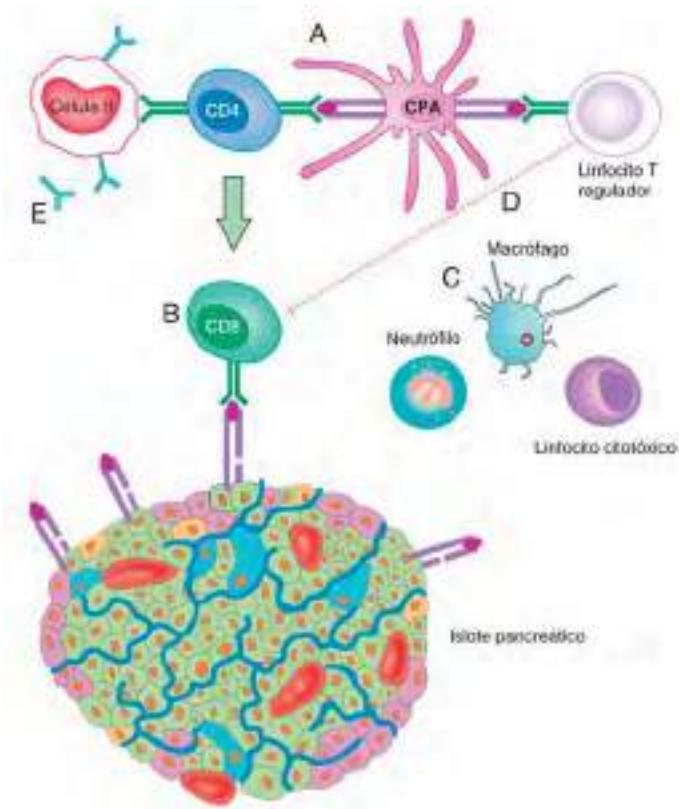


Fig. 607.4 Inmunopatogenia de la diabetes tipo 1. Se cree que el desarrollo de la diabetes tipo 1 se pone en marcha con la presentación de péptidos de las células β por células presentadoras de antígenos (CPA). Las CPA que llevan estos autoantígenos migran a los ganglios linfáticos pancreáticos donde interactúan con linfocitos T CD4+ autoreactivos, que a su vez median la activación de linfocitos T CD8+ autoreactivos (A). Estos linfocitos T CD8+ activados regresan al isla y lisan las células β que expresan autoantígenos inmunogénicos en moléculas de superficie del complejo principal de histocompatibilidad de clase I (B). La destrucción de las células β se exacerba aún más por la liberación de citocinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno de las células inmunitarias innatas (macrófagos, linfocitos citotóxicos y neutrófilos) (C). Todo este proceso se amplifica por defectos de los linfocitos T reguladores, que no suprimen eficazmente la autoinmunidad (D). Los linfocitos T activados en los ganglios linfáticos pancreáticos también estimulan a los linfocitos B para que produzcan autoanticuerpos contra proteínas de las células β . Estos autoanticuerpos se pueden medir en circulación y se consideran un biomarcador definitorio de la diabetes de tipo 1 (E). (De DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA: Type 1 diabetes. Lancet 391:2449-2458, 2018, Fig. 3.)

Papel de la genética en la progresión de la enfermedad

En un amplio estudio en niños sanos, la aparición de anticuerpos únicos era relativamente frecuente y normalmente transitoria, y no se correlacionaba con la presencia de alelos HLA de alto riesgo, pero aquellos que portaban alelos HLA de alto riesgo eran más propensos a desarrollar múltiples anticuerpos y progresar hacia la enfermedad. Del mismo modo, la presencia de anticuerpos predice diabetes con más probabilidad en aquellos con historia familiar de diabetes que en aquellos sin historia de DMT1. Por ello, podría ser que los factores ambientales indujeran una autoinmunidad transitoria en muchos niños, pero aquellos con susceptibilidad genética tienen más probabilidad de presentar una progresión de la autoinmunidad y posteriormente desarrollar diabetes.

Papel de los factores ambientales

Los factores ambientales pueden actuar también como aceleradores de la DMT1 después de la aparición inicial de la enfermedad. Esto se hace evidente por el hecho de que la incidencia de DMT1 puede variar entre poblaciones que tienen la misma prevalencia de autoinmunidad. Por ejemplo, la incidencia de DMT1 en Finlandia es casi 4 veces mayor que en Lituania, pero la incidencia de autoinmunidad es similar en ambos países.

El hecho de que no todos los niños con evidencia de autoinmunidad y células T autorreactivas progresen a diabetes indica que existen puntos de control en los que el proceso autoinmune puede detenerse o invertirse antes de que progrese a una diabetes completa.

Inicio de la enfermedad clínica

Los pacientes con una destrucción progresiva de las células β se presentarán posteriormente con una DMT1 clínica. Se pensaba que en el momento de presentación de la enfermedad clínica se había destruido el 90% de la masa total de células β , pero estudios más amplios han mostrado que esto no sucede siempre. Parece que la destrucción de las células β es más rápida y completa en los pacientes más jóvenes, mientras que en los niños mayores y los adultos la proporción de células β que sobreviven es mayor (10-20% en las muestras de autopsia) y algunas células β (aproximadamente el 1% de la masa total) sobreviven hasta 30 años después del inicio de la diabetes. Dado que las autopsias suelen realizarse en pacientes que fallecen de una cetoadosis diabética (CAD), estas cifras pueden subestimar la masa de células β real presente al diagnóstico. Los estudios funcionales indican que en el momento de presentación de la DMT1 en los adultos puede estar preservado hasta el 40% de la capacidad secretora de insulina. Los análisis ultrasensibles indican que la producción de péptido C es detectable décadas tras el inicio de la DMT1. El hecho de que en los individuos con un diagnóstico nuevo de diabetes pueda existir una masa significativa de células β supervivientes es importante porque plantea la posibilidad de una prevención secundaria de la DMT1. De igual modo, la existencia de células β viables años o décadas después de la presentación inicial indica que incluso los pacientes con diabetes de larga evolución podrían ser capaces de exhibir alguna recuperación de la función de las células β si se pudiera detener el proceso destructivo autoinmune y producir una regeneración de las células de los islotes.

PREDICCIÓN Y PREVENCIÓN

La autoinmunidad precede a la DMT1 clínica, por lo que los indicadores de maduración de las respuestas autoinmunes pueden ser marcadores útiles para la predicción de la enfermedad. Las personas con riesgo de DMT1 pueden identificarse utilizando una combinación de marcadores genéticos, inmunológicos y metabólicos. El locus genético más informativo, el HLA de clase II, aporta aproximadamente la mitad del riesgo genético total, pero tiene un valor predictivo positivo (VPP) bajo cuando se utiliza en la población general. Los autoanticuerpos proporcionan una visión práctica de la autoinmunidad frente a las células β , su determinación en sangre venosa es simple y se han convertido en el pilar principal de los esfuerzos para predecir la DMT1. En comparación, incluso aunque los linfocitos T son los mediadores de la destrucción de las células beta, los linfocitos T escasean en la sangre y las pruebas para evaluar su función han resultado difíciles de estandarizar y validar. En los familiares de primer grado de los pacientes con DMT1, el número de autoanticuerpos definidos puede ayudar a estimar el riesgo de desarrollar una DMT1: riesgo bajo (autoanticuerpo único: VPP 2-6%), riesgo moderado (2 autoanticuerpos: VPP 21-40%) y riesgo alto (>2 autoanticuerpos: VPP 59-80%), en un periodo de 5 años. En los niños que portan el genotipo de mayor riesgo para DMT1 (HLA-DQB1*0201-DQA1*05/DQB1*0302-DQA1*03), la insulinitis es casi 10 veces más frecuente (VPP 21%) que en niños con otros genotipos (VPP 2,2%). Sin embargo, aunque los autoanticuerpos son útiles para predecir la DMT1 en familiares cercanos de pacientes con DMT1, exceptuando esta población tan evidente, se requeriría el cribado en la población general para identificar a los individuos sanos con riesgo de DMT1. De hecho, en torno al 90% de los individuos con DMT1 de inicio reciente no tienen antecedentes familiares de DMT1. El cribado de la población general es difícil de justificar, en parte, porque la prevalencia observada de autoanticuerpos supera con creces la baja prevalencia de enfermedad en no familiares, lo que lleva a una alta tasa de falsos positivos.

FISIOPATOLOGÍA

La insulina desempeña una función esencial en el almacenamiento y la recuperación del combustible celular. Su secreción en respuesta a la ingesta está modulada de forma exquisita por la acción conjunta de mecanismos nerviosos, hormonales y relacionados con el sustrato para permitir una disponibilidad controlada del alimento ingerido como energía para una utilización inmediata o futura. Durante el periodo de ayuno los niveles de insulina deben disminuir para después poder movilizar la energía almacenada. Por ello, en el metabolismo normal existen oscilaciones periódicas entre el estado anabólico posprandial con niveles altos de insulina y el estado catabólico del ayuno con niveles bajos de insulina, que afectan a hígado, músculo y tejido adiposo (tabla 607.4). La DMT1 es un estado catabólico progresivo con niveles bajos de insulina en el que la ingesta no reverte, sino

Tabla 607.4

Influencia de la ingesta (insulina alta) o del ayuno (insulina baja) en algunos procesos metabólicos del hígado, el músculo y el tejido adiposo*

	INSULINA PLASMÁTICA ALTA (ESTADO POSPRANDIAL)	INSULINA PLASMÁTICA BAJA (ESTADO DE AYUNO)
Hígado	Captación de glucosa Síntesis de glucógeno Ausencia de gluconeogénesis Lipogénesis Ausencia de cetogénesis	Producción de glucosa Glucogenólisis Gluconeogénesis Ausencia de lipogénesis Cetogénesis
Músculo	Captación de glucosa Oxidación de la glucosa Síntesis de glucógeno Síntesis de proteínas	Ausencia de captación de glucosa Oxidación de ácidos grasos y cuerpos cetónicos Glucogenólisis Proteólisis y liberación de aminoácidos
Tejido adiposo	Captación de glucosa Síntesis de lípidos Captación de triglicéridos	Ausencia de captación de glucosa Lipólisis y liberación de ácidos grasos Ausencia de captación de triglicéridos

*Se considera que la insulina es el factor principal que controla estos procesos metabólicos. La diabetes mellitus puede considerarse un estado permanente de insulina baja que, sin tratamiento, produce un ayuno exagerado.

que exagera, estos procesos catabólicos. Con una insulinopenia moderada, la utilización de la glucosa por parte del músculo y la grasa disminuye y aparece la *hiperglucemia posprandial*. Con niveles de insulina aún más bajos, el hígado produce un exceso de glucosa mediante la glucogenólisis y la gluconeogénesis y comienza la hiperglucemia del ayuno. La hiperglucemia produce una diuresis osmótica (glucosuria) cuando se supera el umbral renal (180 mg/dl; 10 mmol/l). La pérdida resultante de calorías y electrolitos, así como la deshidratación progresiva, produce un estrés fisiológico con hipersecreción de hormonas de estrés (adrenalina, cortisol, hormona del crecimiento y glucagón). Estas hormonas, a su vez, contribuyen a la descompensación metabólica mediante una mayor alteración de la secreción de insulina (adrenalina), antagonizando su acción (adrenalina, cortisol, hormona del crecimiento) y estimulando la glucogenólisis, la gluconeogénesis, la lipólisis y la cetogénesis (glucagón, adrenalina, hormona del crecimiento y cortisol), mientras que disminuyen la utilización y el aclaramiento de glucosa (adrenalina, hormona del crecimiento, cortisol).

La combinación del déficit de insulina y de los niveles plasmáticos elevados de hormonas contrarreguladoras también es responsable de la lipólisis acelerada y de la alteración de la síntesis lipídica, que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de lípidos totales, colesterol, triglicéridos y ácidos grasos libres. La interacción hormonal del déficit de insulina y del exceso de glucagón desvía los ácidos grasos libres hacia la formación de cuerpos cetónicos; el ritmo superior al normal de formación de estos compuestos, principalmente β -hidroxibutirato y acetacetato, supera la capacidad de utilización periférica y de excreción renal. La acumulación de estos cetoácidos produce acidosis metabólica (CAD) y una respiración profunda y rápida compensadora, no disnea, para intentar excretar el exceso de CO_2 (respiración de Kussmaul). La acetona, formada por la conversión no enzimática del acetacetato, es la responsable del característico olor afrutado del aliento. Los cuerpos cetónicos se excretan en la orina asociados a cationes y por ello aumentan más las pérdidas de agua y electrolitos y la capacidad de regenerar el bicarbonato. Con la deshidratación, la acidosis y la hiperosmolaridad progresivas y la disminución del consumo cerebral de oxígeno, se altera el nivel de conciencia y el paciente finalmente entra en coma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas clásicas de diabetes de nueva aparición en niños reflejan un estado fisiológico hiperglucémico y catabólico, y consisten en poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. Otros síntomas frecuentes son: fatiga, debilidad y malestar general. Los pacientes con la enfermedad más avanzada exhibirán signos de CAD como deshidratación, náuseas,

vómitos, letargo, estado mental alterado y, en casos extremos, coma. Si no se reconoce el diagnóstico, la progresión de los síntomas sigue un curso predecible desde una poliuria intermitente, al principio, hasta poliuria mantenida y pérdida de peso, seguidas del desarrollo de CAD. En la mayoría de los casos, esta progresión inicial ocurre en semanas en lugar de meses.

Al principio, cuando solo está limitada la reserva insulínica, se produce hiperglucemia posprandial asintomática de forma ocasional. Al ir reduciéndose la capacidad de secreción de insulina, la glucemia comienza a aumentar. Cuando la glucosa plasmática aumenta por encima del umbral renal comienzan la poliuria y/o la nicturia intermitentes. Con la posterior pérdida de células β , la hiperglucemia crónica produce una diuresis más persistente, que a menudo incluye enuresis nocturna en los niños más jóvenes. Las mujeres pueden desarrollar candidiasis vulvovaginal debido a la glucosuria crónica. Con el tiempo, las pérdidas diarias de agua y glucosa pueden llegar hasta los 5 l y 250 g, respectivamente, lo que representa 1.000 calorías o el 50% de la ingesta calórica diaria media. Estas pérdidas desencadenan polidipsia y polifagia compensadoras; sin embargo, la deshidratación y la pérdida de peso progresivas serán inevitables a no ser que se instaure un tratamiento.

Cuando la enfermedad sigue progresando, comienzan a acumularse cetoácidos. En esta fase de la enfermedad es posible un rápido deterioro clínico. Los cetoácidos producen dolor abdominal, náuseas y vómitos, impidiendo que el paciente pueda mantener la reposición oral de las pérdidas urinarias de agua. La deshidratación se acelera, causando debilidad, hipotensión ortostática y mayor pérdida de peso. Como en cualquier estado hiperosmolar, el grado de deshidratación puede subestimarse clínicamente debido a que el volumen intravascular está conservado a expensas del volumen intracelular. Entre los signos y síntomas de cetoacidosis avanzada están la respiración de Kussmaul (respiración profunda, pesada y rápida sin dificultad respiratoria), olor afrutado del aliento (acetona), prolongación del intervalo Q-T corregido, disminución de la función neurocognitiva y posible coma. Aproximadamente entre el 20 y el 40% de los niños con diabetes establecida recientemente progresan a CAD antes del diagnóstico.

La progresión suele ser mucho más rápida (en pocas semanas) en los niños pequeños debido a una destrucción autoinmune más agresiva de las células β y/o a una menor masa de células β . El comienzo de la enfermedad en la primera infancia se asocia a una mayor probabilidad de presentación con CAD. La pérdida de peso en los niños más pequeños y en los individuos con enfermedad más progresiva se debe sobre todo a la pérdida de líquidos, mientras que la pérdida de peso en adolescentes e individuos con enfermedad lentamente progresiva incluirá también un déficit importante de tejido adiposo y masa magra por la prolongada desnutrición. En cualquier niño la progresión de los síntomas puede acelerarse debido al estrés causado por una enfermedad o un traumatismo intercurrente cuando las hormonas contrarreguladoras (de estrés) superan la limitada capacidad de secreción de insulina.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la DMT1 suele ser fácil (v. tabla 607.2). Aunque la mayoría de los síntomas no son específicos, la pista fundamental es una poliuria inapropiada en cualquier niño con signos de deshidratación y escasa ganancia de peso. La hiperglucemia puede identificarse fácilmente en sangre capilar mediante un glucómetro, y la glucosuria y la cetonuria pueden determinarse rápidamente con una tira reactiva de orina. Una glucemia posprandial mayor de 200 mg/dl (11,1 mmol/l) con síntomas típicos es diagnóstica, con o sin cetonuria. En el niño obeso debe considerarse la existencia de una DMT2 (v. más adelante «Diabetes mellitus tipo 2»). Una vez que se confirma la hiperglucemia, resulta aconsejable determinar si existe CAD (especialmente si se encuentra cetonuria) determinando en una muestra de sangre el bicarbonato y el pH, y también evaluar las anomalías electrolíticas (incluso si los signos de deshidratación son mínimos). Una hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) basal permite confirmar el diagnóstico y estimar la duración de la hiperglucemia y proporciona un valor inicial con el que comparar la eficacia del tratamiento posterior. Existen niveles falsamente bajos de HbA_{1c} en las anemias hemolíticas, la aplasia pura de células rojas, las transfusiones sanguíneas y las anemias asociadas a hemorragia, cirrosis, mielodisplasia o enfermedad renal tratada con eritropoyetina. La HbA_{1c} basal puede ser más alta en afroamericanos que en blancos.

Se debe plantear la realización de pruebas de autoinmunidad (autoanticuerpos de la DMT1) (v. cap. 607.1) en los casos en que la diferenciación entre DMT1 y DMT2 no está clara y en los casos en que existe una fuerte historia familiar que sugiera diabetes monogénica. En el momento del diagnóstico o poco después debe comprobarse la presencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas con DMT1, como enfermedad celíaca (determinación de inmunoglobulina A de transglutaminasa tisular [IgA] e IgA total) e hipotiroidismo autoinmune (determinación de hormona estimulante de tiroides [TSH] y tiroxina libre o total). Debido a que la presencia de importantes

alteraciones fisiológicas puede afectar a las pruebas para detectar tiroidopatías y celiaquía, en los pacientes con anomalías leves se deben repetir las pruebas varias semanas después, antes de iniciar el tratamiento. Además, dado que la diabetes se acompaña de un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, también se recomienda obtener un perfil de lípidos en ayunas en niños de ≥ 10 años una vez que se haya logrado controlar la glucemia.

En pocas ocasiones, un niño puede tener hiperglucemía y glucosuria transitorias bajo un estrés físico considerable o una enfermedad. Esto suele resolverse de forma permanente durante la recuperación de los factores estresantes. La **hiperglucemía debida al estrés** puede reflejar una reserva limitada de insulina que se pone de manifiesto temporalmente por las hormonas contrarreguladoras **elevadas**. Por ello, un niño con hiperglucemía temporal debe ser vigilado por si desarrolla síntomas de hiperglucemía persistente y se le deben realizar las pruebas correspondientes si esto ocurre. No es necesario realizar pruebas complementarias periódicas si el niño permanece clínicamente asintomático; si preocupa la existencia de DMT1 o DMT2, puede ser de utilidad una hemoglobina A_{1c}.

Los métodos rutinarios de cribado, como las determinaciones posprandiales de glucosa plasmática y las pruebas de cribado de tolerancia oral a la glucosa, han demostrado tener tasas bajas de detección en los niños sanos y asintomáticos, incluso en aquellos considerados de riesgo, como los hermanos de niños diabéticos. Por tanto, estos métodos de cribado no están recomendados en niños.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ajustarse al grado de insulinopenia en el momento de presentación. La mayoría de los niños con DMT1 de nueva aparición tiene síntomas leves o moderados, deshidratación mínima sin antecedentes de vómitos y no han progresado a cetoacidosis. El tratamiento puede iniciarse con insulina subcutánea directamente. En torno al 20-40% de los niños con diabetes de nueva aparición debutan con CAD, que puede clasificarse arbitrariamente como leve, moderada o grave (tabla 607.5) y los síntomas dependen

del grado de cetoacidosis. Las manifestaciones bioquímicas cardinales son elevación de las cetonas en sangre y orina, aumento de la brecha aniónica, disminución del bicarbonato sérico (o del CO₂ total) y del pH, y aumento de la osmolalidad sérica efectiva. La hiperglucemía se suele acompañar de hiponatremia, que se debe a la dilución osmótica por desplazamiento del agua al líquido extracelular. Tras una poliuria prolongada son frecuentes la depleción de potasio y de fosfato, aunque pueden estar enmascaradas por la acidosis, que provoca el desplazamiento al líquido extracelular de estos iones.

Tratamiento de la cetoacidosis diabética

La insulinopenia grave (o la ausencia de acción eficaz de la insulina) produce una cascada fisiológica de acontecimientos por tres vías generales:

1. La producción excesiva de glucosa junto con una utilización reducida de esta aumenta la glucosa plasmática. Esto produce una diuresis osmótica, con pérdida de líquidos y electrólitos, deshidratación y activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, con pérdida acelerada de potasio. Cuando la elevación de glucosa y la deshidratación son graves y persistentes durante varias horas, aumenta el riesgo de edema cerebral.
2. El aumento de los procesos catabólicos produce pérdidas celulares de sodio, potasio y fosfato.
3. El aumento de la liberación de ácidos grasos libres desde los depósitos de grasa periféricos aporta el sustrato para la producción hepática de cetoácidos. Cuando los cetoácidos se acumulan, los sistemas amortiguadores se deplecionan y se produce una acidosis metabólica.

El tratamiento se dirige tanto al acontecimiento inicial de esta cascada (insulinopenia) como a las alteraciones fisiológicas secundarias.

La resolución de la CAD se asocia con riesgos inherentes, como la hipoglucemía, la hipopotasemia y el edema cerebral. Cualquier protocolo debe ser utilizado con precaución y se ha de llevar un control estrecho del paciente. En cualquier grado de CAD puede ser necesario realizar los ajustes que se consideren oportunos, basados en un juicio médico prudente (tablas 607.6 y 607.7).

Tabla 607.5 Clasificación de la cetoacidosis diabética

	NORMAL	LEVE	MODERADA	GRAVE*
CO ₂ (mEq/l, venoso) [†]	20-28	16-20	10-15	<10
pH (venoso) [†]	7,35-7,45	7,25-7,35	7,15-7,25	<7,15
Clínica	Sin cambios	Orientado, alerta pero con astenia	Respiración de Kussmaul; orientado, pero somnoliento; reactivo	Respiración de Kussmaul o depresión respiratoria; somnoliento con depresión del nivel de conciencia hasta coma

*La hipernatremia grave (Na corregido >150 mEq/l) debe ser clasificada también como cetoacidosis diabética grave.

[†]Las determinaciones de CO₂ y pH dependen del método empleado; los valores normales pueden variar.

Tabla 607.6 Protocolo de tratamiento de la cetoacidosis diabética

TIEMPO	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Primera hora	Bolo i.v. 10-20 ml/kg NaCl 0,9% o RL Infusión de insulina a 0,05-0,10 U/kg/hora	Expansión rápida de volumen; puede repetirse. Dieta absoluta. Controlar E/S, estado neurológico. Utilizar hoja de evolución. Tener manitol a pie de cama; bolo de 1 g/kg i.v. en caso de edema cerebral
2. ^a hora hasta la resolución de la CAD	NaCl 0,45%; más infusión continua de insulina 20 mEq/l de fosfK y 20 mEq/l de AcK Glucosa al 5% si glucemia <250 mg/dl (14 mmol/l)	Ritmo i.v. = $\frac{85 \text{ ml/kg} + \text{mantenimiento} - \text{bolo}}{23 \text{ h}}$ Si K <3 mEq/l, administrar 0,5-1,0 mEq/kg como solución oral o aumentar el K i.v. hasta 80 mEq/l
Variable	Ingesta oral con insulina subcutánea	No vómitos; CO ₂ ≥16 mEq/kg; electrólitos normales
Obsérvese que el bolo i.v. inicial se considera parte del líquido corporal total permitido en las primeras 24 h y se resta antes de calcular el ritmo i.v.		
Mantenimiento (24 h) = 100 ml/kg (para los primeros 10 kg) + 50 ml/kg (para los siguientes 10 kg) + 25 ml/kg (para los kg restantes).		
Ejemplo de cálculo para un niño de 30 kg:		
1. ^a hora = bolo i.v. de 300 ml NaCl 0,9% o RL		
2. ^a hora y siguientes = $\frac{(85 \text{ ml} \times 30) + 1.750 \text{ ml} - 300 \text{ ml}}{23 \text{ h}} = \frac{175 \text{ ml}}{\text{h}}$		
(NaCl 0,45% con 20 mEq/l de fosfK y 20 mEq/l de AcK)		

Ack, acetato potásico; CAD, cetoacidosis diabética; E/S, entradas y salidas (orina, vómitos); fosfK, fosfato potásico; K, potasio; NaCl, cloruro sódico; RL, solución Ringer lactato.

Tabla 607.7

Dosis de inicio de insulina subcutánea
(unidades/kg/día)

	CETOACIDOSIS NO DIABÉTICA	CETOACIDOSIS DIABÉTICA
Prepuberal	0,25-0,50	0,75-1,0
Puberal	0,50-0,75	1,0-1,2
Pospuberal	0,25-0,50	0,8-1,0

Hiperglucemia y deshidratación

Debe administrarse insulina para favorecer la entrada de la glucosa en las células, reducir la producción hepática de glucosa y detener el movimiento de los ácidos grasos desde la periferia al hígado. Un bolo inicial de insulina no acelera la recuperación y puede aumentar el riesgo de hipopotasemia e hipoglucemias. Por ello, la infusión de insulina normalmente se inicia sin un bolo de insulina a un ritmo de 0,1 U/kg/h. Esta cifra se aproxima a la secreción máxima de insulina en personas sanas durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa. La rehidratación también disminuye los niveles de glucosa al mejorar la perfusión renal y estimular la excreción renal. La combinación de estos tratamientos suele producir una disminución rápida inicial de los niveles plasmáticos de glucosa. La disminución continuada de la glucemia en más de 100 mg/dl/h puede aumentar el riesgo de edema cerebral; por ello es fundamental controlar cuidadosamente la glucosa sérica y ajustar la concentración de glucosa de los sueros intravenosos. Como regla general, la concentración de glucosa en los sueros i.v. debe ser del 5% (D5) una vez que la glucosa sérica haya caído por debajo de unos 300 mg/dl y del 10% cuando esté por debajo de 200 mg/dl. El sistema preferido para regular la concentración de glucosa del líquido infundido por vía i.v. durante la CAD es el uso de dos bolsas (v. tabla 607.6). Un sistema de dos bolsas consta de dos bolsas i.v. con concentraciones idénticas de electrolítos, en donde una bolsa contiene 0% de glucosa (suero fisiológico normal) y la otra contiene 10% de glucosa en suero fisiológico normal. Los fluidos se administran en Y y pueden regularse fácilmente para infundir fluido con una concentración de dextrosa del 0 al 10%.

Una vez que el nivel de glucosa desciende por debajo de 180 mg/dl (10 mmol/l), la diuresis osmótica se detiene y se acelera la rehidratación sin necesidad de incrementar la tasa de infusión. La resolución de la hiperglucemia se produce bastante antes de la corrección de la acidosis. Por ello, después de que se alcancen los niveles normales de glucosa la insulina sigue siendo todavía necesaria para controlar tanto la liberación de ácidos grasos libres como la cetosis. Si las concentraciones séricas de glucosa disminuyen por debajo de 100 mg/dl a pesar de la infusión de fluidos con dextrosa al 10% i.v., se puede reducir la velocidad de infusión de insulina i.v. a menos de 0,1 unidades/kg/h.

La restitución del déficit de líquidos debe ser moderada por el riesgo potencial de edema cerebral. Es prudente realizar una rehidratación cuidadosa en cualquier niño con un estado hiperosmolar. La osmolaridad plasmática efectiva ($E_{osm} = 2 \times [Na_{no\ corregido}] + [\text{glucosa}]$) es un índice preciso de la tonicidad de los líquidos corporales que refleja el grado de hidratación intracelular y extracelular mejor que la osmolaridad plasmática medida. Se calcula con el sodio y la glucosa en mmol/l. Este valor habitualmente está elevado al comienzo del tratamiento y debe normalizarse de forma sostenida. Una disminución rápida, o una caída lenta hasta un valor por debajo de lo normal, pueden indicar un exceso de agua libre entrando en el espacio vascular y un aumento del riesgo de edema cerebral. Por ello, no debe permitirse a los pacientes ingerir líquidos orales hasta que la rehidratación esté bastante avanzada y sea poco probable que se produzcan cambios electrolíticos significativos. Pueden darse pequeños fragmentos de hielo de forma limitada, como ingesta oral mínima. Todos los líquidos ingeridos y eliminados deben someterse a un exhaustivo control.

En los niños con CAD es difícil calcular el déficit de líquidos empleando signos clínicos porque el volumen intravascular se mantiene mejor en el estado hipertónico. Para cualquier grado de taquicardia, de retraso del llenado capilar, de disminución de la temperatura cutánea o de cambios ortostáticos de la presión arterial, el niño con CAD estará más deshidratado que un niño con un déficit normotónico de líquidos. No se ha establecido todavía el protocolo ideal para la rehidratación con líquidos i.v. en la CAD. Típicamente, se debe administrar un bolo intravenoso inicial de 10-20 ml/kg de solución salina isotónica sin glucosa, como Ringer lactato o cloruro sódico al 0,9% en 1 a 2 h. Solo deben administrarse más bolos de líquido a los pacientes hemodinámicamente inestables. Este bolo se administra con suero salino isotónico porque resulta inevitable que el paciente se encuentre

hipertónico, manteniendo la mayoría de la infusión inicial en el espacio intravascular. A partir de entonces la reposición de líquidos consiste en cloruro sódico al 0,45 o al 0,9% infundido a la velocidad calculada para reponer el déficit de líquidos (tras sustraer el bolo inicial) a lo largo de 24-48 h más mantenimiento. El déficit de líquidos puede calcularse empíricamente si se dispone de un peso reciente, y se estima en el 5-10% del peso corporal, según la gravedad clínica, o suponiendo un déficit de agua estándar (85 ml/kg). En la práctica, esto suele ser equivalente a una velocidad aproximada de 1,5 x mantenimiento, que puede emplearse para simplificar en la mayoría de los casos.

El sodio plasmático inicial suele ser normal o bajo debido a la dilución osmolar de la hiperglucemias y al efecto de una fracción lipídica libre de sodio elevada. La estimación del sodio plasmático reconstituido o «verdadero» para cualquier nivel de glucosa por encima de 100 mg/dl (5,6 mmol/l) se calcula como sigue:

$$[Na^+] + (1,6 \text{ mEq} / 1 \text{ Na}^+ \text{ por cada } 100 \text{ mg/dl glucosa en exceso de } 100)$$

o

$$[Na^+] + \left(\frac{1,6 \text{ mEq}}{\frac{1 \text{ Na}^+ \text{ por cada } 5,6 \text{ mmol}}{1 \text{ glucosa}} \text{ en exceso de } 5,6} \right)$$

El sodio debe aumentar aproximadamente 1,6 mmol/l por cada 100 mg/dl de disminución de la glucosa. El sodio corregido suele ser normal o ligeramente alto, indicando una deshidratación hipernatrémica moderada. Si el valor corregido es mayor de 150 mmol/l, puede haber una deshidratación hipernatrémica grave que requerirá una reposición de líquidos más lenta. El sodio debe aumentar de forma sostenida con el tratamiento. La disminución del sodio puede indicar una acumulación excesiva de agua libre y aumentar el riesgo de edema cerebral.

Pérdidas catabólicas

Tanto el cambio metabólico a un predominio catabólico como la acidosis movilizan el potasio y el fosfato desde la célula hacia el plasma. Además, la diuresis osmótica, el efecto excretor de potasio del hiperaldosteronismo y la cetonuria aceleran las pérdidas renales de potasio y fosfato. El sodio también se pierde con la diuresis, pero las pérdidas de agua libre son mayores que las pérdidas isotónicas. Con la enfermedad prolongada y la CAD grave, las pérdidas corporales totales pueden逼近ar a 10-13 mEq/kg de sodio, 5-6 mEq/kg de potasio y 4-5 mEq/kg de fosfato. Estas pérdidas continúan varias horas durante el tratamiento hasta que se revierte el estado catabólico y se controla la diuresis. Por ejemplo, el 50% del sodio infundido puede perderse en la orina durante el tratamiento intravenoso. Aunque el déficit de sodio se puede restaurar en 24 horas, el potasio y el fosfato intracelulares pueden no reponerse completamente hasta varios días después.

Aunque los pacientes con CAD tienen un déficit de potasio corporal total, los niveles plasmáticos iniciales con frecuencia son normales o elevados. Esto se debe al movimiento de potasio desde el espacio intracelular al plasma, como parte del proceso de amortiguación de los cetoácidos y del cambio catabólico. Estos efectos se revierten con el tratamiento y el potasio vuelve a la célula. La mejoría del estado de hidratación aumenta el flujo sanguíneo renal, permitiendo un aumento de la excreción de potasio debido al efecto de elevación de la aldosterona. El efecto neto suele ser un descenso drástico de los niveles plasmáticos de potasio, especialmente en la CAD grave. Esto puede precipitar cambios de la conductividad cardiaca, aplanamiento de las ondas T y prolongación del complejo QRS y causar debilidad muscular esquelética o ileo. El riesgo de disfunción miocárdica aumenta en situaciones de shock y acidosis. Los niveles de potasio tienen que ser controlados de forma muy estrecha y la vigilancia del electrocardiograma debe continuar hasta que la CAD esté sustancialmente resuelta. Debe añadirse potasio a los líquidos i.v. una vez que el potasio desciende por debajo de 5,5 mEq/l, ajustándolo como se indica en la tabla 607.6. Típicamente se emplea una mezcla 1:1 de cloruro (o acetato) potásico y fosfato potásico. Con poca frecuencia hay que interrumpir temporalmente la administración intravenosa de insulina si las concentraciones séricas de potasio disminuyen por debajo de 3 mEq/l. No está claro si el déficit de fosfato contribuye a los síntomas de la CAD, como la debilidad muscular generalizada. En los pacientes pediátricos no se ha demostrado que el déficit comprometa el transporte de oxígeno debido a un déficit de 2,3-difosfoglicerato. En la mayoría de los casos será suficiente con la inclusión de fosfato potásico, como se ha indicado más arriba; sin embargo, puede administrarse fosfato potásico adicional si fuera necesario.

En la CAD a veces se produce una pancreatitis (generalmente leve), sobre todo si existe dolor abdominal prolongado; la amilasa y la lipasa plasmáticas pueden estar elevadas. Si la lipasa plasmática no está elevada, es probable que la amilasa sea de origen inespecífico o salival. La creatinina plasmática ajustada para la edad puede estar falsamente elevada debido a la interferencia de los cuerpos cetónicos con la técnica del autoanalizador. Un valor inicialmente elevado pocas veces indica una insuficiencia renal y debe comprobarse de nuevo cuando el paciente esté menos cetonémico. El nitrógeno ureico en sangre puede estar elevado con azoemia prerrrenal y también debe comprobarse de nuevo cuando el niño esté rehidratado. La creatinina o el nitrógeno ureico en sangre ligeramente elevados no son un motivo para interrumpir el tratamiento con potasio si existe una diuresis adecuada.

Acumulación de cetoácidos

Los ritmos bajos de infusión de insulina (0,02-0,05 U/kg/h) son suficientes para detener la liberación periférica de ácidos grasos, por lo que eliminan el flujo de sustratos para la cetogénesis. Por ello, el ritmo de infusión inicial puede reducirse si la glucemia desciende por debajo de 100 mg/dl (5,5 mmol/l) a pesar de añadir glucosa a la infusión. La cetogénesis continúa hasta que se agotan los ácidos grasos que ya se encuentran en el hígado, pero esta producción disminuye mucho más rápido sin un flujo de entrada de nuevos sustratos. Una vez que se controla la producción de cetoácidos, los tampones de bicarbonato, regenerados por el túbulo renal distal y por el metabolismo de los cuerpos cetónicos, revierten de forma sostenida la acidosis. *El tratamiento con bicarbonato puede aumentar el riesgo de hipopotasemia y de edema cerebral, por lo que solo debe considerarse en situaciones de acidosis grave que no responda al tratamiento habitual de la CAD.*

Según progresla el tratamiento debería producirse un aumento mantenido del pH y del bicarbonato plasmático. Las respiraciones de Kussmaul tienen que ceder y el dolor abdominal se resuelve. La acidosis persistente puede indicar un tratamiento con insulina o líquidos inadecuado, una infección o, con menos frecuencia, acidosis láctica. Los cuerpos cetónicos en orina pueden ser positivos durante un tiempo después de la resolución de la cetacidosis porque la reacción de nitroprusiato, empleada de forma rutinaria para medir la cetonuria con las tiras reactivas, solo mide el acetoacetato. Durante la CAD, la mayoría del exceso de cuerpos cetónicos corresponde a β -hidroxibutirato, que aumenta su relación normal con el acetoacetato de 3:1 a 8:1. Con la resolución de la acidosis, el β -hidroxibutirato se convierte en acetoacetato, que se excreta en la orina y es detectado por la tira reactiva. Por ello, la persistencia de la cetonuria puede no reflejar de forma precisa el grado de mejoría clínica y no debe considerarse un indicador fiable de fracaso del tratamiento. El β -hidroxibutirato puede medirse en el suero e incluso con un cetómetro capilar y se emplea en algunos protocolos para vigilar la resolución de la CAD y ayudar a determinar cuándo pasar de la administración de insulina i.v. a la subcutánea.

En todos los pacientes con diabetes conocida que presenten CAD debe investigarse la existencia de acontecimientos (infección, mala adhesión al tratamiento, traumatismos) que puedan haber desencadenado la descompensación metabólica.

Protocolo de cetoacidosis diabética

V. [tablas 607.6 y 607.7](#).

Aunque la CAD puede ser de gravedad variable, el enfoque común de todos los casos simplifica el régimen terapéutico y puede ser utilizado con seguridad en la mayoría de los niños. Los líquidos se calculan mejor en función del peso, no de la superficie corporal (m^2), porque no se suele disponer de la talla para su cálculo en los niños en estado crítico. Los niños con una CAD más leve se recuperan en 10-20 horas (y necesitan una cantidad menor de líquidos intravenosos antes de cambiar a la ingesta oral), mientras que aquellos con una CAD más grave pueden requerir hasta 36 horas con este protocolo. Cualquier niño puede pasarse con facilidad a una ingesta oral e insulina subcutánea cuando se haya resuelto la CAD (CO_2 total >15 mEq/l; pH >7,30; sodio estable entre 135 y 145 mEq/l; brecha aniónica corregida; sin vómitos). Se administra una dosis de insulina de acción prolongada (o se inicia una infusión subcutánea continua con bomba) y la perfusión de insulina se interrumpe aproximadamente 30 minutos después. Generalmente se programa la transición en el momento de alguna comida para que se pueda administrar también insulina de acción rápida. Puede ser necesario administrar bolos frecuentes (cada 2-3 horas) de insulina de acción rápida hasta que se haya resuelto la cetonuria.

Es obligatorio diseñar una hoja de evolución para el control adecuado de los cambios en la acidosis, los electrolitos, el equilibrio de líquidos y el estado clínico, sobre todo si el paciente abandona el servicio de urgencias para ingresar en un hospital con nuevos cuidadores. Esta hoja de evolución se aplica mejor mediante un sistema informático centralizado que permita una

actualización rápida y una amplia disponibilidad de los resultados, así como destacar los valores críticos en una gráfica calibrada. Una hoja de evolución en papel es suficiente si permanece con el paciente, se mantiene actualizada y es revisada frecuentemente por el médico. Cualquier hoja de evolución debe incluir columnas para las determinaciones seriadas de electrolitos, pH, glucosa y el balance de líquidos. En los niños con una CAD grave hay que realizar determinaciones de glucosa sanguínea cada hora y de electrolitos cada 1-2 horas y en aquellos con una CAD leve o moderada cada 3-4 horas.

Edema cerebral

La mortalidad del edema cerebral como complicación de una CAD ha disminuido con la estandarización de los protocolos terapéuticos; sin embargo, sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en los niños y adolescentes con DMT1. A pesar de la importancia clínica de esta complicación, su etiología sigue sin ser conocida del todo. Un estudio de CAD de casos y controles sugirió que la acidosis y las alteraciones del sodio y el potasio, y las concentraciones basales de nitrógeno ureico en sangre eran predictores importantes del riesgo de edema cerebral. También se identificaron como factores de riesgo la administración precoz de insulina en bolo y los altos volúmenes de líquidos. La incidencia de edema cerebral en niños con CAD no ha cambiado en los últimos 15-20 años, a pesar de la introducción generalizada de los protocolos de rehidratación gradual en este periodo. Las pruebas de imagen son de poca ayuda en el diagnóstico del edema cerebral. Por ello, cada paciente debe controlarse estrechamente. En todos los casos, excepto en los más leves, dicho control debe incluir comprobaciones frecuentes del estado neurológico para detectar cualquier signo de aumento de la presión intracranal, como cambios del nivel de conciencia, la depresión respiratoria, el empeoramiento de la cefalea, la bradicardia, las apneas, los cambios pupilares, el papiledema, la extensión y la rotación de las extremidades o las convulsiones. *En caso de desarrollo de edema cerebral, hay que tomar medidas inmediatas, como la elevación de la cabecera de la cama, la reducción de la velocidad de infusión de líquidos i.v. y la administración de manitol (generalmente 1 g/kg intravenoso a lo largo de 20 min).* Los médicos deben mantenerse informados sobre los cambios analíticos: la hipopotasemia o la hipoglucemias pueden producirse rápidamente. Los niños con una CAD de moderada a grave tienen un riesgo global más elevado y deben tratarse en un entorno hospitalario donde puedan ser monitorizados adecuadamente.

Coma hiperosmolar no cetósico

Este síndrome se caracteriza por una hiperglucemias grave (glucosa plasmática mayor de 800 mg/dl; 44 mmol/l), ausencia de cetosis o una cetosis leve, acidosis no cetósica, deshidratación grave, depresión del nivel de conciencia o coma franco, y varios signos neurológicos, como crisis convulsivas generalizadas, hipertermia, hemiparesia y signo de Babinski positivo. La respiración suele ser superficial, pero la acidosis metabólica (láctica) coexistente puede manifestarse por una respiración de Kussmaul. La osmolaridad plasmática es con frecuencia de 350 mOsm/kg o mayor. Esta entidad es infrecuente en los niños, aunque puede estar aumentando de frecuencia con la mayor incidencia de DMT2. Entre los adultos, la mortalidad es elevada, en parte debido posiblemente al retraso en el reconocimiento y en la instauración de un tratamiento apropiado. En los niños, existe una alta incidencia de lesiones neurológicas preexistentes. La hiperglucemias grave puede desarrollarse en un periodo de días e, inicialmente, la poliuria osmótica y la deshidratación obligadas pueden ser parcialmente compensadas por un aumento de la ingesta de líquidos. Con la progresión de la enfermedad, el mecanismo de la sed se altera, posiblemente debido a anomalías en el centro hipotalámico de la sed por la hiperosmolaridad y, en algunos casos, a causa de un defecto preexistente en el mecanismo osmorregulador hipotalámico.

La baja producción de cetonas se atribuye principalmente a la hiperosmolaridad, que amortigua in vitro el efecto lipolítico de la adrenalina y el efecto antilipolítico de la insulina residual; la disminución de la lipólisis por el uso terapéutico de bloqueantes β -adrenérgicos puede contribuir a este síndrome. En esta entidad, al igual que en la CAD, la depresión de la conciencia está muy relacionada con el grado de hiperosmolaridad. La hemocconcentración puede también predisponer a una trombosis arterial y venosa cerebral antes de que se inicie el tratamiento.

El tratamiento del coma hiperosmolar no cetósico se dirige a la reposición rápida del déficit de volumen intravascular con solución fisiológica y a la corrección muy lenta del estado hiperosmolar. El déficit de líquido se debe calcular como el 12-15% del peso corporal. Pueden ser necesarios bolos adicionales de solución fisiológica para reducir la taquicardia y la mala perfusión. Se administra suero salino isotónico al medio (NaCl al 0,45%, aunque se puede utilizar suero salino normal) a un ritmo estimado para reemplazar el 50% del déficit de volumen en las primeras 12 horas y el resto se administra durante las siguientes 24 horas. El ritmo de infusión y

la concentración del suero se ajustan para producir una disminución lenta de la osmolaridad plasmática. Cuando la glucemia se aproxima a 300 mg/dl, el líquido de hidratación debe cambiarse a glucosado al 5% en ClNa al 0,225%. Hay que añadir además unos 20 mEq/l de cloruro potásico a cada uno de estos líquidos para prevenir la hipopotasemia. El potasio plasmático y la glucemia deben controlarse a intervalos de 2 horas durante las primeras 12 horas y cada 4 horas durante las siguientes 24 horas para permitir los ajustes adecuados del potasio y de la insulina administrados.

La insulina puede administrarse mediante infusión intravenosa continua solo después de que los niveles séricos de glucosa ya no disminuyan con la administración de líquidos. La insulina i.v. debe iniciarse a dosis bajas, de 0,025-0,05 unidades/kg/h y se ajustan de modo que la glucosa sérica disminuya de forma lenta, en unos 50-75mg/dl/h (2,8-4,2 mmol/l/h). La presencia de cetosis o acidosis más grave puede hacer necesario adelantar la administración de insulina.

INICIO DEL TRATAMIENTO CON INSULINA SUBCUTÁNEA

El control excelente de la diabetes implica muchos objetivos: mantener las concentraciones de glucosa y HbA_{1c} en sangre lo más próximos posible a la normalidad sin causar hipoglucemias, eliminar la poliuria y la nicturia, prevenir la cetoacidosis y permitir el crecimiento y el desarrollo normales con unos efectos mínimos sobre el estilo de vida. El tratamiento comprende el inicio y el ajuste de la insulina, la educación exhaustiva del niño y de sus cuidadores y el restablecimiento de la rutina diaria. Cada aspecto debe ser considerado lo antes posible en el cuidado global.

Tratamiento con insulina

El tratamiento con insulina se inicia al momento del diagnóstico en todos los pacientes con DMT1. La dosis inicial puede variar de 0,4 a 1,2 unidades/kg/día y se calcula en función de una serie de factores que incluyen la edad, la etapa puberal y la presencia o ausencia de CAD. Por lo general, los niños prepúberes que *no presentan CAD* pueden comenzar con una dosis de 0,4-0,5 unidades/kg/día. Los adolescentes con sobrepeso en la pubertad que se presentan con CAD pueden necesitar hasta 1-1,2 unidades/kg/día. Las necesidades de insulina en la infancia varían enormemente, de menos de 0,2 unidades/kg/día a más de 1 unidad/kg/día. La tabla 607.7 muestra los rangos iniciales típicos de dosis diaria total de insulina (unidades/kg/día) en niños.

La dosis óptima precisa de insulina solo puede determinarse de forma empírica, tras comenzar con las dosis mencionadas en el párrafo anterior, con autocontroles frecuentes de los niveles de glucemia, y con ajuste de la insulina por parte del equipo médico. Muchos niños con diabetes de inicio reciente presentan cierta función residual en las células β («periodo de luna de miel»), que se asocia a una disminución de las necesidades de insulina exógena poco después de iniciar el tratamiento. La función residual de las células β habitualmente decae en pocos meses, lo que se refleja en un incremento sostenido de las necesidades de insulina y en mayores oscilaciones de la glucemia.

La pauta inicial de insulina debe dirigirse hacia un grado óptimo de control de la glucemia, en un intento de imitar la actividad de la célula β. Existen unos límites inherentes a nuestra capacidad de imitar a la célula β. La insulina exógena no tiene un primer paso hepático, mientras que el 50% de la insulina pancreática portal es captada por el hígado, un órgano clave para la eliminación de la glucosa. La dosis exógena continúa absorbiéndose a pesar de la hipoglucemia, mientras que la liberación de insulina endógena se detiene y los niveles plasmáticos disminuyen rápidamente con un aclaramiento normalmente rápido. La tasa de absorción de una inyección varía según el lugar de la inyección y el grado de actividad física del paciente, mientras que la insulina endógena se secreta directamente a la circulación portal. A pesar de estas diferencias fisiológicas fundamentales, puede obtenerse un control aceptable de la glucosa empleando los análogos de la insulina en una pauta con **administración basal y bolos**. Las pautas de insulina basal y en bolo se pueden conseguir con inyecciones diarias múltiples (IDM), en las que se administra una insulina de larga duración y comienzo de acción lenta una o dos veces al día para el control de la glucemia entre las comidas (basal) y una insulina de acción rápida con las comidas para hacer frente a la ingestión de hidratos de carbono y corregir la hiperglucemia. Como alternativa, puede emplearse una **bomba de insulina**, que permite administrar insulina rápida de forma basal (en infusión continua) y en forma de bolos (con las comidas, según sea necesario en función de la hiperglucemia). Las dosis de insulina de acción corta se ajustan según dos componentes: la **relación de hidratos de carbono** (expresada generalmente como 1 unidad de insulina por un número determinado de gramos de hidratos de carbono) y el **factor de sensibilidad a la insulina** (FSI, también denominado «factor de corrección») y expresado

Tabla 607.8 Necesidades calóricas para niños y adultos jóvenes

EDAD	kcal REQUERIDAS/KG DE PESO CORPORAL*
NIÑOS	
0-12 meses	120
1-10 años	100-75
MUJERES JÓVENES	
11-15 años	35
≥16 años	30
HOMBRES JÓVENES	
11-15 años	80-55 (65)
16-20 años	
Actividad media	40
Muy activo físicamente	50
Sedentario	30

Los números entre paréntesis son medias.

*Disminución gradual de calorías por unidad de peso al aumentar la edad.

De *Nutrition guide for professionals: diabetes education and meal planning*, Alexandria, VA, and Chicago, IL, 1988, The American Diabetes Association and The American Dietetic Association.

generalmente como que 1 unidad de insulina reducirá la glucemia en un número determinado de mg/dl). Las tablas 607.8-607.10 presentan fórmulas para calcular la dosis basal, la relación de hidratos de carbono y el FSI a partir de la dosis total diaria de insulina.

Todas las insulinas previas a los análogos forman hexámeros, que deben disociarse en monómeros en el tejido subcutáneo antes de ser absorbidos por la circulación. Por tanto, la **insulina regular** no comienza a tener efectos detectables hasta 30-60 minutos después de la inyección. Esto, a su vez, requiere no comer hasta 30-60 minutos después de la inyección para que el efecto sea óptimo, retraso que rara vez se alcanza en la vida de un niño ocupado. La insulina regular logra picos de insulina elevados con una larga cola. Este perfil limita el control de glucosa posprandial, produce picos prolongados de efecto hipoglucemante excesivo entre comidas y aumenta el riesgo de hipoglucemias nocturnas. La insulina NPH (neutral protamine Hagedorn, también conocida como insulina isofánica) es una insulina de acción intermedia con limitaciones para su uso como insulina basal, al no alcanzar niveles de insulina constantes sin pico. Esto da lugar a un efecto hipoglucemante significativo durante la fase intermedia de su duración. Por ello, a menudo es difícil predecir su interacción con las insulinas de acción rápida. Cuando la insulina regular se combina con la NPH, el perfil de la insulina mixta imita pobremente la secreción endógena normal de insulina. Las insulinas lenta y ultralenta fueron otras insulinas de acción intermedia que han dejado de utilizarse.

Las **insulinas lispro, aspártica y glulisina** son análogos de acción rápida que se absorben mucho más rápido porque no forman hexámeros. Proporcionan pulsos separados con un inicio de acción en tan solo 10 minutos, con escaso o ningún solapamiento y un efecto de descenso corto. Esto permite un mejor control del incremento de la glucosa posprandial y reduce la hipoglucemias entre comidas o la nocturna. Se están desarrollando otros análogos de insulina de acción ultrarrápida que prometen un comienzo de acción aún más rápido, característica que puede hacer que estas insulinas sean especialmente útiles en las bombas de insulina y los sistemas de circuito cerrado.

Los **análogos de acción prolongada glargina, detemir y degludec** se han diseñado para proporcionar una mayor duración de acción, que varía desde las 20 h (glargina) hasta las 40 h (degludec). La glargina forma un precipitado tras su inyección subcutánea, detemir se une a la albúmina circulante y degludec forma dihexámeros; todos estos mecanismos estabilizan la estructura hexamérica, ralentizan la disociación en monómeros de insulina y aumentan la duración de acción. El resultado es un perfil de 24 horas más aplanado, que facilita la predicción del efecto combinado de un bolo rápido (lispro, aspart o glulisina) sobre la insulina basal y, por tanto, crea un patrón más fisiológico del efecto de la insulina. Se controlan mejor las elevaciones de glucosa posprandiales y se reduce la hipoglucemias nocturna e interprandial. En las figuras 607.5 y 607.6 se muestran los perfiles de las insulinas de acción corta y larga disponibles actualmente.

En el momento del diagnóstico, la dosis basal de insulina de acción prolongada se suele calcular de modo que proporcione el 50% de la dosis diaria total, y el resto se suministra en bolos de insulina de acción corta con

Tabla 607.9

Resumen de las recomendaciones nutricionales para niños y/o adolescentes con diabetes mellitus tipo 1

PLAN DE CUIDADOS DIABÉTICOS

Promueve el cumplimiento óptimo

Incorpora los objetivos del tratamiento: crecimiento y desarrollo normales, control de la glucemia, mantenimiento de un estado nutricional óptimo y prevención de complicaciones. Emplea un enfoque por etapas

RECOMENDACIONES Y DISTRIBUCIÓN DE LOS NUTRIENTES

NUTRIENTE	% DE CALORÍAS	INGESTA DIARIA RECOMENDADA
Hidratos de carbono	Varía	Alta en fibra, especialmente en fibra soluble; se desconoce la cantidad óptima
Fibra	>20 g al día	
Proteínas	12-20	
Grasas	<30	
Saturadas	<10	
Poliinsaturadas	6-8	
Monoinsaturadas	Resto de la grasa recomendada	
Colesterol		300 mg
Sodio		Evitar el exceso; limitar a 3.000-4.000 mg en caso de hipertensión

RECOMENDACIONES ADICIONALES

Energía: si se utiliza una dieta con medidas, reevaluar el nivel de energía prescrito al menos cada 3 meses

Proteínas: la ingesta elevada de proteínas puede contribuir a la nefropatía diabética. La ingesta baja puede revertir la nefropatía preclínica. Por ello, se recomienda un 12-20% de la energía; se prefiere el límite bajo del intervalo. Cuando se orienta para que la ingesta proteica se aproxime al límite inferior es útil un enfoque por etapas

Alcohol: de rutina debe recomendarse un uso seguro de consumo moderado de alcohol como orientación anticipada, incluso en la enseñanza secundaria

Tentempiés: los tentempiés varían según las necesidades individuales (generalmente tres tentempiés al día en los niños pequeños y tentempiés a media mañana y al acostarse en los niños mayores y adolescentes)

Edulcorantes alternativos: se sugiere el empleo de distintos edulcorantes

Técnicas de educación: ninguna técnica aislada ha demostrado ser superior a otra. La elección del método de educación utilizado debe basarse en las necesidades del paciente, por lo que siempre resulta adecuado conocer varias técnicas. Se requiere educación y apoyo para el seguimiento

Trastornos de la alimentación: el mejor tratamiento es la prevención. El mal control no explicado o las hipoglucemias graves pueden indicar un potencial trastorno de la alimentación

Ejercicio: la educación es vital para prevenir una hipoglucemía tardía o inmediata, y para prevenir un empeoramiento de la hiperglucemía y la cetosis

De Connell JE, Thomas-Doberson D: Nutritional management of children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: a review by the Diabetes Care and Education Dietetic Practice Group, J Am Diet Assoc 91:1556, 1991.

las comidas (los cálculos utilizados para determinar las dosis de insulina se muestran en la tabla 607.7). Con el tiempo, la proporción de dosis basal respecto a los bolos suele ir disminuyendo y se verá afectada por la magnitud de la ingesta de carbohidratos (sobre todo durante la adolescencia). A algunos bebés y niños pequeños se les puede controlar mejor con un mayor porcentaje de insulina basal diaria. Existe una considerable variabilidad individual en la duración de la acción de las insulinas de acción prolongada, y algunos niños más pequeños y adolescentes obesos requerirán dos dosis diarias de glargina. Es de suponer que la disponibilidad de degludec eliminará la necesidad de administrar dos dosis diarias de insulina basal en la mayoría de los pacientes, pero se necesita más experiencia clínica. Tanto las insulinas de acción corta como las de acción prolongada se pueden administrar con plumas precargadas multidosis, que generalmente son más fáciles de usar que los viales y jeringas tradicionales.

Es posible que algunas familias no puedan administrar 4 inyecciones diarias. En estos casos, puede ser necesario llegar a un compromiso. Una pauta de tres inyecciones combinando NPH con un bolo de un análogo de acción rápida en el desayuno, un bolo de un análogo de acción rápida en la comida, y glargina a la hora de acostarse, puede lograr un buen control de la glucemia y evitar que sea necesaria una inyección en el colegio. En ocasiones, puede ser necesario reducir la pauta a solo dos inyecciones, generalmente con preparados de insulinas premezcladas que contengan insulina de acción rápida e intermedia (p. ej., 70/30). En esta pauta el 70% de la DDT se suele administrar con desayuno y el 30% de la DDT con la cena. En la figura 607.6 se muestran las pautas de insulina más usadas.

Tratamiento con bomba de insulina

La infusión continua subcutánea de insulina (ICS) mediante bombas alimentadas por baterías proporciona una aproximación más cercana al perfil plasmático normal de insulina y una mayor flexibilidad en cuanto a los horarios de las comidas y los tentempiés en comparación con las pautas convencionales de inyección de insulina. Los modelos de bomba de insulina se pueden programar con algoritmos de dosis de insulina personalizados para cada paciente, incluyendo la relación insulina:hidratos de carbono y el FSI (también denominado factor de corrección) según las glucemias preprandiales. Antes de cada ingesta, el paciente puede introducir su glucemia y el contenido de hidratos de carbono de la comida, y el ordenador de la

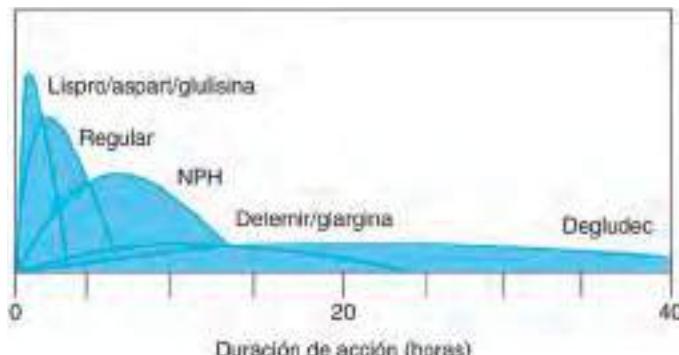


Fig. 607.5 Perfiles aproximados del efecto de la insulina. Se utilizan las siguientes unidades de efecto de pico relativo y duración: lispro/aspart/glulisina, pico de 20 durante 4 h; regular, pico 15 durante 7 h; protamina neutra Hagedorn (NPH) pico de 12 durante 12 h; detemir/glargina, pico de 5 durante 20-24 h; degludec pico 5 durante 42 h.

Tabla 607.10

Rangos de los objetivos de glucosa plasmática preprandial y el promedio de 30 días y la correspondiente hemoglobina A_{1c} para cada grupo de edad

GRUPO DE EDAD (AÑOS)	RANGO DEL OBJETIVO DE GP PREPRANDIAL (mg/dL)	RANGO DEL PROMEDIO DE GP DE 30 DÍAS (mg/dL)	OBJETIVO DE HbA _{1c} (%)
<5	100-200	180-250	7,5-9,0
5-11	80-150	150-200	6,5-8,0
12-15	80-130	120-180	6,0-7,5
16-18	70-120	100-150	5,5-7,0

En nuestro laboratorio, el intervalo de referencia de la HbA_{1c} para el individuo no diabético es 4,5-5,7% (intervalo de confianza del 95%). GP, glucosa plasmática; HbA_{1c}, hemoglobina A_{1c}.

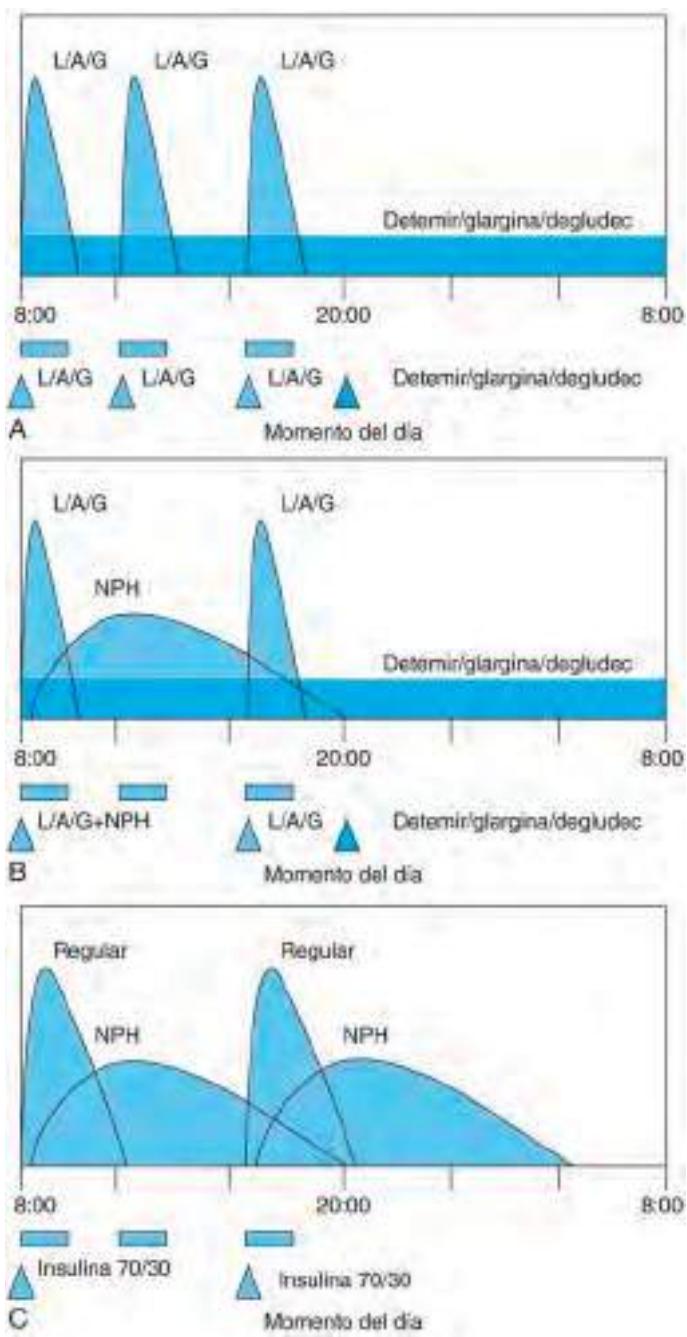


Fig. 607.6 Perfiles compuestos aproximados del efecto de la insulina de diversas estrategias de dosificación de insulina. Las comidas se representan como rectángulos debajo del eje del tiempo. Las inyecciones se indican como triángulos con etiqueta. L/A/G, lispro, aspártica, glulisina. Todos los perfiles están idealizados empleando unas tasas medias de absorción y aclaramiento. En las situaciones clínicas típicas, estos perfiles varían según el paciente ya que cada uno presenta tasas variables de absorción dependiendo del lugar de inyección, la actividad física y otras variables. **A**, Pauta con insulina basal y en bolos: se inyecta una insulina de acción corta (lantus/aspart/glulisina) antes de las comidas y una insulina basal de acción prolongada (glargina/detemir/degludec) a la hora de acostarse. Además, se administra insulina de acción corta para cubrir los refrigerios entre comidas según sea necesario (no se muestra). Para los pacientes con bombas de insulina, el perfil de insulina compuesto es similar; sin embargo, la cobertura de insulina basal es proporcionada por una infusión continua de insulina de acción corta. **B**, Pauta de tres inyecciones diarias: con el desayuno se inyecta una insulina de acción corta (lantus/aspart/glulisina) junto con protamina neutra Hagedorn (NPH) (los dos tipos de insulina se pueden mezclar en una jeringa), con la cena se inyecta una insulina de acción corta, y al acostarse se inyecta una insulina basal de acción prolongada (glargina/detemir/degludec). Debido a que la insulina NPH presenta un pico, esta pauta se asocia a un mayor riesgo de hipoglucemia en comparación con la pauta de insulina basal y en bolos mostrado en la figura 607.6A, pero tiene la ventaja de eliminar la necesidad de una inyección a la hora del almuerzo. **C**, Pauta con dos inyecciones diarias: En caso de que la familia no pueda manejar pautas de dosificación más complejas es necesario el uso de insulinas premezcladas que contienen insulina de acción corta e intermedia y que se administran dos veces al día. La insulina 70/30 es uno de esos productos que combina insulina regular y NPH. El perfil obtenido es el menos fisiológico, con dosis muy excesiva antes del almuerzo y al comienzo de la noche, y una cobertura insuficiente antes de la cena y el desayuno.

bomba calculará la dosis adecuada del bolo de insulina. Aunque la ICSI con frecuencia mejora el control metabólico, no siempre es así. El grado de control glucémico depende sobre todo de la adherencia estrecha del paciente a los principios del autocuidado de la diabetes, con independencia del tipo de régimen intensivo de insulina. Uno de los beneficios del tratamiento con bomba de insulina puede ser una disminución de las hipoglucemias graves y de las convulsiones asociadas. Los estudios aleatorizados que comparan las pautas con múltiples dosis diarias de insulina glargina con la ICSI, en niños con DMT1, demuestran un control metabólico y una frecuencia de hipoglucemias similares. La mayoría de los pacientes iniciarán el tratamiento con plumas de insulina; el paso a una bomba de insulina se puede individualizar para cada paciente, a ser posible hacia los 6-12 meses después del diagnóstico.

Sistemas de monitorización continua de la glucemia

Los sistemas de monitorización continua de la glucemia (MCG) van equipados de un sensor subcutáneo de glucosa que mide continuamente los niveles

de glucosa en el líquido intersticial y un receptor que recoge y presenta los datos de glucemia. La MCG reduce, pero no elimina, la necesidad de hacer determinaciones de glucosa por punción digital. La generación actual de sistemas de MCG proporciona datos al paciente/cuidador en tiempo real y puede integrarse inalámbricamente con teléfonos móviles o relojes de pulsera. Para evitar la hipoglucemia, el sistema de MCG hace sonar una alarma cuando se alcanza un umbral de glucemia excesivamente bajo. Se pueden programar otras alertas para avisar a los usuarios de la hiperglucemia o de cambios rápidos de la glucemia. Los estudios a corto plazo indican que estos dispositivos aportan ventajas clínicas sobre los métodos convencionales de monitorización de la glucemia cuando son usados por pacientes motivados y bien informados. Una limitación de los sistemas que solo realizan MCG es que necesitan que el usuario responda a la alerta, interprete los datos e intervengan para prevenir los episodios de hipo- o hiperglucemias. Los usuarios pueden no despertarse con las alarmas durante la noche, o cansarse de las alarmas y no hacerles caso, todo lo cual reduce, en último término, la utilidad clínica de estos dispositivos.

Sistemas de circuito cerrado

Un sistema de circuito cerrado permite la comunicación directa entre el sensor continuo de glucosa y la bomba de insulina para el ajuste automático de la velocidad de infusión de insulina en respuesta a los niveles de glucosa (fig. 607.7). Los sistemas de circuito completamente cerrado serían los independientes del usuario y, en teoría, podrían mejorar el control glucémico a través de la identificación y respuesta inmediata a las alteraciones de la glucosa, minimizando la posibilidad de error humano en la dosificación de insulina. Se están investigando clínicamente sistemas con una sola hormona (solo insulina) y con dos hormonas (insulina y glucagón).

El primer sistema de circuito cerrado aprobado por la FDA fue el Sistema Medtronic MiniMed 530G, un sistema basado en sensor que suspende automáticamente la infusión de insulina durante 2 horas cuando los niveles de glucosa caen por debajo de cierto umbral de glucosa. El dispositivo emite una alarma para alertar al usuario de que la función de suspensión del umbral está activada y puede anularse. La infusión de insulina se reanuda a la velocidad basal programada después de transcurridas 2 h. El sistema de circuito cerrado más avanzado aprobado por la FDA (en 2016) es el sistema Medtronic MiniMed 670G, un sistema híbrido de circuito cerrado que

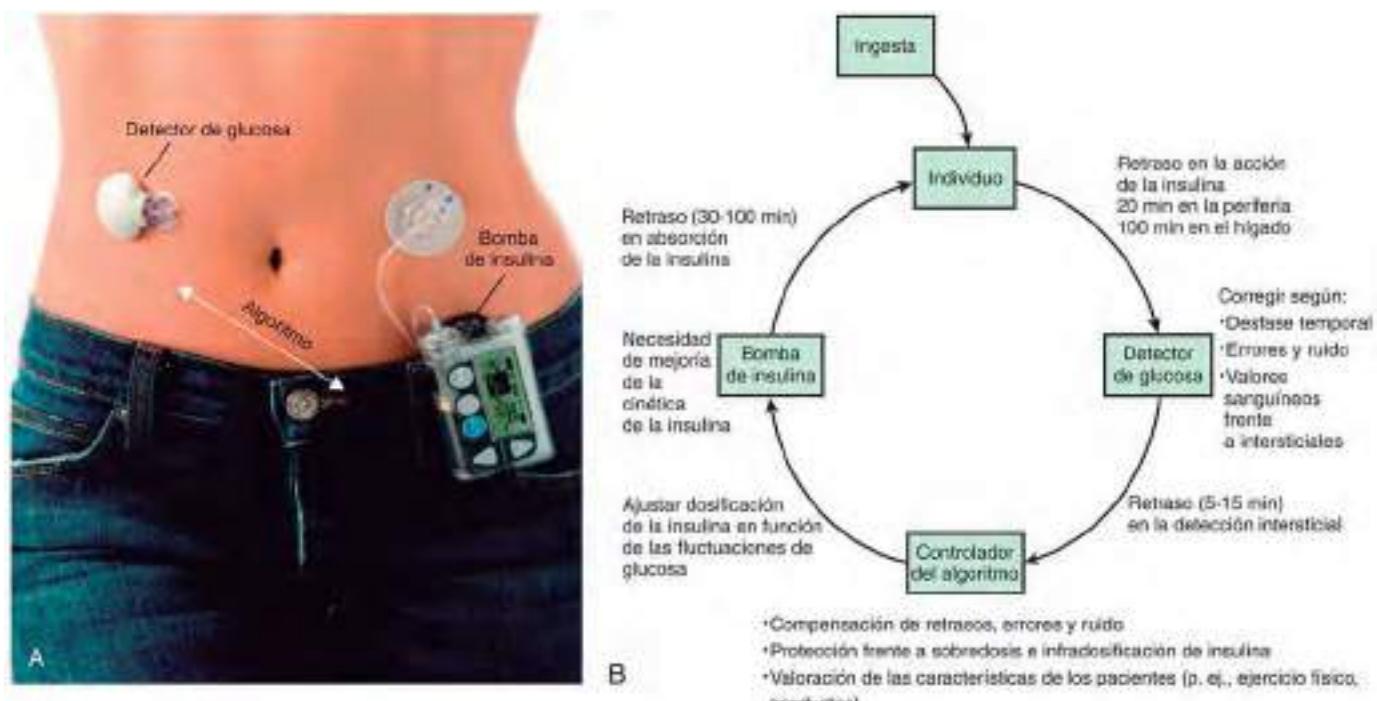


Fig. 607.7 Sistema de circuito cerrado para la DMT1 (páncreas artificial). **A**, Prototipo de un sistema de ciclo cerrado. **B**, Componentes de un sistema de circuito cerrado. Tres potenciales retrasos en el sistema son la determinación de glucosa en el líquido intersticial, la absorción de insulina (dependiendo del uso de insulina rápida frente a regular) y la acción de la insulina en los tejidos periféricos y el hígado. (De Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW: Type 1 diabetes. Lancet 383:69-78, 2014, Fig. 5.)

utiliza un algoritmo para ajustar la velocidad de infusión basal de insulina en respuesta a los niveles de glucosa. Los usuarios aún deben calcular los hidratos de carbono y el bolo de insulina preprandial (de ahí la designación «híbrido»). Los datos de ensayos clínicos a corto plazo indican que el uso de sistemas híbridos de circuito cerrado puede mejorar el control glucémico, minimizar las fluctuaciones de la glucemia y reducir la hipoglucemias en comparación con los sistemas basados solo en sensores. Los problemas que obstaculizan por ahora la implantación completa de esta tecnología son la limitada precisión de la detección de glucosa en el líquido intersticial y la necesidad de insulinas de acción corta con un inicio de acción más rápido.

Farmacoterapia complementaria

El acetato de pramlintida, un análogo sintético de la amilina, puede tener un valor terapéutico combinado con el tratamiento con insulina. En los adolescentes, ha demostrado disminuir la hiperglucemias posprandial, la dosis de insulina, el vaciamiento gástrico y los niveles de HbA_{1c}. Se administra por vía subcutánea antes de las comidas. La metformina, un hipoglucemante oral empleado habitualmente para tratar la DMT2, se utiliza a veces como tratamiento complementario en pacientes con DMT1 con datos de resistencia a la insulina (p. ej., obesidad, requerimiento de insulina >1,2 unidades/kg/día o acantosis nigricans en la exploración). Un ensayo clínico sobre la adición de metformina al tratamiento de adolescentes con DMT1 y sobrepeso no halló que la metformina redujera la HbA_{1c} de forma sostenida, pero sí una disminución de la dosis diaria de insulina y del IMC. Los estudios observacionales han dado también resultados desiguales. Habitualmente estos fármacos no se indican en el momento del diagnóstico de DMT1.

Educación básica y avanzada en diabetes

El tratamiento no consiste solo en el inicio y el ajuste de la dosis de insulina, sino también en la educación del paciente y la familia. Este aprendizaje es más eficaz si lo imparten educadores y nutricionistas con experiencia en diabetes. En la fase aguda, la familia debe aprender lo básico, que incluye la monitorización de la glucemia y la presencia de cetonas en orina y/o en sangre del niño, la preparación y la administración de la dosis correcta de insulina por vía subcutánea en el momento adecuado, el reconocimiento y el tratamiento de las reacciones hipoglucémicas y la aplicación de un plan básico de comidas. La mayoría de las familias está intentando ajustarse psicológicamente al diagnóstico nuevo de diabetes en su hijo y, por tanto, tiene una capacidad limitada de retener nueva información. El material escrito sobre estos temas básicos ayuda a la familia durante los primeros días.

A los niños y sus familiares se les pide que sigan un programa de clases de automanejo avanzado para facilitar la puesta en marcha de pautas flexibles de insulina. Estas clases ayudan a los pacientes y sus familiares a adquirir destrezas para controlar la diabetes durante actividades deportivas y cuando haya enfermedades intercurrentes. Además, en caso de instaurarse un régimen de MCG o de bomba de insulina, es necesaria una formación específica del paciente y sus cuidadores por parte de un educador en diabetes familiarizado con estas tecnologías.

Tratamiento nutricional

La nutrición desempeña una función esencial en el tratamiento de los pacientes con DMT1. Esto es de mucha importancia durante la infancia y la adolescencia, cuando se requiere una ingesta adecuada de energía para satisfacer las necesidades de gasto energético, crecimiento y desarrollo puberal. En los niños diabéticos no existen requerimientos nutricionales especiales distintos de los necesarios para un crecimiento y un desarrollo óptimos. Los requerimientos nutricionales del niño se establecen en función de la edad, el sexo, el peso y la actividad, y deben considerarse las preferencias dietéticas. En el plan de nutrición deben integrarse también consideraciones culturales y étnicas.

La ingesta calórica total recomendada se basa en el tamaño o en la superficie corporal y puede obtenerse de tablas estándares (v. tablas 607.8 y 607.9). La mezcla calórica debe comprender aproximadamente un 55% de hidratos de carbono, un 30% de grasa y un 15% de proteínas, pero debe individualizarse para cubrir las necesidades específicas del paciente. Alrededor del 70% de los hidratos de carbono debe proceder de hidratos complejos como el almidón y ha de limitarse la ingesta de sacarosa y azúcares altamente refinados. Los hidratos de carbono complejos requieren una digestión y una absorción prolongadas, de modo que los niveles plasmáticos de glucosa aumentan lentamente, mientras que la glucosa procedente de azúcares refinados, incluidas las bebidas carbonatadas, se absorbe rápidamente y puede causar oscilaciones amplias del patrón metabólico. Se desaconseja el consumo de bebidas azucaradas, como zumos y refrescos. Debe darse prioridad a las calorías y a los hidratos de carbono totales consumidos más que a su fuente de origen. El recuento de hidratos de carbono se ha convertido en la piedra angular en la educación nutricional y el tratamiento de los pacientes con DMT1. A los pacientes y a sus familias se les proporciona información relacionada con el contenido de hidratos de carbono de las diferentes comidas y la interpretación de las etiquetas de las comidas. Esto permite a los pacientes ajustar su dosis de insulina a la ingesta de hidratos

de carbono en la comida. El uso del recuento de hidratos de carbono y de las relaciones de insulina e hidratos de carbono como parte de un régimen de IDM permite una planificación menos rígida de las comidas. La flexibilidad en el uso de la insulina con relación al contenido de hidratos de carbono en la comida mejora la calidad de vida.

Las dietas con alto contenido en fibra son útiles para mejorar el control de la glucosa plasmática. La ingesta diaria recomendada de fibra puede determinarse con la ecuación:

$$\text{Edad en años} + 5 = \text{gramos de fibra por día}$$

Las cantidades moderadas de sacarosa consumidas con comidas ricas en fibra, como el pan integral, pueden tener un efecto sobre la glucemia similar al de sus equivalentes con bajo contenido en fibra y sin azúcar. La ingesta de grasa saturada puede incrementarse en los pacientes con DMT1 que reducen el consumo de hidratos de carbono en un intento de evitar dosis de insulina haciendo comidas sin hidratos de carbono. La energía total procedente de las grasas no debe superar el 35% y se debe instruir a los pacientes recomendándoles que menos del 10% de la energía provenga de grasas saturadas y trans. Por ello, deben reducirse las grasas dietéticas de origen animal, sustituyéndolas por grasas poliinsaturadas de origen vegetal. Para ayudar a conseguir estos objetivos se aconseja sustituir la mantequilla y los aceites animales por los vegetales para cocinar, y las carnes grasas por cortes magros de carne, pollo y pescado. La ingesta de colesterol también se reduce con estas medidas. Estas simples medidas pueden reducir las lipoproteínas plasmáticas de baja densidad de colesterol, un factor que predispone a la enfermedad aterosclerótica. La tabla 607.9 resume las recomendaciones nutricionales actuales para la DMT1.

Cada niño/familia puede y debería seleccionar una dieta fundamentada en los gustos personales con la ayuda del médico o del dietista, o de ambos. Debe hacerse hincapié en los cambios de estilo de vida que favorezcan el seguimiento, día a día, de una dieta saludable y equilibrada. Los excesos ocasionales y las golosinas son permisibles pero deben limitarse, como en cualquier niño sin diabetes. Es necesario realizar ajustes constantemente para satisfacer las necesidades y los deseos de cada niño, aunque para el control metabólico es importante un patrón coherente de alimentación con suplementos adecuados para el ejercicio, el estirón puberal y el embarazo en la adolescente con diabetes.

Control

El éxito en el tratamiento diario del niño con diabetes puede medirse por la competencia adquirida por la familia, y posteriormente por el niño, a la hora de asumir la responsabilidad del autocuidado diario. Su instrucción inicial y continua, junto con su experiencia supervisada, puede producir un sentimiento de confianza para realizar ajustes de la dosis de insulina para las desviaciones dietéticas, la actividad física inusual y algunas enfermedades intercurrentes. Esta aceptación de responsabilidad debe hacerles relativamente independientes del médico en su cuidado ordinario. El médico debe mantener una supervisión continua con un interés y una responsabilidad compartida con la familia y el niño.

El **autocontrol de la glucemia** es un componente esencial del tratamiento de la diabetes. El control eficaz a menudo incluye también otros factores que influyen sobre la glucemia, como la dosis de insulina, la actividad física, los cambios en la dieta, la hipoglucemia y las enfermedades intercurrentes. El registro de estos elementos puede ser útil a la hora de interpretar el registro del autocontrol de la glucemia, prescribir los ajustes apropiados de las dosis de insulina y enseñar a la familia. Si existen discrepancias entre el autocontrol de la glucemia y otras determinaciones del control glucémico (como la HbA_{1c}), el médico debe intentar aclarar la situación de un modo que no deteriore la confianza mutua.

El control diario de la glucemia se realiza con tiras impregnadas con glucosa oxidasa que permiten la determinación de la glucemia a partir de una gota de sangre. Un reflectómetro calibrado portátil puede estimar la concentración plasmática de glucosa de forma precisa. Los glucómetros contienen un chip de memoria que permite la recuperación de cada determinación, su media durante un intervalo dado, y tienen la capacidad de representar el patrón en un monitor de ordenador. Dicha información es un instrumento educativo útil para verificar el grado de control y modificar las pautas recomendadas. Está disponible un pequeño dispositivo cargado con un muelle que automatiza la obtención de sangre capilar (dispositivo de lanceta) de una forma relativamente indolora. Se debe enseñar a los padres y los pacientes el uso de estos dispositivos y a medir la glucemia al menos cuatro veces al día (antes del desayuno, de la comida y la cena, y al acostarse). Cuando se inicia el tratamiento con insulina y se realizan ajustes que puedan afectar a los niveles de glucosa nocturnos, también debería hacerse un autocontrol

de la glucemia a las 12 de la noche y a las 3 de la madrugada para descartar la hipoglucemía nocturna.

Los objetivos de glucemia recomendados actualmente son de 90-130 mg/dl antes de las comidas y 90-150 mg/dl antes de acostarse; sin embargo, los objetivos de control glucémico deben individualizarse para cada paciente según su edad, riesgo de hipoglucemía y otros factores.

Las determinaciones de la glucemia que están de forma constante en estos límites o fuera de ellos, en ausencia de una causa identificable como el ejercicio o el incumplimiento de la dieta, son una indicación para un cambio en la dosis de insulina. Si la glucemia en ayunas es alta, la dosis nocturna de insulina de acción larga (o la dosis basal nocturna y del principio de la mañana para los usuarios de bombas de insulina) se aumenta en un 10-20% y/o debe considerarse añadir insulina de acción rápida para cubrir el tentempié nocturno. Si la glucemia a mediodía supera los límites fijados, se aumenta en un 10-20% la insulina de acción rápida de la mañana en relación con los hidratos de carbono. Si la glucemia antes de la cena es alta, la dosis de insulina de acción rápida de mediodía se aumenta, en relación con los hidratos de carbono, en un 10-20%. Si la glucemia antes de acostarse es alta, la dosis de insulina de acción rápida antes de la cena se aumenta en un 10-15%. El FSI se puede aumentar en un 10-20% si se observa que las correcciones de insulina en función de la hiperglucemia no normalizan las concentraciones de glucosa de la forma esperada. De forma similar, deben realizarse reducciones del tipo y la dosis de insulina si las determinaciones correspondientes de glucemia se encuentran constantemente por debajo de los límites deseables.

Debe realizarse un mínimo de cuatro determinaciones de glucemia al día. Sin embargo, algunos niños y adolescentes pueden necesitar un control más frecuente de la glucemia según su nivel de actividad física y sus antecedentes de hipoglucemias frecuentes. Ha de animarse a las familias a que adquieran los conocimientos suficientes para el control de su diabetes. Se pueden mantener glucemias casi normales durante períodos prolongados de tiempo mediante el autocontrol de la glucemia antes y 2 horas después de las comidas, junto con múltiples inyecciones diarias de insulina ajustadas según las necesidades.

En 2016, la FDA aprobó por primera vez el uso de sistemas de control continuo de la glucosa (SCCG) para sustituir a las determinaciones de glucemia por punción capilar para la monitorización y el tratamiento de la diabetes en niños a partir de los 2 años. Un SCCG es un sistema mínimamente invasivo que entraña la colocación de un pequeño catéter subcutáneo que puede ser fácilmente colocado en niños y adultos. El sistema proporciona información que permite al paciente y al equipo sanitario ajustar la pauta de insulina y el plan nutricional para mejorar el control glucémico. El SCCG puede ser útil para detectar hipoglucemias nocturnas asintomáticas, así como para descender los valores de HbA_{1c} sin aumentar el riesgo de hipoglucemias graves. A pesar de que existen riesgos potenciales con el uso del SCCG, como un cumplimiento subóptimo, errores humanos, una técnica incorrecta o fallos del sensor, su utilización en la práctica ambulatoria permite al médico diagnosticar patrones anómalos de glucemia de forma más precisa.

Hemoglobina glucosilada (HbA_{1c})

Mediante la determinación de la hemoglobina glucosilada se obtiene un índice fiable del control glucémico a largo plazo. La HbA_{1c} representa la fracción de la hemoglobina a la que la glucosa se ha unido de forma no enzimática en la circulación sanguínea. La formación de la hemoglobina glucosilada es una reacción lenta que depende de la concentración plasmática predominante de glucosa; se mantiene de forma irreversible a lo largo de toda la vida del eritrocito, que es de unos 120 días. Cuanto más elevada sea la glucemia y más larga sea la exposición del eritrocito a ella, más alta será la fracción de hemoglobina glucosilada que se expresa como un porcentaje de la hemoglobina total. Debido a que una muestra de sangre en cualquier momento tiene una mezcla de hematíes de varias edades, expuestos durante tiempos variables a distintas concentraciones de glucosa, una determinación de HbA_{1c} refleja la concentración plasmática media de glucosa en los 2-3 meses previos. En algunos pacientes puede ser útil traducir la HbA_{1c} en una cifra de glucosa media estimada (GMe) mediante la ecuación siguiente:

$$GMe = 28,7 * HbA_{1c} - 46,7$$

Cuando se determina mediante métodos estandarizados para eliminar las formas lábiles, la fracción de HbA_{1c} no está influida por un episodio aislado de hiperglucemias.

Actualmente, se recomienda realizar determinaciones de HbA_{1c} tres o cuatro veces al año para obtener un perfil de control glucémico a largo plazo. Cuanto más baja sea la HbA_{1c}, es más probable que las complicaciones microvasculares, como la retinopatía y la nefropatía, sean menos graves,

aparezcan más tarde o incluso se eviten del todo. Dependiendo del método utilizado para la determinación, los valores de HbA_{1c} pueden estar falsamente elevados en la talasemia (u otras entidades con hemoglobina F elevada) y falsamente disminuidos en la drepanocitosis (o en otros trastornos con un recambio elevado de los eritrocitos). En estos pacientes puede emplearse la fructosamina en vez de la HbA_{1c}. Aunque los valores de HbA_{1c} pueden variar en función del método utilizado para la determinación, en las personas no diabéticas la HbA_{1c} suele ser menor del 6%. El objetivo de HbA_{1c} en todos los niños con diabetes es <7,5%; en mayores de 18 años es de <7%.

Ejercicio

Al niño con diabetes no debe prohibirse ningún tipo de ejercicio, incluido el deporte de competición. En los pacientes con diabetes la principal complicación del ejercicio es la presencia de hipoglucemias durante su realización o en las horas posteriores. Si no se produce hipoglucemia con el ejercicio, no es necesario realizar ajustes en la dieta o la insulina, y es probable que mejore la regulación de la glucosa mediante el aumento de su utilización por los músculos. Un factor que contribuye a la hipoglucemias con el ejercicio es una mayor tasa de absorción de la insulina a partir de su lugar de inyección. Los niveles altos de insulina disminuyen la producción hepática de glucosa, que resulta inadecuada para satisfacer el aumento de su utilización por el músculo en ejercicio. El ejercicio habitual también mejora la regulación de la glucosa mediante el aumento de los receptores de insulina. En los pacientes que presentan un mal control metabólico, el ejercicio intenso puede precipitar una cetoacidosis debido al aumento en las hormonas contrarreguladoras inducido por el ejercicio.

Beneficios de un buen control glucémico

El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT, ensayo de control y complicaciones de la diabetes) estableció de forma concluyente la asociación entre los niveles más elevados de glucosa y las complicaciones microvasculares a largo plazo. El tratamiento intensivo produjo una reducción espectacular de la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía, que oscilaba entre el 47 y el 76%. Los datos de la cohorte de adolescentes demostraron el mismo grado de mejoría y la misma relación entre las medidas de resultado y las complicaciones microvasculares.

El efecto beneficioso del tratamiento intensivo se determinó por el grado de normalización de la glucosa plasmática, independientemente del tipo de tratamiento intensivo utilizado. En los adolescentes y adultos tratados de forma intensiva, el control frecuente de la glucosa plasmática se consideró un factor relevante para la obtención de un mejor control glucémico. Los pacientes con un tratamiento intensivo tenían objetivos de glucemia individualizados, ajustes frecuentes según el control continuo de la glucemia capilar y un enfoque multidisciplinar que se centraba en la persona con diabetes como el protagonista principal del cuidado ambulatorio. La atención se ajustaba constantemente para alcanzar el objetivo de glucemias normales o casi normales, mientras se evitaban o se minimizaban los episodios graves de hipoglucemias. La educación destacaba un enfoque preventivo de las fluctuaciones de la glucosa plasmática con reajustes constantes para contrarrestar cualquier determinación alta o baja de la glucemia. Si no podía prevenirse la hipoglucemias, los objetivos de glucosa plasmática se ajustaban al alza.

La duración total de la diabetes contribuye al desarrollo y la gravedad de las complicaciones. No obstante, muchos profesionales tienen reparos a la hora de aplicar los resultados del DCCT a los niños preescolares, que con frecuencia presentan hipoglucemias inadvertidas y aspectos específicos referentes a la seguridad, y a los niños escolares prepúberes, que no fueron incluidos en el DCCT. Cuando el DCCT finalizó en 1993, los investigadores continuaron el estudio con más del 90% de los participantes. El estudio de seguimiento, conocido como EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, epidemiología de las intervenciones y complicaciones en diabetes), consistió en evaluar la incidencia y los predictores de los sucesos relacionados con la enfermedad cardiovascular, como el infarto, el ictus o la necesidad de cirugía cardiaca, así como las complicaciones oculares, renales y nerviosas relacionadas con la diabetes. El estudio EDIC demostró que el control intensivo de la glucemia reducía el riesgo de cualquier evento relacionado con la enfermedad cardiovascular un 42%. Además, la terapia intensiva reducía el riesgo de infarto no letal, ictus o muerte de origen cardiovascular en un 57%.

Hipoglucemias

La hipoglucemias es la principal limitación del control estricto de la glucemia. Una vez inyectada, la absorción y acción de la insulina son independientes del nivel de glucosa, por lo que se produce un riesgo especial de hipoglucemias debido al efecto no balanceado de la insulina. Los análogos de la insulina pueden ayudar a reducir este riesgo, pero no pueden eliminarlo.

En la mayoría de los niños con DMT1 se puede esperar una hipoglucemias leve todas las semanas, una hipoglucemias moderada varias veces al año y una hipoglucemias grave cada varios años. Estos episodios no suelen ser predecibles, aunque el ejercicio, el retraso de las comidas o los tentempiés y las oscilaciones marcadas de la glucemia aumentan el riesgo. Los lactantes y los niños pequeños presentan un riesgo mayor de hipoglucemias porque tienen unas comidas y un nivel de actividad más variables, son incapaces de reconocer los signos precoces de hipoglucemias y su capacidad para buscar una fuente de glucosa oral para revertir la hipoglucemias es limitada. Los niños muy pequeños tienen un riesgo aumentado de reducción permanente de la función cognitiva como secuela a largo plazo de las hipoglucemias graves. Por este motivo, se puede tolerar un grado menos exigente de control glucémico en los lactantes y niños pequeños.

La hipoglucemias puede producirse en cualquier momento del día o de la noche. Los síntomas y signos precoces (hipoglucemias leve) pueden presentarse con una disminución brusca de la glucemia hasta niveles que no cumplen los criterios estándares de hipoglucemias en los niños sin diabetes. El niño puede mostrar palidez, diaforesis, miedo o agitación, hambre, temblor y taquicardia, todo debido al aumento de catecolaminas con el que el organismo trata de contrarrestar el efecto excesivo de la insulina. Los cambios de comportamiento, como la tendencia al llanto, la irritabilidad y la agresividad, son más prevalentes en los niños. A medida que la glucemia sigue descendiendo, se producen una glucopenia cerebral con somnolencia, cambios de personalidad, confusión mental y alteraciones de la comprensión (hipoglucemias moderada), que progresan hacia incapacidad para buscar ayuda y convulsiones o coma (hipoglucemias grave). La hipoglucemias grave prolongada puede producir una depresión del nivel de conciencia o déficits motores focales que simulan un infarto cerebral y que persisten después de resolverse la hipoglucemias. Aunque las secuelas permanentes son poco habituales, la hipoglucemias grave asusta al niño y a la familia y puede producir posteriormente reticencias considerables a la hora de intentar incluso controles glucémicos moderados.

Las hormonas contrarreguladoras relevantes en los niños son la hormona del crecimiento, el cortisol, la adrenalina y el glucagón. Las dos últimas parecen ser más importantes en el niño mayor. Muchos pacientes mayores con DMT1 de larga evolución pierden su capacidad para secretar glucagón en respuesta a la hipoglucemias. En el adulto joven puede desarrollarse también un déficit de adrenalina como parte de una neuropatía autonómica general. Esto aumenta sustancialmente el riesgo de hipoglucemias porque los signos precoces de alarma del descenso del nivel de glucosa se deben a la liberación de catecolaminas. Los episodios recurrentes de hipoglucemias asociados al control metabólico estricto pueden agravar déficits parciales de hormonas contrarreguladoras, produciendo un síndrome de hipoglucemias inadvertida y una disminución de la capacidad para restaurar la euglucemias (insuficiencia autonómica asociada a hipoglucemias). Al evitar la hipoglucemias se permite una cierta recuperación de este síndrome de hipoglucemias inadvertida.

Los factores fundamentales en el tratamiento de la hipoglucemias son la comprensión por parte del paciente y de la familia de los síntomas y los signos del episodio, y la anticipación de los factores precipitantes conocidos, como la gimnasia o las actividades deportivas. Un control glucémico más estricto aumenta el riesgo. Se debe enseñar a las familias a buscar en los registros domiciliarios de glucemia los contextos o patrones típicos de las hipoglucemias para que puedan ajustar la dosis de insulina y prevenir los episodios predecibles. Debe disponerse de una fuente de glucosa de emergencia en todo momento y lugar, incluido el colegio y durante las visitas a los amigos. Si es posible, se debe documentar la hipoglucemias antes de tratarla porque algunos síntomas no siempre se deben a ella. Cualquier niño en quien se sospeche un episodio moderado o grave de hipoglucemias debería ser tratado antes de realizar las pruebas. Es importante no dar demasiada glucosa en respuesta a una hipoglucemias: se deben administrar 15 g en forma de zumo o de bebida con azúcar o un caramelo y comprobar la glucemia unos 15-20 minutos después. Los pacientes, los padres y los profesores también deben ser instruidos en la administración de glucagón cuando el niño no pueda tomar glucosa oral. Debe disponerse de un kit de inyección en casa y en la escuela. La dosis intramuscular de glucagón es 0,5 mg si el niño pesa menos de 20 kg y 1 mg si pesa más de 20 kg. Esta dosis produce una breve liberación hepática de glucosa. El glucagón suele producir vómitos, que impiden la administración de suplementos orales si la glucemia disminuye después de que los efectos del glucagón hayan desaparecido. En ese caso, los cuidadores deben estar preparados para llevar al niño al hospital para administrarle glucosa intravenosa si fuera necesario. Las minidosis de glucagón (10 µg/año de edad hasta un máximo de 150 µg por vía subcutánea) son efectivas para tratar la hipoglucemias en los niños con glucemias menores de 60 mg/dl que no responden a la glucosa oral y que permanecen sintomáticos. El glucagón se reconstituye siguiendo las instrucciones habituales y se carga en una jeringa de insulina convencional, donde 1 unidad equivale a 10 mcg de glucagón.

Fenómeno del alba y fenómeno Somogyi

Existen varias razones por las que la glucemia aumenta en las primeras horas de la mañana antes del desayuno. La más frecuente es una caída simple de los niveles de insulina. Esto suele conllevar un aumento sistemático de la glucemia por las mañanas. Se cree que el **fenómeno del alba** se debe principalmente a la secreción nocturna de hormona del crecimiento y al aumento del aclaramiento de la insulina. Se trata de un proceso fisiológico normal que se observa en la mayoría de los adolescentes sin diabetes, quienes lo compensan con una mayor secreción de insulina. Un niño con DMT1 no puede compensarlo. El fenómeno del alba suele ser recurrente y eleva de forma moderada la mayoría de los niveles matutinos de glucosa.

En pocas ocasiones, la elevación de la glucosa por la mañana se debe al **fenómeno de Somogyi**, un teórico rebote por una hipoglucemia a última hora de la noche o a primera hora de la mañana, que se atribuye a una respuesta contrarreguladora exagerada. No es probable que se trate de una causa frecuente, ya que la mayoría de los niños permanecen hipoglucémicos (no experimentan rebote) una vez que los niveles nocturnos de glucosa descienden. Los sistemas continuos de control de la glucosa pueden ayudar a aclarar los casos en los que los niveles matutinos de glucosa del niño estén elevados de forma ambigua.

Aspectos conductuales/psicosociales y trastornos de la alimentación

La diabetes en el niño afecta al estilo de vida y a las relaciones interpersonales de toda la familia. Los sentimientos de ansiedad y de culpa son frecuentes en los padres. Sentimientos similares, junto con la negación y el rechazo, son igualmente frecuentes en los niños, sobre todo durante los años rebeldes adolescentes. El conflicto familiar se ha asociado con un escaso cumplimiento del tratamiento y un mal control metabólico entre los jóvenes con DMT1. Por otro lado, se ha demostrado que la responsabilidad compartida se asocia con una mejor salud psicológica, un mejor comportamiento en el autocuidado y un buen control metabólico, mientras que la responsabilidad asumida bien por el niño o bien por los padres solos no tiene resultados igualmente satisfactorios. En algunos casos, la relación de la responsabilidad compartida con los resultados de salud era más fuerte entre los adolescentes mayores. Sin embargo, no existe ningún trastorno específico de personalidad ni psicopatología característica de la diabetes; se observan sentimientos similares en familias que tienen niños con otros trastornos crónicos.

FUNCTION COGNITIVA

Existe un consenso creciente en cuanto a que los niños con DMT1 tienen un riesgo más alto de desarrollar pequeñas diferencias en las capacidades cognitivas en comparación con los niños sanos de su misma edad. Las pruebas sugieren que la diabetes de inicio precoz (antes de los 7 años) se asocia con dificultades cognitivas en comparación con la diabetes de comienzo más tardío y con los controles sanos. Estas dificultades cognitivas observadas son fundamentalmente en el aprendizaje observado y en las habilidades de memoria (tanto verbal como visual) y en la atención/habilidades de función ejecutiva. Es probable que el impacto de la diabetes sobre la cognición infantil aparezca poco después del diagnóstico. Además, se ha observado que en algunos niños diabéticos tanto la diabetes de inicio precoz como la diabetes de larga evolución afectan negativamente a su rendimiento escolar y sus logros académicos.

ESTILOS DE AFRONTAMIENTO

Los niños y adolescentes con DMT1 se enfrentan a una serie compleja de cambios en su desarrollo, así como a exigencias variables debidas a la enfermedad. Al tener un impacto sobre el autocuidado y conducir a un mal control metabólico, los problemas de ajuste pueden afectar al bienestar psicológico y a la evolución de la enfermedad. Los estilos de afrontamiento se refieren a las típicas preferencias habituales de la manera de enfocar los problemas y pueden considerarse como las estrategias que las personas habitualmente emplean para hacer frente a una amplia gama de factores estresantes. Un afrontamiento enfocado al problema consiste en un esfuerzo dirigido al manejo racional de este y su objetivo es cambiar la situación que provoca el malestar. Por otra parte, un afrontamiento centrado en la emoción implica un esfuerzo dirigido a reducir el malestar emocional causado por el fenómeno estresante y a manejar o regular las emociones que podrían acompañar o derivarse del agente estresante. En los adolescentes diabéticos, se ha observado que evitar el afrontamiento y el desahogo de las emociones predice una conducta de mal autocuidado específico de la enfermedad y un control metabólico inadecuado. Los pacientes que emplean mecanismos de defensa más maduros y que

exhiben una mayor capacidad adaptativa tienen mayor probabilidad de cumplir su régimen. Las estrategias de afrontamiento parecen depender de la edad, utilizando los adolescentes más la evitación que los niños más pequeños con diabetes.

INCUMPLIMIENTO

El conflicto familiar, la ira, la tristeza, la negación y los sentimientos de ansiedad o de pérdida de control se expresan en el incumplimiento de las instrucciones relacionadas con el tratamiento nutricional y la insulina y con la no realización de los autocontroles. Cuando los adolescentes exteriorizan problemas de comportamiento, dichas conductas interfieren en la adherencia y pueden producir un deterioro del control glucémico. Estas conductas de exteriorización son muy frecuentes, mientras que la omisión repetida de insulina que dé lugar a cetoacidosis en el mismo individuo es menos frecuente, y los episodios de sobredosificación deliberada de la insulina, que produce hipoglucemia, son aún mucho menos prevalentes. Pueden, sin embargo, ser llamadas de ayuda psicológica o bien intentos manipuladores de escapar de un ambiente percibido como indeseable o intolerable; en ocasiones pueden ser manifestaciones de intentos de suicidio. Los ingresos frecuentes en el hospital por cetoacidosis o hipoglucemia deben hacer sospechar un conflicto emocional subyacente. Es habitual la sobreprotección por parte de los padres, que no suele ser lo mejor para el paciente adolescente. Los sentimientos de ser diferente o de soledad, o ambos, son comunes y deben ser reconocidos. La personalización de la administración de la insulina, así como de los horarios de las comidas y las determinaciones de glucosa en sangre, pueden facilitar un estilo de vida más individualizado. Combinando sus conocimientos sobre la diabetes de tipo I y de tipo II, las familias y los pacientes se preocupan del riesgo de complicaciones de la diabetes y de la disminución de la esperanza de vida. Desgraciadamente, abundan las informaciones erróneas acerca de los riesgos de desarrollar diabetes en los hermanos o en la descendencia, y acerca del embarazo en mujeres jóvenes diabéticas. Incluso una información adecuada puede causar más ansiedad.

Todos estos temas deben ser hablados en la presentación clínica, y muchos de estos problemas pueden evitarse mediante un asesoramiento continuo basado en la empatía, la información correcta, centrándose en la normalidad y en la planificación para ser un miembro productivo de la sociedad. El reconocimiento del impacto potencial de estos problemas y de que los sentimientos de aislamiento y frustración tienden a aliviarse cuando se comparten los problemas habituales, ha llevado a que se organicen grupos de afectados en muchos lugares. Los campamentos de verano para niños diabéticos constituyen una excelente oportunidad para aprender y compartir bajo la supervisión de personal experto. El personal médico y paramédico puede reforzar la educación sobre la fisiopatología de la diabetes, la dosis de insulina, la técnica de administración, la nutrición, el ejercicio y las hipoglucemias. La presencia de numerosos niños de la misma edad con problemas similares ofrece nuevos mecanismos de comprensión del niño diabético. El tratamiento en residencias de niños y adolescentes con dificultades para controlar la DMT1 es una opción disponible solo en algunos centros.

ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

Se ha demostrado que existe una correlación significativa entre el mal control metabólico y los síntomas depresivos, un alto nivel de ansiedad o un diagnóstico psiquiátrico previo. De manera similar, el mal control metabólico se relaciona con mayores grados de desajuste personal, social y escolar o de insatisfacción en el ambiente familiar. Se estima que entre el 20 y el 26% de los pacientes adolescentes puede desarrollar un trastorno depresivo mayor. La prevalencia de la depresión es 2 veces superior en niños con diabetes que en los controles y 3 veces superior en los adolescentes. Además, la prevalencia de psicopatología, en general, es en conjunto mayor en los diabéticos. Las características evolutivas de la depresión en los diabéticos jóvenes son similares a las de los controles psiquiátricos no diabéticos. Sin embargo, los jóvenes diabéticos tienen mayor propensión a depresiones más prolongadas. Existe también un riesgo más alto de recurrencia entre las mujeres diabéticas jóvenes. Por consiguiente, la ansiedad y la depresión desempeñan una función importante y compleja en la DMT1; su relación con el control metabólico aún no se ha aclarado. Por ello, los profesionales sanitarios que tratan a un niño o adolescente con diabetes deben tener presente la relevancia de su función como asesores y consejeros, y han de ejercer un control estrecho de la salud mental de los pacientes con esta enfermedad. Por todo ello, se recomienda investigar la presencia de ansiedad y/o depresión en los individuos que muestren síntomas, empleando una herramienta de cribado validada, y remitir al paciente, cuando sea necesario, a los profesionales de salud mental.

MIEDO A INYECTARSE O A REALIZARSE CONTROLES

El miedo extremo a autoinyectarse insulina (*fobia a la inyección*) puede comprometer el control glucémico, así como el bienestar emocional. De forma similar, el miedo a los pinchazos en el dedo puede ser origen de malestar e impedir seriamente el autocontrol. Los niños y adolescentes pueden omitir dosis de insulina o rechazar rotar los lugares de inyección porque las inyecciones repetidas en el mismo lugar se asocian a una menor sensación de dolor. No rotar los lugares de inyección produce la formación de cicatrices subcutáneas (lipohipertrofia). La inyección de insulina en la piel con lipohipertrofia suele asociarse a una mala absorción de la insulina, con la consiguiente frustración por no conseguir el control esperado de la glucosa, y/o a escape de la insulina, lo que produce un control subóptimo de la glucemia. Los niños y adolescentes con fobia a la inyección y miedo a los autocontroles pueden ser asesorados por terapeutas conductistas entrenados y se benefician de técnicas como la desensibilización y la biorretroalimentación para atenuar la sensación dolorosa y el malestar psicológico asociados a estos procedimientos. Otra posibilidad es considerar el uso de un catéter blando subcutáneo permanente para minimizar las molestias de las inyecciones repetidas.

TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN

El tratamiento de la DMT1 implica el control constante de la ingesta. Además, la mejoría del control glucémico se asocia en ocasiones a una ganancia de peso. En las mujeres adolescentes, estos dos factores, junto con otros de tipo individual, familiar y socioeconómico, pueden conducir a un aumento de la incidencia de los trastornos de la alimentación no específicos y específicos, que pueden alterar el control glucémico e incrementar el riesgo de complicaciones a largo plazo. Los trastornos de la alimentación y los trastornos subclínicos de este tipo son casi dos veces más frecuentes en las mujeres adolescentes con DMT1 que en sus iguales no diabéticas. Entre las mujeres con DMT1 la frecuencia descrita de trastornos específicos de la alimentación (anorexia o bulimia nerviosas) varía entre el 1% y el 6,9%. La prevalencia de trastornos no específicos y subclínicos de la alimentación es del 9% y el 14%, respectivamente. Aproximadamente el 11% de las adolescentes con DMT1 utiliza menos insulina de la pautada con el objetivo de perder peso. Entre las adolescentes con DMT1 y trastornos de la alimentación, alrededor del 42% utiliza mal la insulina, mientras que se estima que el mal uso de la insulina en los grupos de trastornos no específicos y subclínicos alcanza el 18% y el 6%, respectivamente. Aunque existe poca información sobre la prevalencia de los trastornos de la alimentación en los adolescentes varones con DMT1, los datos disponibles sugieren actitudes normales frente a la comida en la mayoría de ellos. Entre los adolescentes varones sanos que practican lucha libre, sin embargo, el objetivo de perder peso ha dado lugar al desarrollo estacional y transitorio de patrones y conductas de alimentación anormales, lo que puede hacer que omitan dosis de insulina para perder peso.

Cuando se asume que los problemas de comportamiento y psicosociales y/o los trastornos de la alimentación son los responsables del escaso cumplimiento de la pauta médica, está indicado remitir al paciente para su evaluación y tratamiento psicológicos. En la mayoría de los centros los terapeutas conductistas y los psicólogos suelen formar parte de los equipos de diabetes infantil y pueden ayudar a evaluar y tratar los trastornos emocionales y del comportamiento en los niños diabéticos. En adultos, la evaluación de la intervención de enfermería de aumento de la motivación con y sin terapias de conducta cognitiva mostró que la terapia combinada mejoraba discretamente

el control glucémico. Sin embargo, la terapia de incremento motivacional sola no mejoraba el control glucémico. Mientras que en algunos estudios el efecto de la terapia de aumento motivacional realizada por un terapeuta sobre el control glucémico en adolescentes con DMT1 duraba solo mientras continuaba el asesoramiento intensivo individualizado, en otros estudios la entrevista motivacional mostró ser un método efectivo para facilitar cambios en el comportamiento del adolescente con DMT1, con la correspondiente mejoría en el control glucémico.

Tratamiento durante las infecciones

Aunque las infecciones no son más frecuentes en los niños diabéticos que en los no diabéticos, a menudo pueden alterar el control glucémico y precipitar una CAD. Además, el niño diabético presenta mayor riesgo de deshidratación si la hiperglucemía produce una diuresis osmótica o si la cetosis produce vómitos. Las hormonas contrarreguladoras asociadas al estrés amortiguan la acción de la insulina y elevan los niveles de glucosa. Si se produce anorexia debido a la cetosis, la ausencia de ingesta calórica aumenta el riesgo de hipoglucemía. Aunque los niños menores de 3 años tienden a la hipoglucemía y los niños mayores a la hiperglucemía, el efecto global es impredecible. Por ello, el control frecuente de la glucemia, el control de cuerpos cetónicos en orina y/o sangre, y el ajuste de las dosis de insulina son elementos esenciales para el tratamiento durante enfermedades intercurrentes (tabla 607.11).

Los objetivos globales son mantener la hidratación, controlar los niveles de glucosa y evitar la cetoacidosis. Habitualmente esto puede lograrse en el domicilio si se siguen de forma adecuada las recomendaciones y se mantiene un contacto telefónico con los profesionales sanitarios. La aparición de cuerpos cetónicos en un paciente portador de bomba de insulina puede ser signo de fallo de la infusión y de necesidad de cambiar el equipo de infusión. La familia debe consultar si el tratamiento domiciliario no controla la cetosis, la hiperglucemía, la hipoglucemía o si el niño muestra signos de deshidratación o vómitos persistentes. Un niño con cetosis y vómitos importantes debe llevarse al servicio de urgencias para someterse a una exploración general, evaluar la hidratación y determinar si existe cetoacidosis mediante la determinación de electrolíticos, glucosa, pH y CO₂ total en plasma. Un niño cuya glucemia disminuya por debajo de 50-60 mg/dl (2,8-3,3 mmol/l) y que no pueda mantener una ingesta oral puede requerir glucosa intravenosa, especialmente si se necesita más insulina para controlar la cetosis.

Tratamiento durante la cirugía

La cirugía puede alterar el control de la glucosa de la misma manera que las infecciones intercurrentes. Las hormonas de estrés asociadas al trastorno subyacente y la propia cirugía causan resistencia a la insulina. Esto aumenta los niveles de glucosa, agrava las pérdidas de líquidos y puede iniciar una CAD. Por otra parte, la ingesta calórica generalmente se restringe, lo cual disminuye los niveles de glucosa. El efecto neto es tan difícil de predecir como durante una infección. Se requiere un control constante y ajustes frecuentes de la insulina para mantener la euglucemía y evitar la cetosis.

Para la mayoría de los procedimientos quirúrgicos electivos o de cirugía menor, los pacientes simplemente pueden continuar con sus pautas basales domiciliarias. Esto incluye inyectar la dosis habitual de insulina de acción prolongada a la hora habitual en los pacientes tratados con inyecciones. En los pacientes con bomba se puede mantener simplemente la bomba durante la cirugía, si las normas hospitalarias lo aprueban. Debe controlarse la glucemia cada hora durante el procedimiento y el periodo perioperatorio; la hiperglucemía puede corregirse empleando el FSI domiciliario habitual,

Tabla 607.11 Recomendaciones para el tratamiento durante enfermedades intercurrentes

PRESENCIA DE CUERPOS CETÓNICOS EN ORINA	DETERMINACIÓN DE LA GLUCOSA E INSULINA ULTRARRÁPIDA			COMENTARIOS
	INSULINA	DOSIS CORREGIDAS*		
Negativa o pequeña [†]	Cada 2 horas	Cada 2 horas si glucosa >250 mg/dl		Determinar cuerpos cetónicos en micciones alternas
Moderada o importante [‡]	Cada hora	Cada hora si glucosa >250 mg/dl		Determinar cuerpos cetónicos en cada micción; acudir al hospital si se producen vómitos

Insulina basal: debe administrarse insulina glargina o detemir basal según la dosis y el momento habitual. La NPH y la lenta deben reducirse a la mitad si la glucosa plasmática es <150 mg/dl y la ingesta oral está limitada.

Líquidos orales: sin azúcar si la glucosa plasmática es >250 mg/dl (14 mmol/l); con azúcar si la glucosa plasmática es <250 mg/dl.

Llamar al médico o a la enfermera si la glucosa plasmática permanece elevada después de tres dosis extras, si la glucosa plasmática sigue siendo menor de 70 mg/dl y el niño no puede tomar un suplemento oral o si se produce deshidratación.

*Administrar insulina según una pauta de dosis individualizada. Administrar también la dosis habitual de ingesta de hidratos de carbono si la glucosa es >150 mg/dl.

[†]Para cuerpos cetónicos plasmáticos <1,5 mmol/l en el preparado comercial en el domicilio.

[‡]Para cuerpos cetónicos plasmáticos >1,5 mmol/l en el domicilio.

y se administra la glucosa i.v. necesaria para evitar la hipoglucemias. Para procedimientos mayores, traumatismos o situaciones en las que se espera un periodo postoperatorio prolongado de ingesta oral disminuida, es aconsejable controlar los requerimientos de insulina con un goteo de insulina i.v. ([tabla 607.12](#)). La insulina i.v. generalmente se inicia a dosis de 0,03 unidades/kg en pacientes euglucémicos en el momento de la cirugía. La glucemia debe determinarse cada hora durante la intervención y el perioperatorio, ajustando la dosis de insulina y/o la concentración de glucosa de los líquidos i.v. según sea necesario. En pacientes con hiperglucemias preoperatoria (glucosa sérica >250 mg/dl), es aconsejable verificar los cuerpos cetónicos antes de comenzar la cirugía. Si se identifica una cetosis significativa, la cirugía debe retrasarse (si es posible) hasta que la cetosis pueda tratarse y resolverse. Después de la operación, el paciente no debe ser dado de alta hasta que las glucemias sean estables y se tolere la ingesta oral.

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO: RELACIÓN CON EL CONTROL GLUCÉMICO

Las complicaciones de la DM se dividen en complicaciones microvasculares, como la retinopatía y la nefropatía; complicaciones macrovasculares, como la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica; neuropatías periférica y autonómica; y osteopatía diabética, que se manifiesta por un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas.

Retinopatía diabética

La retinopatía diabética es la principal causa de ceguera en Estados Unidos entre la población adulta de entre 20 y 65 años. El riesgo de retinopatía diabética tras 15 años de duración de la enfermedad es del 98% en las personas con DMT1 y del 78% en aquellas con DMT2. Las tasas de retinopatía diabética varían entre cerca del 15% hasta 30%. En al menos el 5% de los menores

de 19 años existen opacidades del cristalino (debido a la glucosilación de las proteínas tisulares y a la activación de la vía de los polioles). El control metabólico influye en el desarrollo de esta complicación ya que la prevalencia es considerablemente superior con la mayor duración de la diabetes y cifras más altas de HbA_{1c}, presión arterial y colesterol. Independientemente de la duración, la prevalencia de la retinopatía diabética es superior en la DMT1. Sin embargo, los factores genéticos también participan ya que solo el 50% de los pacientes desarrolla retinopatía proliferativa. Las manifestaciones clínicas más precoces de la retinopatía diabética se clasifican como no proliferativas o retinopatía diabética de fondo (microaneurismas, hemorragias puntiformes y más extensas, exudados duros y blandos, dilataciones venosas y venas arrosariadas, y alteraciones microvasculares intrarretinianas). Estos cambios no afectan a la visión. La forma más grave es la retinopatía diabética proliferativa, que se manifiesta por neovascularización, proliferación fibrosa y hemorragias prerretinianas y vítreas. La retinopatía proliferativa, si no se trata, progresará de forma implacable y afecta a la visión, produciendo ceguera. El pilar fundamental del tratamiento es la fotoocoagulación panretiniana con láser. En la oftalmopatía diabética avanzada (que se manifiesta por hemorragia o fibrosis vítreas graves, frecuentemente con desprendimiento de retina), la vitrectomía es una importante modalidad terapéutica. Finalmente, la enfermedad ocular pasa a ser quiescente, un estado denominado retinopatía involutiva. Un subtipo independiente de retinopatía es la maculopatía diabética, que se manifiesta por edema macular grave que afecta a la visión central. La fotoocoagulación focal con láser puede ser eficaz para tratar la maculopatía diabética.

Las guías clínicas aconsejan que los pacientes diabéticos se sometan inicialmente a una exploración exhaustiva con dilatación por parte de un oftalmólogo poco después del diagnóstico en los pacientes con DMT2 y a los 3-5 años tras el inicio de la DMT1 (pero no antes de los 10 años de edad). Cualquier paciente con síntomas o anomalías visuales debe ser remitido para una evaluación oftalmológica. En los pacientes tanto con DMT1 como con DMT2 se deben repetir evaluaciones posteriores cada 1-2 años, según indique un oftalmólogo profesional con experiencia en diagnosticar y tratar la retinopatía diabética ([tabla 607.13](#)).

Nefropatía diabética

La nefropatía diabética es la primera causa conocida de enfermedad renal terminal (ERT) en Estados Unidos. La mayoría de las ERT por nefropatía diabética son evitables. La nefropatía diabética afecta al 20-30% de los pacientes con DMT1 y al 15-20% de los pacientes con DMT2 a los 20 años del inicio de la enfermedad. Los pacientes con ERT asociada a diabetes tienen una expectativa media de vida a los 5 años inferior al 20%. El aumento del riesgo de mortalidad a largo plazo en la DMT1 puede deberse a la nefropatía, que puede ser la responsable de aproximadamente el 50% de las muertes. El riesgo de nefropatía aumenta con la duración de la diabetes (hasta los 25 y 30 años, después de los cuales pocas veces aparece esta complicación), el grado de control metabólico y la predisposición genética a la hipertensión esencial. Solo el 30-40% de los pacientes afectados por la DMT1 llega a desarrollar una ERT. La glucosilación de las proteínas tisulares produce

Tabla 607.12 Recomendaciones para la cobertura con insulina intravenosa durante la cirugía

NIVEL DE GLUCOSA PLASMÁTICA (mg/dl)	INFUSIÓN DE INSULINA (U/kg/h)	CONTROL DE LA GLUCOSA PLASMÁTICA
<120	0,00	1 hora
121-200	0,03	2 horas
200-300	0,06	2 horas
300-400	0,08	1 hora*
400	0,10	1 hora*

Se administra una infusión de glucosa al 5% y suero salino al 0,45% con 20 mEq/l de acetato potásico a un ritmo 1,5 veces el normal de mantenimiento.

*Comprobar cetonuria.

Tabla 607.13 Recomendaciones para el cribado

	PRUEBA INICIAL	FRECUENCIA	PRUEBA
Tiroïdopatías	Al diagnóstico	Cada 1-2 años o antes si hay síntomas	TSH, anticuerpos tiroideos
Celiaquía	Al diagnóstico	Antes de los 2 años y de nuevo a los 5 años o antes si hay síntomas	IgA y TTG
Hipertensión	Al diagnóstico	En cada visita	TA elevada ≥90 percentil para la edad, sexo y talla en 3 ocasiones diferentes
Dislipidemia	≥10 años de edad al diagnóstico, una vez logrado el control glucémico	Anualmente si anormal; cada 5 años si inicialmente normal	Objetivo LDL-C <100 mg/dl
Nefropatía	En la pubertad o a la edad de ≥10 años, lo que suceda antes, si DMT1 ≥5 años	Anualmente	Albuminuria; cociente albúmina/creatinina en orina
Retinopatía	DMT1 ≥3-5 años cuando ≥10 años o en la pubertad, lo que suceda antes	Anualmente	Examen ocular con pupila dilatada
Neuropatía	En la pubertad o ≥10 años, lo que suceda antes si DMT1 >5 años	Anualmente	Exploración de los pies

IgA, inmunoglobulina A; TA, tensión arterial; TSH, hormona estimulante de la tiroide; TTG, transglutaminasa tisular.

Datos de la American Diabetes Association: Children and adolescents: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care* 41(Suppl 1):S126-S136, 2018.

un engrosamiento de la membrana basal glomerular. La historia natural de la nefropatía diabética es lenta. Se puede detectar una elevada tasa de excreción de albúmina urinaria de entre 30 y 300 mg/24 horas (20-200 µg/min) (**microalbuminuria**) que constituye un estadio precoz de nefropatía entre intermitente y persistente (incipiente), que suele asociarse con hiperfiltración glomerular y una elevación de la presión arterial. A medida que la nefropatía evoluciona hasta un estadio precoz de nefropatía franca con proteinuria (tasa de excreción de albúmina >300 mg/24 h o >200 µg/min), se acompaña de hipertensión. La nefropatía en estadio avanzado se define por una disminución progresiva de la función renal (disminución del filtrado glomerular y elevación de la urea y la creatinina plasmáticas), proteinuria progresiva e hipertensión. La progresión a la ERT se reconoce por la aparición de uremia, síndrome nefrótico y la necesidad de un tratamiento de sustitución renal (trasplante o diálisis).

El cribado de la nefropatía diabética es un aspecto rutinario en la atención al paciente diabético (v. tabla 607.13). La Asociación Americana de Diabetes recomienda un cribado anual para las personas con DMT2 y para aquellas con DMT1 de más de 5 años de evolución mediante determinación del cociente albúmina/creatinina en una muestra aleatoria de orina. Los resultados alterados deberían ser confirmados por 2 muestras adicionales en días separados dada la alta variabilidad de la excreción de albúmina en los pacientes con diabetes. La hiperglucemia de corta duración, el ejercicio intenso, las infecciones urinarias, la hipertensión grave, la insuficiencia cardíaca y los síndromes febriles agudos pueden producir una elevación transitoria de la excreción urinaria de albúmina. Existe una variabilidad considerable en la excreción de albúmina de un día a otro, por lo que deben existir niveles elevados en al menos 2 de 3 muestras en un periodo de 3-6 meses antes de que un paciente sea diagnosticado de microalbuminuria y se inicie el tratamiento. Una vez que se diagnostica la albúmina hay varios factores que atenúan el efecto de la hiperfiltración renal: 1) el control meticuloso de la hiperglucemia, 2) el control energético de la presión arterial sistémica, 3) el control selectivo de la dilatación arteriolar mediante el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por tanto, disminuyendo la presión capilar transglomerular) y 4) la restricción proteica de la dieta (porque la ingesta alta de proteínas aumenta la tasa de perfusión renal). Un control glucémico estricto retrasará la progresión de la microalbuminuria y ralentizará la progresión de la nefropatía diabética. El tratamiento intensivo previo de la diabetes tiene un beneficio persistente durante 7-8 años y puede diferir o evitar el desarrollo de nefropatía diabética.

NEUROPATHÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética puede afectar tanto el sistema nervioso periférico como al autónomo, y puede aparecer tanto en niños como en adolescentes. La etiología de la neuropatía diabética sigue sin conocerse por completo y el impacto de la hiperglucemia sobre su desarrollo sigue siendo incierto. Estudios observacionales llevados a cabo en los años anteriores a la era del tratamiento intensivo con insulina de la DMT1 hallaban en general una incidencia de neuropatía mayor que los estudios más recientes. Sin embargo, varios estudios recientes han hallado que el desarrollo de neuropatía diabética periférica preclínica y sintomática en la infancia no se correlaciona claramente con el control glucémico ni con la duración de la enfermedad. Se ha lanzado la hipótesis de que la vía de los polioles, la glucosilación no enzimática y/o las alteraciones del metabolismo del mioinositol que afectan a uno o más tipos celulares de la composición multicelular del nervio periférico puedan tener una función iniciadora. También podrían contribuir al desarrollo de neuropatía otros factores, como los posibles efectos neurotróficos directos de la insulina, los factores de crecimiento relacionados con la insulina, el óxido nítrico y las proteínas de estrés. En pacientes diabéticos jóvenes sin síntomas neurológicos es frecuente encontrar una percepción cutánea térmica alterada tanto en las extremidades superiores como en las inferiores usando técnicas cuantitativas de la sensibilidad. El umbral doloroso termoinducido en la mano se correlaciona con la duración de la diabetes. No existe una correlación entre las puntuaciones de las técnicas cuantitativas de la sensibilidad y el control metabólico. En hasta el 10-58% de los niños con diabetes se ha detectado una alteración nerviosa motora subclínica que se manifiesta por la disminución de la velocidad de conducción nerviosa sensitiva y de la amplitud del potencial de acción sensitivo. En los adolescentes con enfermedad de larga evolución y mal control metabólico pueden existir signos precoces de neuropatía autonómica, como una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Se han probado varias estrategias terapéuticas con resultados variables. Estas modalidades de tratamiento incluyen: 1) la mejoría del control metabólico, 2) el uso de inhibidores de la aldosa reductasa para disminuir los metabolitos de la vía de los polioles, 3) la utilización de ácido α -lipóico (un antioxidante) que estimula el óxido nítrico tisular.

y sus metabolitos, 4) el uso de anticonvulsivos (p. ej., lorazepam, valproato, gabapentina, carbamazepina, pregabalina, fenitoína, tiagabina y topiramato) para el tratamiento del dolor neuropático y 5) consumo de antidepressivos (amitriptilina, imipramina e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina). Otros fármacos son los antiarrítmicos, como la lidocaína, los analgésicos tópicos y los antiinflamatorios no esteroideos.

Efectos esqueléticos de la diabetes mellitus de tipo 1

Se ha observado que el esqueleto se ve afectado negativamente por la diabetes y que el riesgo de complicaciones esqueléticas es mayor en la DMT1 que en la DMT2. La DMT1 se asocia con un mayor riesgo de fracturas que se hace evidente desde la infancia y persiste durante toda la vida. Se incluye un riesgo mucho más alto de fractura de cadera en los adultos, de 2 a 7 veces superior al de los pacientes no diabéticos, dependiendo de la población estudiada. La mayoría de los estudios han demostrado que la DMT1 se asocia a una baja densidad mineral ósea. Esto no sucede con la DMT2, donde la densidad ósea es normal o incluso superior al promedio debido a la mayor carga mecánica por la obesidad. La menor densidad ósea no parece ser suficiente para explicar el aumento del riesgo de fractura, lo que lleva a la hipótesis de que la calidad del hueso también puede verse afectada. No se conoce bien la causa de la osteopatía diabética, aunque se presume que es multifactorial. La mayoría de los estudios muestran asociación entre el mal control glucémico y problemas esqueléticos, indicando la influencia de la hiperglucemia y/o la deficiencia de insulina. La exposición crónica a la hiperglucemia puede debilitar la resistencia ósea por acumulación de productos finales de la glucación avanzada (PFGA) en los huesos. Otros factores que podrían perjudicar la salud ósea en la diabetes son la inflamación crónica, anomalías del eje factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1)-hormona del crecimiento y anomalías del metabolismo mineral óseo, como la pérdida excesiva de calcio en la orina. Actualmente, no existen pautas estándar para el cribado de la salud ósea en niños. Se recomienda la evaluación de la densidad ósea median DXA y marcadores del metabolismo mineral óseo en adultos con antecedentes de fracturas y otros factores de riesgo de osteoporosis. La educación dietética debería hacer hincapié en la importancia de cumplir con las recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D con la dieta y los suplementos.

Otras complicaciones

El **síndrome de Mauriac** es una complicación rara relacionada con la infrainsulinización crónica y caracterizado por retraso del crecimiento y hepatomegalia secundaria a la acumulación de glucógeno en el hígado. Es mucho menos frecuente desde que se dispone de las insulinas de acción más larga. Las características clínicas del síndrome de Mauriac son la cara de luna llena, el aumento del perímetro abdominal, la atrofia muscular proximal y la hepatomegalia debida a la infiltración por grasa y glucógeno. El síndrome de movilidad articular limitada se asocia frecuentemente al desarrollo precoz de complicaciones diabéticas microvasculares, como la retinopatía y la nefropatía, que pueden aparecer antes de los 18 años de edad. En los últimos 10-20 años, la prevalencia de este síndrome ha disminuido significativamente, lo cual se atribuye a la mejoría del control metabólico global de los niños y adolescentes con DMT1.

PRONÓSTICO

La DMT1 es una enfermedad grave y crónica. Se ha estimado que la esperanza media de vida de las personas con diabetes es aproximadamente 10 años menor que la de la población no diabética, aunque al mejorar los cuidados esta cifra está disminuyendo progresivamente. Aunque los niños diabéticos finalmente alcanzan una talla adulta dentro de la media normal, la pubertad puede retrasarse y la talla final puede ser menor que el potencial genético. Por estudios realizados en gemelos idénticos se deduce que, a pesar de un control aparentemente satisfactorio, el gemelo diabético presenta una pubertad retrasada y una reducción sustancial de la talla cuando la enfermedad se inicia antes de la pubertad. Estas observaciones indican que, en el pasado, los criterios convencionales para juzgar el buen control eran inadecuados y que el control apropiado de la DMT1 casi nunca se lograba con los métodos rutinarios.

El continuo desarrollo de sistemas de circuito cerrado que podrían llegar a regular el control glucémico con mínima intervención humana es otra aproximación a la resolución de estos problemas a largo plazo. En personas seleccionadas, se han mantenido patrones casi normales de glucemia y de otros índices de control metabólico como la HbA_{1c} en estudios a corto plazo. Actualmente este enfoque debe reservarse para familias que estén pendientes de las complicaciones potenciales, como el fallo mecánico del dispositivo de

infusión que puede causar hiper o hipoglucemias y las infecciones del lugar de inserción del catéter.

Los cambios del patrón de control metabólico están teniendo una influencia significativa en la reducción de la incidencia y la gravedad de determinadas complicaciones. Por ejemplo, tras 20 años de diabetes, se observó una disminución de la incidencia de nefropatía en la DMT1 en Suecia entre los niños diagnosticados entre 1971 y 1975, en comparación con aquellos diagnosticados en la década anterior. Además, en la mayoría de los pacientes con microalbuminuria en los que fue posible obtener un buen control glucémico, esta desapareció. Esta mejoría del pronóstico se relaciona directamente con el control metabólico.

TRASPLANTE Y REGENERACIÓN DE PÁNCREAS Y DE ISLOTES PANCREÁTICOS

En un intento de curar la DMT1, se han realizado trasplantes de segmentos de páncreas o de islotes aislados en adultos. Estos procedimientos requieren una alta tecnología y se asocian a riesgos de recurrencia de la enfermedad y a complicaciones por el rechazo y el tratamiento inmunosupresor. Una de las complicaciones de los inmunosupresores a largo plazo es el desarrollo de neoplasias malignas. Algunos fármacos antirrechazo, sobre todo la ciclosporina y el tacrolimus, son tóxicos para los islotes de Langerhans, pues afectan a la secreción de insulina e incluso causan diabetes. Por ello, el trasplante segmentario de páncreas normalmente solo se realiza asociado a un trasplante de riñón en pacientes con ERT debida a nefropatía diabética, en los que la pauta de inmunosupresión está indicada para el trasplante renal. Se han realizado varios miles de trasplantes de este tipo en adultos. Gracias a la experiencia acumulada y a la aparición de mejores fármacos inmunosupresores se puede lograr una supervivencia funcional del injerto pancreático de varios años, durante los cuales el paciente puede tener un control metabólico con un aporte exógeno de insulina mínimo o nulo, y revertir algunas de las complicaciones microvasculares. Sin embargo, debido a que los niños y los adolescentes con DM no suelen tener ERT por su diabetes, no se puede recomendar el trasplante pancreático como un tratamiento primario en los niños.

El **trasplante de células de islotes** ha constituido un reto debido tanto a la limitada supervivencia de las células transplantadas como al rechazo. Una estrategia de trasplante de islotes (protocolo de Edmonton) consistía en infundir islotes pancreáticos aislados en la vena porta de adultos con DMT1, junto con fármacos inmunosupresores que presentaban menos efectos secundarios que otros fármacos. Aunque la duración de la independencia de la

insulina fue inicialmente corta, la implantación del injerto y la independencia de la insulina han mejorado en la última década en más de mil pacientes en los que se ha realizado esta técnica. La implantación del injerto de islotes ha mejorado mediante el uso de una mejor inmunosupresión de inducción y mantenimiento. Aun así, en los estudios de seguimiento durante 5 años, solo en torno al 10% de los casos mantenían la independencia de la insulina, con una duración media de esta de solo aproximadamente 15 meses en todos los casos. La toxicidad de la inmunosupresión, la limitada disponibilidad del tejido viable, los problemas de financiación y las limitaciones del injerto en sí mismo siguen siendo desafíos a largo plazo.

Se están estudiando medios alternativos de generar células β a partir de la expansión de islotes, xenotrasplantes de islotes encapsulados, líneas celulares de islotes humanos y células madre. La regeneración de los islotes es una estrategia que potencialmente podría curar la DMT1 porque en realidad la masa de células β está regulada dinámicamente.

607.3 Diabetes mellitus tipo 2

David R. Weber y Nicholas Jospe

La DMT2, anteriormente conocida como diabetes mellitus no insulinodependiente o diabetes de inicio adulto, es un trastorno heterogéneo caracterizado por una resistencia periférica a la insulina y un fallo de las células β para satisfacer la demanda creciente de insulina. Los pacientes con DMT2 tienen un déficit relativo, más que absoluto, de insulina. Generalmente no tienen tendencia a la cetosis, pero la cetoacidosis es la presentación inicial en el 5-10% de los individuos afectados. Se desconoce la etiología específica, pero estos pacientes no sufren una destrucción autoinmune de células β ni ninguna de las causas conocidas de diabetes secundaria (tabla 607.14).

HISTORIA NATURAL

La DMT2 se considera una enfermedad poligénica agravada por factores ambientales, como la escasa actividad física o la excesiva ingesta calórica. La mayoría de los pacientes son obesos, aunque en ocasiones la enfermedad puede verse en individuos con un peso normal. Los asiáticos en particular parecen tener un riesgo mayor de desarrollar una DMT2 con grados más bajos de adiposidad general. Aunque tengan un porcentaje anormalmente alto de grasa corporal en la región abdominal, algunos pacientes pueden no

Tabla 607.14 Características de la presentación de las diabetes tipo 1, tipo 2 y monogénica

	DIABETES TIPO 1	DIABETES TIPO 2	DIABETES DEL ADULTO DE INICIO EN LA JUVENTUD
Edad de inicio durante la infancia y adolescencia	Cualquiera	Rara antes de la pubertad	Cualquiera
Peso corporal	Cualquiera	Rara con peso normal	Cualquiera
Síntomas (poliuria, polidipsia, pérdida de peso)	Casi universal	Dos tercios	Frecuente
Duración de los síntomas antes de la presentación	<1 mes	Con frecuencia >1 mes	Cualquiera
Cetoacidosis diabética en la presentación	Frecuente	Rara (6-11%)	..
Antecedentes familiares de diabetes antes de los 40 años	Infrecuente	Antecedentes familiares importantes de diabetes tipo 2	Antecedentes familiares casi siempre, clásicamente en 3 generaciones
Acantosis nigricans	Rara	Frecuente (86%)	..
Etnia	Cualquiera	Predominante en negros o minorías étnicas	Cualquiera
Anticuerpos asociados a diabetes (IA2, glutamato decarboxilasa, insulina)	Positivos en la mayoría	Negativos (<10%)	Negativos (<1%)
Mutación genética de HNF1A, GCK, o HNF4A	Negativa	Negativa	Casi universal
Complicaciones en la presentación	Muy raro	Frecuente	Raro

IA2, antígeno de los islotes relacionado con la tirosina fosfatasa 2.

De Viner R, White B, Christie D: Type 2 diabetes in adolescents: a severe phenotype posing major clinical challenges and public health burden, Lancet 389: 2252-2260, 2017.

alcanzar necesariamente los criterios de sobre peso u obesidad para la edad y el sexo. La obesidad, especialmente la obesidad central, se asocia con el desarrollo de resistencia a la insulina. Además, los pacientes con riesgo de desarrollar una DMT2 muestran una disminución de la secreción de insulina inducida por glucosa. La obesidad no produce el mismo grado de resistencia a la insulina en todos los individuos, e incluso aquellos que desarrollan resistencia a la insulina no tienen necesariamente una alteración de la función de las células β . Por esto, muchos individuos obesos tienen cierto grado de resistencia a la insulina, pero la compensan aumentando la secreción de insulina. Aquellos que no son capaces de compensar adecuadamente la resistencia a la insulina aumentando su secreción desarrollan una IG y una alteración de la glucosa en ayunas (normalmente, aunque no siempre, en este orden). La resistencia hepática a la insulina lleva a una excesiva producción hepática de glucosa (fallo de la insulina para suprimir la producción hepática de glucosa), mientras que la resistencia del músculo esquelético a la insulina produce una disminución de la captación de glucosa en el lugar principal de consumo de esta. Con el tiempo la hiperglucemias empeora, un fenómeno que se ha atribuido a un efecto deletéreo sobre la célula β de la hiperglucemias crónica (glucotoxicidad) o de la hiperlipidemia crónica (lipotoxicidad) y que suele acompañarse de un incremento de los triglicéridos y una disminución de la expresión de los genes de la insulina. En algún momento la elevación de la glucosa plasmática alcanza los criterios para el diagnóstico de DMT2 (v. tabla 607.2), pero la mayoría de los pacientes con DMT2 permanecen asintomáticos durante meses o años después de este momento porque la hiperglucemias es moderada y los síntomas no son tan dramáticos como la poliuria y la pérdida en la presentación de la DMT1. Incluso puede continuar la ganancia ponderal. La hiperglucemias prolongada puede acompañarse del desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares. Dos de las diferencias entre la DMT2 en niños y en adultos es la pérdida más rápida de la función de las células β y la secreción de insulina, y el desarrollo más rápido de complicaciones diabéticas. Con el tiempo la función de las células β puede disminuir hasta tal punto que el paciente adquiera un déficit absoluto de insulina y se vuelve dependiente de la insulina exógena. En la DMT2, el déficit de insulina pocas veces es absoluto, por lo que los pacientes no suelen necesitar insulina para sobrevivir. No obstante, en el momento del diagnóstico, la mejor forma de mejorar el control glucémico es con insulina exógena. Aunque en los pacientes con DMT2 la CAD es poco frecuente, puede producirse y normalmente se asocia al estrés generado por otra enfermedad, como una infección grave. La CAD tiende a ser más frecuente en

los pacientes de origen afroamericano que en otros grupos étnicos. Aunque en la DMT2 no se produce una destrucción autoinmune de las células β pancreáticas, los marcadores autoinmunes de la DMT1 (anticuerpo frente a la ácido glutámico descarboxilasa, ICA512 y el autoanticuerpo asociado a la insulina) pueden ser positivos hasta en una tercera parte de los casos de adolescentes con DMT2. La presencia de estos marcadores autoinmunes en niños y adolescentes no descarta la DMT2. Al mismo tiempo, debido al incremento general de la obesidad, la presencia de esta no excluye el diagnóstico de DMT1. Aunque la mayoría de los casos nuevos de niños y adolescentes con diagnóstico reciente se puede diagnosticar con seguridad como DMT1 o DMT2, unos pocos presentan características de ambos tipos y son difíciles de clasificar.

EPIDEMIOLOGÍA

El estudio Search for Diabetes in Youth (SEARCH) encontró que la prevalencia de DMT2 en el grupo de 10-19 años en Estados Unidos era de 0,24/1.000 en 2009. La incidencia de DMT2 en niños ha aumentado drásticamente en los últimos años, pasando de 9 casos por 100.000 niños en 2002 a 12,5 casos por 100.000 en 2011. Algunos grupos étnicos parecen tener un riesgo mayor: por ejemplo, los nativos americanos, los hispanoamericanos y los afroamericanos (en este orden) tienen tasas de incidencia mayores que los norteamericanos de raza blanca (fig. 607.8). Aunque la mayoría de los niños que presentan una diabetes continúa teniendo DMT1, el porcentaje de niños que se presenta con una DMT2 está creciendo y en algunos centros supone hasta el 50% de los niños recientemente diagnosticados.

La prevalencia en el resto del mundo varía ampliamente y no se dispone de datos precisos en muchos países, pero está claro que está aumentando en todo el mundo. En general los asiáticos parecen desarrollar la DMT2 con niveles de índice de masa corporal más bajos que los europeos. Unido a la baja incidencia que presentan de DMT1, esto significa que la DMT2 supone un porcentaje mucho mayor de los niños diabéticos en muchos países asiáticos.

La epidemia de DMT2 en niños y adolescentes es paralela a la aparición de la epidemia de obesidad. Aunque la obesidad se asocia por sí misma a resistencia a la insulina, la diabetes no se desarrolla hasta que existe cierto grado de fallo en la secreción de insulina. Por eso, cuando se mide, la secreción de insulina en respuesta a la glucosa u otros estímulos es siempre más baja en las personas con DMT2 que en los controles sanos de igual edad, sexo, peso y concentración de glucosa equivalente.

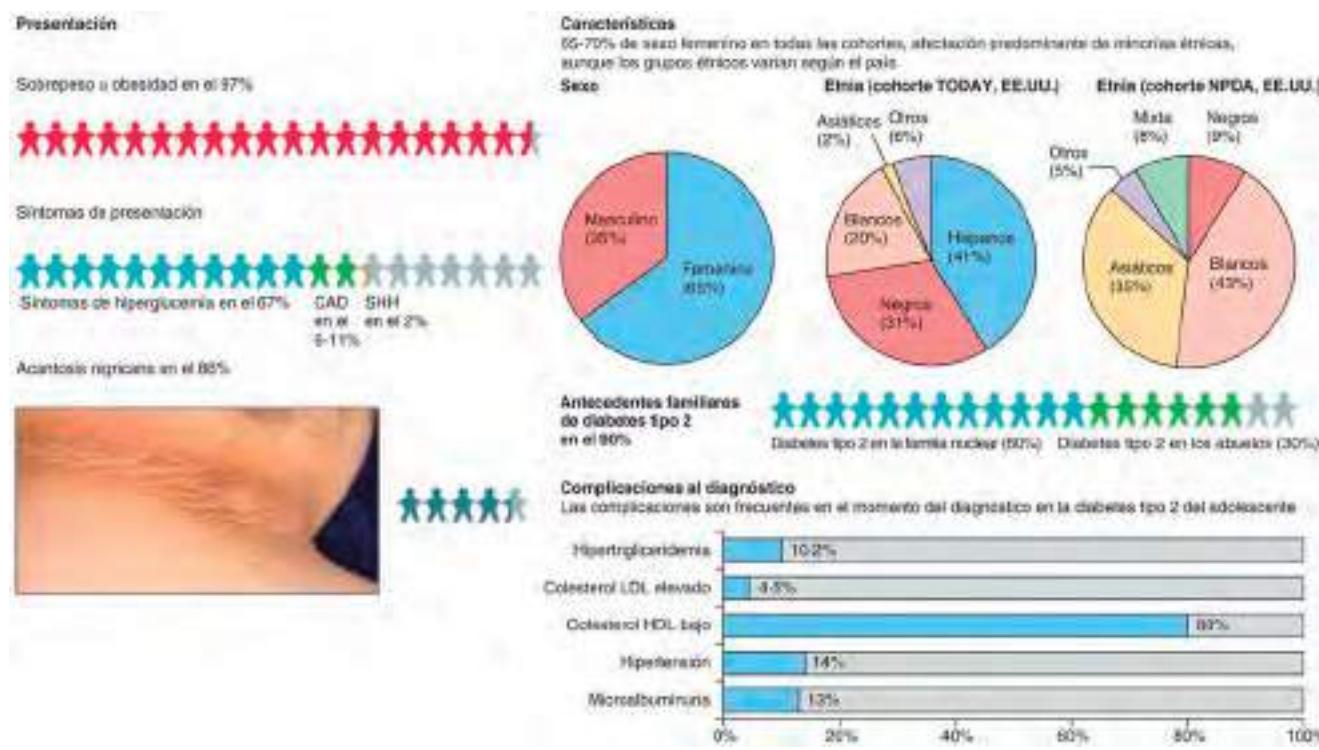


Fig. 607.8 Características de la diabetes tipo 2 del adolescente al diagnóstico. CAD, cetoacidosis diabética; SHH, síndrome hiperosmolar hiperglucémico. (De Viner R, White B, Christie D: Type 2 diabetes in adolescents: a severe phenotype posing major clinical challenges and public health burden. Lancet 389:2252-2260, 2017.)

GENÉTICA

La DMT2 tiene un fuerte componente genético; las tasas de concordancia entre gemelos idénticos se sitúan entre el 40% y el 80%, aunque no siguen un patrón mendeliano simple. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que la gemelaridad por sí misma incrementa el riesgo de DMT2 (debido al crecimiento intrauterino retardado) y esto puede distorsionar la estimación del riesgo genético. Los gemelos monocigóticos presentan una concordancia a lo largo de la vida para DMT2 de alrededor del 70%, lo que indica que los factores ambientales compartidos (incluidos el ambiente prenatal) pueden participar de forma importante en el desarrollo de DMT2; los gemelos dicigóticos presentan una concordancia a lo largo de la vida de alrededor del 20-30%. La base genética de la DMT2 es compleja y no está completamente definida: no se ha identificado un único defecto predominante, como sucede con la asociación del HLA con la DMT1. Los estudios de asociación del genoma completo han identificado algunos polimorfismos genéticos que se asocian con un riesgo aumentado de DMT2 en la mayoría de las poblaciones estudiadas; los que se han identificado de forma más consistente son las variantes del gen *TCF7L2* (factor de transcripción 7 similar a 2), que puede tener un papel en la función de la célula β . Otros alelos de riesgo identificados incluyen variantes de *PPARG* y *KCNJ11-ABCC8*, así como muchos otros. Pero hasta la fecha, en conjunto todas estas variantes identificadas explican solo una pequeña proporción (probablemente menos del 20%) del riesgo poblacional de diabetes y hasta ahora en muchos casos no está claro cuál es el mecanismo por el que estos polimorfismos confieren un riesgo de DMT2. Se espera que proporcionen pistas sobre la elusiva fisiopatología de la enfermedad y nuevas dianas terapéuticas.

EPIGENÉTICA Y PROGRAMACIÓN FETAL

El bajo peso al nacimiento y el crecimiento intrauterino retardado se asocian con un riesgo incrementado de DMT2. Parece que este riesgo es mayor en los niños de bajo peso al nacimiento que ganan peso rápidamente en los primeros años de vida. Estos hallazgos han llevado a formular la hipótesis del *fenotipo ahorrador*, que establece que la escasa nutrición fetal de alguna manera programa a estos niños para maximizar el almacenamiento de nutrientes y les hace más propensos a una futura ganancia de peso y al desarrollo de diabetes. Las modificaciones epigenéticas pueden participar en este proceso, dado que son muy pocos los genes conocidos de la DMT2 asociados con bajo peso al nacer, pero los mecanismos moleculares concretos implicados todavía no están determinados. Independientemente de cuál sea el mecanismo exacto, los perfiles de metilación alterados y/o la disregulación transcripcional o las modificaciones de las histonas, así como el ambiente prenatal y durante la primera infancia desempeñan un papel importante en la patogénesis de la DMT2 y pueden hacerlo a través de modificaciones epigenéticas del ADN (además de por otros factores).

FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES Y RELACIONADOS CON EL ESTILO DE VIDA

La obesidad es el factor del estilo de vida más importante asociado con el desarrollo de DMT2. Esta, a su vez, se asocia con la ingesta de alimentos de alta energía, inactividad física, tiempo delante del televisor y nivel socioeconómico bajo (en los países desarrollados). El tabaquismo materno también incrementa el riesgo de diabetes y de obesidad en la descendencia. Curiosamente, se ha demostrado que la exposición a contaminantes del suelo y el aire contribuye a la resistencia a la insulina. La naturaleza lipofílica de estos contaminantes orgánicos y su consiguiente acumulación en el tejido adiposo podrían favorecer la obesidad y la resistencia a la insulina. Además, la deprivación de sueño y el estrés psicosocial se asocian con un riesgo aumentado de obesidad infantil e IG en adultos, posiblemente por una sobreactivación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Muchos antipsicóticos (especialmente los atípicos, como la olanzapina y la quetiapina) y antidepresivos (tanto los tricíclicos como los nuevos antidepresivos, como la fluoxetina y la paroxetina) inducen una ganancia de peso. Además del riesgo que confieren por el aumento de la obesidad, algunos de estos medicamentos pueden desempeñar un papel directo provocando resistencia a la insulina, disfunción de la célula β , resistencia a la leptina y activación de vías inflamatorias. Para complicar más la situación, hay pruebas de que la esquizofrenia y la depresión por sí mismas incrementan el riesgo de DMT2 y de síndrome metabólico, independientemente del riesgo conferido por el tratamiento farmacológico. Como resultado, tanto la obesidad como la DMT2 son más prevalentes en esta población. Además, con el aumento del uso de antipsicóticos y antidepresivos en la población pediátrica, es probable que esta asociación se vuelva más estrecha.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En Estados Unidos, la DMT2 en niños se diagnostica con más probabilidad en jóvenes nativos americanos, hispanoamericanos y afroamericanos, siendo la incidencia más alta descrita en los jóvenes indios pima. Aunque se han descrito casos tan jóvenes como con 4 años, la mayoría se diagnostica en la adolescencia y la incidencia aumenta con la edad. Prácticamente en todos los casos existen antecedentes familiares de DMT2. Estos pacientes son típicamente obesos y se presentan con síntomas leves de poliuria y polidipsia, o están asintomáticos y la DMT2 se detecta en pruebas de cribado. Hasta el 10% de los casos se presenta con una CAD. La exploración física muestra con frecuencia la presencia de acantosis nigricans, habitualmente en el cuello y otras áreas de flexión. Puede haber otros hallazgos, como estrías y aumento de la relación cintura-cadera. Las pruebas de laboratorio revelan unos niveles elevados de HbA_{1c} . En los pacientes con DMT2 es frecuente encontrar al diagnóstico una hiperlipidemia caracterizada por elevación de los triglicéridos y los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Por esto, en todos los casos nuevos de DMT2 está indicado un cribado lipídico. Además, actualmente en el momento del diagnóstico se recomienda medir la presión arterial, determinar un cociente de albúmina/creatinina en orina aleatoria y realizar un exploración de fondo de ojo. Como la hiperglucemia se desarrolla lentamente y los pacientes pueden estar asintomáticos durante meses o años antes de desarrollar la DMT2, se recomienda realizar un cribado de DMT2 en los niños de alto riesgo (tabla 607.15). La American Diabetes Association recomienda que a todos los jóvenes con sobrepeso y al menos otros dos factores de riesgo se les realicen pruebas para detectar la DMT2 a los 10 años o al inicio de la pubertad y posteriormente cada 2 años. Los factores de riesgo incluyen la historia familiar de DMT2 en familiares de primer o segundo grado, los antecedentes de diabetes gestacional en la madre, pertenecer a ciertos grupos étnicos (p. ej., nativos americanos, afroamericanos, hispanos o habitantes de las islas de Asia/Pacífico) o tener signos de resistencia a la insulina (p. ej., acantosis nigricans, hipertensión, dislipemia o síndrome de ovario poliquístico). La recomendación actual es utilizar la glucosa en ayunas como método de cribado, pero algunas autoridades recomiendan usar la HbA_{1c} como herramienta de cribado. En los casos dudosos o asintomáticos el diagnóstico puede confirmarse con una prueba estándar de tolerancia oral a la glucosa, pero esto no es necesario si existen síntomas típicos o la glucosa plasmática en ayunas o HbA_{1c} está claramente elevada en dos muestras separadas en el tiempo.

TRATAMIENTO

La DMT2 es un síndrome progresivo que provoca gradualmente un déficit completo de insulina a lo largo de la vida del paciente. La aproximación sistemática al tratamiento de la DMT2 debe realizarse de acuerdo con la historia natural de la enfermedad, lo que incluye añadir insulina cuando los hipoglucemiantes orales fracasan. Con todo, la modificación del estilo de vida (dieta y ejercicio) es una parte esencial del régimen de tratamiento y normalmente es necesario consultar con un dietista, ya que el ensayo clínico pediátrico más grande hasta la fecha, el estudio Treatment Options for Type 2

Tabla 607.15 | Pruebas para la diabetes tipo 2 en niños

- Criterios*
 - Sobrepeso (índice de masa corporal >85 percentil para la edad y el sexo, peso para la talla >85 percentil, o peso >120% del ideal para la talla)
 - Más
 - Cualquier de los 2 siguientes factores de riesgo:
 - Antecedentes familiares de diabetes tipo 2 en un familiar de 1.^º o 2.^º grado
 - Raza/etnia (nativo americano, afroamericano, hispano, asiático/islas del Pacífico)
 - Signos de resistencia a la insulina o de trastornos asociados a resistencia a la insulina (acantosis nigricans, hipertensión, dislipidemia, síndrome de ovario poliquístico)
 - Edad al comienzo: 10 años o al comienzo de la pubertad si esta es más temprana
 - Frecuencia: cada 2 años
 - Prueba: preferentemente glucosa plasmática en ayunas

*El juicio clínico solo debe emplearse para evaluar la diabetes en pacientes de alto riesgo que no cumplen estos criterios.

De Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association, *Diabetes Care* 23:386, 2000. Reproducida con autorización.

Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) mostró que la monoterapia con fármacos orales no logró un control duradero de la glucosa en casi la mitad de las personas con DMT2.

No existe una dieta o un régimen de ejercicio que haya mostrado de manera concluyente ser superior a otro, pero los profesionales recomiendan una dieta baja en calorías y grasas y 30-60 minutos de actividad física al menos 5 días a la semana. El objetivo final es mantener un IMC por debajo del 85% para la edad y el sexo, con especial atención a la reducción o el mantenimiento del peso según la edad del sujeto. El tiempo de televisión debe limitarse a 1-2 horas al día. Los niños con DMT2 con frecuencia provienen de un ambiente doméstico con escasa comprensión de los hábitos de alimentación saludables. Algunos comportamientos que se observan con frecuencia son la omisión de comidas, los tentempiés copiosos y un exceso de televisión, videojuegos y uso del ordenador. Los adolescentes se acostumbran a una ingesta no basada en el apetito (p. ej., ingesta emocional, ingesta asociada a la televisión, aburrimiento) y a las dietas cílicas (dietas «yo-yo»). El tratamiento de estos casos con frecuencia es un reto y puede no tener éxito, a no ser que toda la familia asuma la necesidad de cambiar su estilo de vida poco saludable.

Se recomienda, a menos que sea necesaria la insulina desde el principio, que se introduzcan agentes hipoglucemiantes en el momento del diagnóstico (**tablas 607.16 y 607.17**). Los pacientes que se presentan con una CAD o una HbA_{1c} muy elevada (>9%) requieren tratamiento con insulina, usando los mismos protocolos que en la DMT1. Una vez que los niveles de glucosa están bajo control, la mayoría de los casos pueden ser tratados con agentes hipoglucemiantes orales e intervenciones sobre el estilo de vida, pero algunos pacientes continúan necesitando tratamiento con insulina. La atención continuada debe incluir control periódico del peso, el IMC, la dieta y la actividad física, el control de la glucosa en sangre y el control de la HbA_{1c} a intervalos de 3 meses. La frecuencia de las determinaciones de glucosa domiciliarias puede variar desde 3 a 4 veces al día en quienes reciben múltiples inyecciones diarias de insulina, hasta dos veces al día en los que siguen una pauta estable de insulina de acción prolongada o metformina.

El fármaco oral más habitual y el único aprobado por la FDA para el tratamiento de la DMT2 en niños y adolescentes es la metformina. Antes de iniciar el tratamiento con metformina se debe evaluar la función renal ya que la alteración de la función renal se ha asociado con acidosis láctica potencialmente mortal. La disfunción hepática significativa también es una

Tabla 607.16 Resumen de medicaciones

MEDICACIONES	CLASE	MECANISMO DE ACCIÓN	VÍA	EDAD APROBADA POR LA FDA
Pramlintida	Análogo de amilina	Aumenta la saciedad, enlentece el vaciamiento gástrico y suprime la secreción posprandial de glucagón, dando lugar a oscilaciones menores de la glucemia posprandial	Inyección subcutánea	>18 años
Metformina	Biguanida	Mejora la sensibilidad hepática a la insulina. Aumenta GLP-1 y PYY	Oral	10-18 años
Colesevelam*	Secuestrante de ácidos biliares	Aumenta la secreción de GLP-1 y puede aumentar la sensibilidad periférica a la insulina	Oral	>10 años [†]
Alogliptina* Linagliptina* Saxagliptina* Sitagliptina*	Inhibidores de DPP-4	Inhiben la degradación de GLP-1 y GIP por la DPP-4	Oral	>18 años
Albiglutida Dulaglutida Exenatida* Liraglutida*	Agonistas del péptido similar al glucagón	Aumentan la liberación de GLP-1, que estimula la liberación de insulina	Inyección subcutánea	>18 años
Afrezza	Insulina de acción rápida	Absorción pulmonar de insulina regular humana a la circulación sistémica	Inhalada	>18 años
Degludec*	Insulina de acción prolongada	La adición de ácido hexadecanoico a la lisina permite la formación de multihexámeros para la liberación lenta de la insulina	Inyección subcutánea	En espera de autorización como nuevo fármaco por la FDA
Detemir	Insulina de acción prolongada	La adición de un ácido graso a la lisina facilita la unión de la insulina a la albúmina dando lugar a liberación lenta de la insulina	Inyección subcutánea	≥6 años
Glargina u300	Insulina de acción prolongada	La sustitución de glicina y la adición de dos argininas en el extremo carboxiterminal provocan cristalización a pH fisiológico dando lugar a la liberación lenta de la insulina	Inyección subcutánea	>18 años para la forma u1505 (300 unidades/ml) >5 años para la forma u0505 (100 unidades/ml)
Peglispro*	Insulina de acción prolongada	Intercambio de la lisina y la prolina del extremo carboxiterminal con adición de PEG da lugar a una insulina de liberación lenta	Inyección subcutánea	En espera de autorización como nuevo fármaco por la FDA ≥3 años para la forma lispro no pegilada
Nateglinida Repaglinida	Meglitinidas	Produce una rápida secreción de insulina al actuar sobre el canal de potasio sensible a ATP de las células beta pancreáticas	Oral	>18 años
Canagliflozina Dapagliflozina Empagliflozina*	Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa-2	Favorecen la excreción renal de glucosa a nivel del túbulo proximal provocando diuresis osmótica	Oral	>18 años

*Ensayos clínicos pediátricos en marcha.

[†]Hipolipemiante solo, www.accessdata.fda.gov.

ATP, adenosina trifosfato; GIP, péptido insulinotrópico dependiente de glucosa; PEG, polietilenglicol; PYY, péptido YY.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

De Meehan C, Silverstein J: Treatment options for type 2 diabetes in youth remain limited. *J Pediatr* 170:20-27, 2016.

Tabla 607.17 | Opciones terapéuticas hipoglucemiantes existentes y futuras por órganos o sistemas

TRATAMIENTOS HIPOGLUCEMIANTES			
DEFECTO FISIOPATOLOGICO	Existentes	Futuros (ensayos clínicos en fase 1-3)	
Célula β pancreática	Pérdida de masa y función celular; alteración de la secreción de insulina	Sulfonilureas; meglitinidas	Imeglimina
Célula α pancreática	Secrección de glucagón desregulada; aumento de la concentración de glucagón	Agonistas del receptor GLP-1	Antagonistas del receptor de glucagón
Incretinas	Respuesta de incretinas disminuida	Agonistas del receptor de GLP-1; inhibidores de DPP-IV	Agonistas orales del receptor GLP-1; inhibidores de DPP-IV de administración semanal
Inflamación	Desregulación inmune	Agonistas del receptor de GLP-1; inhibidores de DPP-IV	Moduladores inmunes; fármacos antiinflamatorios
Hígado	Aumento de liberación hepática de glucosa	Metformina; pioglitazona	Antagonistas del receptor de glucagón
Músculo	Captación periférica de glucosa reducida; resistencia a la insulina	Metformina; pioglitazona	Moduladores selectivos de PPAR
Tejido adiposo	Captación periférica de glucosa reducida; resistencia a la insulina	Metformina; pioglitazona	Moduladores selectivos de PPAR; análogos de FGF21; agonistas del receptor de ácidos grasos
Riñón	Aumento de reabsorción de glucosa causado por aumento de receptores de SGLT-2	Inhibidores de SGLT-2	Inhibidores combinados de SGLT-1/2
Cerebro	Aumento del apetito; falta de saciedad	Agonista del receptor de GLP-1	Agonistas dobles o triples de GLP-1-glucagón-péptido inhibidor gástrico
Estómago o intestino	Aumento de la velocidad de absorción de glucosa	Agonistas del receptor de GLP-1; inhibidores de DPP-IV; inhibidores de alfa-glucosidasa; pramlintida	Inhibidores de SGLT-1
Colon (microbioma)	Microbiota intestinal anormal	Metformina; agonistas del receptor de GLP-1; inhibidores de DPP-IV	Probióticos

FGF21, factor de crecimiento de fibroblastos 21; GIP, péptido inhibidor gástrico; GLP-1, péptido similar al glucagón-1; inhibidores de DPP-IV, inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV; PPAR, receptor del inductor activado de la proliferación de peroxisomas; inhibidores de SGLT-1/SGLT-2, inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa-1/cotransportador de sodio y glucosa-2.

De Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ: Type 2 diabetes. Lancet 389:2239-2250, 2017, Table 1.

contraindicación para el uso de la metformina, aunque las elevaciones leves de las enzimas hepáticas pueden no ser una contraindicación absoluta. La dosis habitual de inicio es 500 mg una vez al día, con la cena para minimizar los posibles efectos secundarios. Esta dosis puede aumentarse hasta una dosis máxima de 2.000 mg al día. Son habituales los síntomas abdominales al inicio del tratamiento, pero en la mayoría de los casos se resuelven con el tiempo.

En adultos se utilizan de rutina otros agentes, como las tiazolidinedionas, las sulfonilureas, la acarbosa, la pramlintida, los miméticos de la incretina, y los inhibidores de la proteína transportadora de sodio-glucosa, pero en pediatría no se utilizan tan frecuentemente. Las sulfonilureas se utilizan ampliamente en adultos, pero la experiencia en pediatría es limitada. Mientras que el número de clases de fármacos hipoglucemiantes casi se ha triplicado en los últimos años, estos nuevos fármacos no se han estudiado aún en niños, por lo que no se han autorizado. Además, su efecto hipoglucemante es relativamente débil. Las sulfonilureas producen liberación de insulina cerrando el canal de potasio (K_{ATP}) de las células β . Se utilizan ocasionalmente cuando la monoterapia con metformina no tiene éxito o está contraindicada por alguna razón (el uso en algunas formas de diabetes neonatal se expone en la sección de diabetes neonatal). Las tiazolidinedionas no están aprobadas para su uso en pediatría. La pramlintida es un análogo del IAPP (polipéptido amiloide de los islotes), que es un péptido que es cosecretado junto con la insulina por las células β y actúa retrasando el vaciamiento gástrico, suprimiendo el glucagón y posiblemente también la ingesta de alimentos. Todavía no está aprobado para su uso en pediatría. Las incretinas con péptidos intestinales como el GLP-1, el GLP-2 y el GIP (péptido insulíntrópico dependiente de glucosa, antes conocido como proteína inhibidora gástrica) que se secretan en respuesta a las comidas y actúan potenciando la secreción y la acción de la insulina, suprimen la producción de glucagón y retrasan el vaciamiento gástrico (entre otras acciones). Los análogos de GLP-1 (p. ej., la exenatida) y los agentes que prolongan la acción del GLP-1 endógeno (p. ej., la sitagliptina) están disponibles para su uso en adultos, pero todavía no están aprobados en niños; pueden asociarse a

efectos secundarios como el daño hepático y la pancreatitis. Los inhibidores de la proteína transportadora de sodio y glucosa (SGLT-2) son una nueva clase de fármacos hipoglucemiantes. Actúan bloqueando la reabsorción de glucosa en el túbulos proximal renal, aunque su efecto está, por supuesto, limitado por la cantidad de glucosa que llegue al túbulos. En el momento de escribir este artículo, el uso de estos fármacos en niños se está estudiando, por lo que su uso podría ser autorizado pronto. Por último, las técnicas de cirugía bariátrica, como la derivación gástrica o las bandas gástricas, aún no se recomiendan en los jóvenes con DMT2; la experiencia es limitada pero creciente, de modo que pronto se dispondrá de resultados a largo plazo. Algunas guías clínicas indican que la cirugía bariátrica podría estar indicada bajo ciertas condiciones, en adolescentes mayores con un IMC $>40 \text{ kg/m}^2$.

COMPLICACIONES

En el estudio SEARCH de diabetes en jóvenes, el 92% de los pacientes con DMT2 tenía dos o más elementos del síndrome metabólico (hipertensión, hipertrigliceridemia, disminución de las lipoproteínas de alta densidad, aumento del perímetro de cintura), incluyendo un 70% con hipertensión. Además, la incidencia de microalbuminuria y de retinopatía diabética parece ser más alta en la DMT2 que en la DMT1. En el estudio SEARCH, la incidencia de microalbuminuria entre los pacientes que tenían DMT2 de menos de 5 años de evolución era del 7-22%, mientras que la retinopatía estaba presente en el 18,3%. Por ello, en todos los adolescentes con DMT2 se debe realizar un cribado de hipertensión y alteraciones lipídicas. El cribado de microalbuminuria y retinopatía puede estar indicado incluso antes que en la DMT1. Las recomendaciones para el tratamiento son las mismas que en los niños con DMT1. Las apneas nocturnas y la enfermedad hepática grasa se diagnostican cada vez con más frecuencia y puede ser necesario remitir al paciente al especialista apropiado. Las complicaciones asociadas con todas las formas de diabetes y las recomendaciones de cribado se exponen en la tabla 607.13; en la tabla 607.18 se enumeran algunos trastornos adicionales que se asocian con la DMT2.

Tabla 607.18 | Monitorización de las complicaciones y comorbilidades

TRASTORNO	PRUEBA DE CRIBADO	COMENTARIOS
Hipertensión	Presión arterial	
Esteatosis hepática	Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, posiblemente ecografía hepática	
Síndrome del ovario poliquístico	Antecedentes menstruales, valoración de un exceso de andrógenos con testosterona libre/total, deshidroepiandrosterona sulfato	
Microalbuminuria	Concentración urinaria de albúmina y relación albúmina/creatinina	
Dislipemia	Perfil lipídico basal (colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad y a lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos)	Análisis en el momento del diagnóstico y cada 2 años
Apnea del sueño	Polisomnografía; estudio del sueño que evalúa la saturación nocturna de oxígeno, el flujo aéreo, la frecuencia cardiaca, la electromiografía y los movimientos oculares	

De Liu L, Hironaka K, Pihoker C: Type 2 diabetes in youth, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 34:249-280, 2004.

PREVENCIÓN

Las dificultades para lograr un buen control glucémico y evitar las complicaciones de la diabetes hacen que la prevención sea una estrategia necesaria. Esto es especialmente cierto en la DMT2, que está muy relacionada con factores de riesgo modificables (obesidad y estilo de vida sedentario). El Diabetes Prevention Program (Programa de Prevención de Diabetes) fue diseñado para prevenir o retrasar el desarrollo de la DMT2 en personas adultas con alto riesgo de desarrollarla debido a que presentan IG. El Diabetes Prevention Program demostró que la intervención intensiva sobre el estilo de vida o farmacológica en las personas con IG prevenía o retrasaba el inicio de la DMT2. Los resultados fueron sorprendentes. La intervención sobre el estilo de vida disminuyó la incidencia de diabetes en un 58%; la metformina redujo la incidencia en un 31% comparada con placebo. Los efectos fueron similares en varones y mujeres en todos los grupos raciales y étnicos. Se cree que las intervenciones sobre el estilo de vida tendrían efectos beneficiosos similares en los adolescentes obesos con IG. Las pruebas de cribado están indicadas en todos los pacientes en riesgo (tabla 607.13).

607.4 Otros tipos específicos de diabetes

David R. Weber y Nicholas Jospé

La mayoría de los casos de diabetes en niños y adultos pertenece a alguna de las amplias categorías de diabetes tipo 1 o 2, pero entre el 1 y 10% de los casos se debe a trastornos de un único gen. Estos trastornos incluyen defectos hereditarios de la función de la célula β y de la acción de la insulina, así como formas infrecuentes de diabetes mitocondrial.

DEFECTOS GENÉTICOS DE LA FUNCIÓN DE LA CÉLULA β

Diabetes mellitus neonatal transitoria

La diabetes neonatal es transitoria en aproximadamente el 50% de los casos, pero después de un período de transición de tolerancia normal a la glucosa, el 50-60% de estos pacientes desarrolla una diabetes permanente (a una media de edad de 14 años). Existen también descripciones de pacientes con DMT1 clásica que anteriormente habían tenido una diabetes neonatal transitoria. Todavía no se ha determinado si la asociación entre la diabetes neonatal transitoria y la DMT1 clásica más adelante en la vida es por azar o tiene una relación de causalidad (fig. 607.9).

El síndrome de **DM transitoria** en el recién nacido tiene su inicio en la 1.^a semana de vida y persiste durante varias semanas o meses antes de su resolución espontánea. Su duración media es 12 semanas. Se presenta con más frecuencia en lactantes pequeños para la edad gestacional y se caracteriza por hiperglucemia y glucosuria significativas, que producen una deshidratación grave y, a veces, acidosis metabólica, pero solo con mínima o ninguna cetonemia o cetonuria. También pueden existir hallazgos como una hernia umbilical o una lengua de gran tamaño. Las respuestas de la insulina a la glucosa o a la tolbutamida son bajas o ausentes; las concentraciones plasmáticas basales de insulina son normales. Después de la recuperación espontánea, las respuestas de la insulina a los mismos estímulos son rápidas y normales, lo cual implica un retraso funcional de la maduración de las células β con resolución espontánea. Se ha descrito la presentación del síndrome en hermanos consecutivos. Alrededor del 70% de los casos se debe a alteraciones de un gen con impronta genética del cromosoma 6q24, que producen una sobreexpresión de los genes paternos expresados como gen 1

similar al gen del adenoma pleomórfico (*PLAGL1/ZAC*) y el gen asociado a una mola hidatiforme e impresio (*HYMA1*). La mayoría del resto de casos se debe a mutaciones en los canales K_{ATP} . Las mutaciones de los canales K_{ATP} producen también muchos casos de diabetes neonatal permanente, pero prácticamente no hay solapamiento entre las mutaciones que producen la DM neonatal transitoria y aquellas que producen la DM neonatal permanente. Este síndrome de DMNT debe distinguirse de la hiperglucemia grave que puede producirse en la deshidratación hipertónica; esta habitualmente se produce en lactantes fuera del período neonatal y responde rápidamente a la rehidratación con requerimientos mínimos o nulos de insulina.

La administración de insulina es obligatoria durante la fase activa de la DM en el recién nacido. Inicialmente es necesario rehidratar y administrar insulina i.v.; una vez estabilizado clínicamente el paciente se puede pasar a insulina subcutánea. Se han empleado con éxito diversas pautas con insulina de acción intermedia o prolongada administradas 1-2 veces al día o de forma continua con una bomba de insulina. La dosis inicial habitual es de 1-2 unidades/kg/día, que se ajusta en función de las cifras de glucemia. Debe intentarse reducir gradualmente la dosis de insulina tan pronto como se manifieste la hipoglucemía recurrente o tras los 2 meses de edad. Está disponible una prueba genética para las anomalías de 6q24, así como para los defectos de los canales de potasio, que debe realizarse en todos los pacientes y se recomienda asesoramiento genético sobre el riesgo de recurrencia.

Diabetes mellitus neonatal permanente

Aproximadamente el 50% de los casos de DM permanente en el período neonatal está causado por mutaciones en los genes *KCNJ11* (canal rectificador de entrada de potasio, subfamilia J, miembro 11) y *ABCC8* (casete fijadora de adenosina trifosfato, subfamilia C, miembro 8; v. figs. 607.9 y 607.10). Estos genes codifican las subunidades Kir6.2 y SUR1 del canal de potasio sensible a adenosina trifosfato, que está implicado en un paso esencial de la secreción de insulina por la célula β . Algunos casos se producen por una agenesia pancreática debida a mutaciones homocigotas del gen *IFI-1* (mientras que las mutaciones heterocigotas producen la MODY4), mutaciones homocigotas del gen de la glucocinasa (mientras que las mutaciones heterocigotas producen la MODY2) y mutaciones del gen de la insulina. Casi todos estos niños son pequeños al nacimiento debido al papel de la insulina como factor de crecimiento intrauterino. Se han descrito ejemplos de gemelos y familias con más de un lactante afectado. Los niños con DM neonatal permanente pueden estar inicialmente euglucémicos y típicamente debutan entre el nacimiento y los 6 meses de vida (la edad promedio de presentación es 5 semanas). Existe un espectro de gravedad y hasta el 20% presenta características neurológicas. Los pacientes más gravemente afectados tienen el **síndrome DEND** (retraso del desarrollo, epilepsia y diabetes neonatal). Las formas menos graves de DEND se etiquetan como DEND intermedio o i-DEND.

Las mutaciones activadoras en el gen *KCNJ11* (que codifica la subunidad Kir6.2 del canal de potasio sensible a adenosina trifosfato) se asocian tanto con la DM neonatal transitoria como con la DM neonatal permanente, con mutaciones particulares que se asocian con cada uno de los fenotipos. Más del 90% de estos pacientes responden a las sulfonilureas (a dosis más altas que las empleadas en la DMT2), pero los pacientes con enfermedad neurológica grave pueden responder peor. Se pensaba que las mutaciones del gen *ABCC8* (que codifica la subunidad SUR1 de este canal de potasio) tenían menores probabilidades de responder a las sulfonilureas (porque es la subunidad a la que se unen las sulfonilureas), pero se ha descrito que algunas de estas mutaciones responden y los pacientes han sido cambiados con éxito de insulina a tratamiento oral. Se dispone de varios protocolos para cambiar a los pacientes de insulina a glibenclamida y estos suelen estabilizarse con

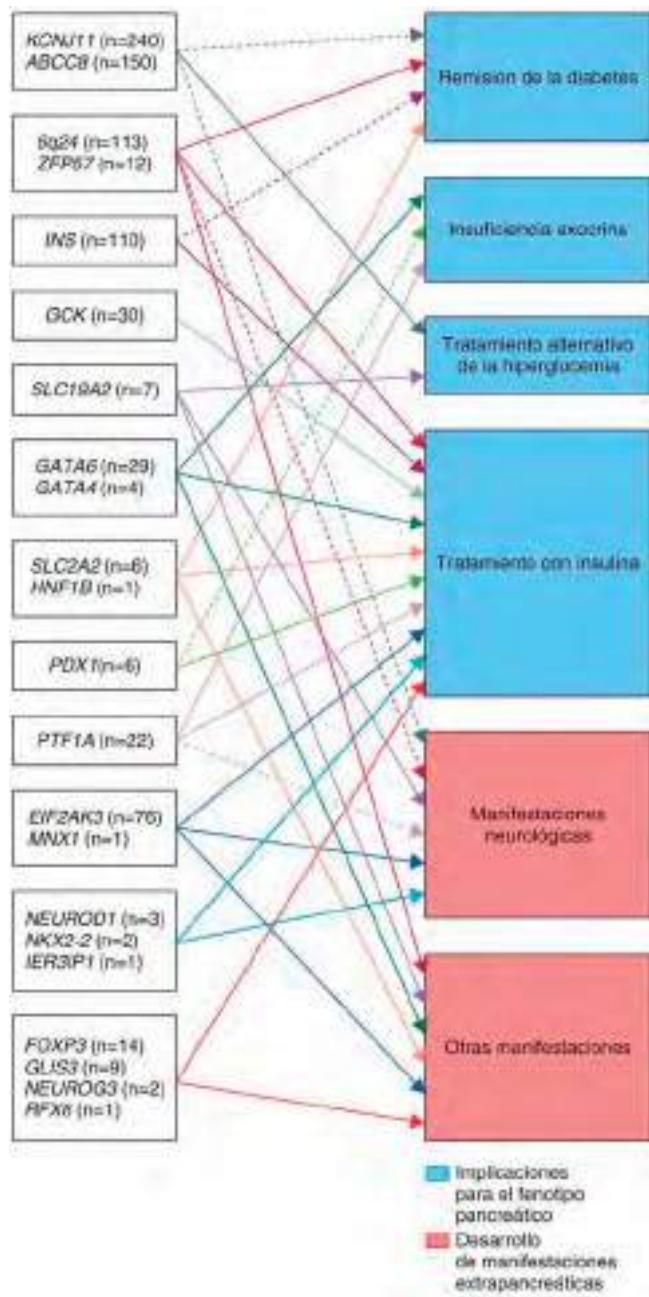


Fig. 607.9 El diagnóstico genético condiciona el tratamiento clínico. Representación esquemática de las causas genéticas de diabetes neonatal e implicaciones de diagnóstico genético. *n* indica el número de pacientes identificados con mutaciones de cada uno de los genes en la cohorte de 1020 pacientes con diabetes neonatal. Las flechas sólidas indican las implicaciones de la mayoría de las mutaciones de los genes. Las líneas discontinuas indican las implicaciones de ciertas mutaciones específicas. (De De Franco E, Flanagan SE, Houghton JAL, et al: *The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study*. Lancet 386:957-963, 2015, Fig. 3.)

dosis de 0,4-1 mg/kg/día. Como aproximadamente el 50% de los neonatos diabéticos tiene mutaciones en los canales de potasio y podría ser cambiado a un tratamiento con sulfonilureas, con una mejoría sustancial en el control glucémico y la calidad de vida, actualmente en *todos los pacientes con una diabetes diagnosticada antes de los 6 meses de edad (y quizás incluso en aquellos diagnosticados antes de los 12 meses)* se deben realizar pruebas genéticas para buscar estas mutaciones.

Diabetes del adulto de inicio en la juventud

Varias formas de diabetes se asocian con defectos monogénicos de la función de la célula β . Antes de que estos defectos genéticos fueran descubiertos, este

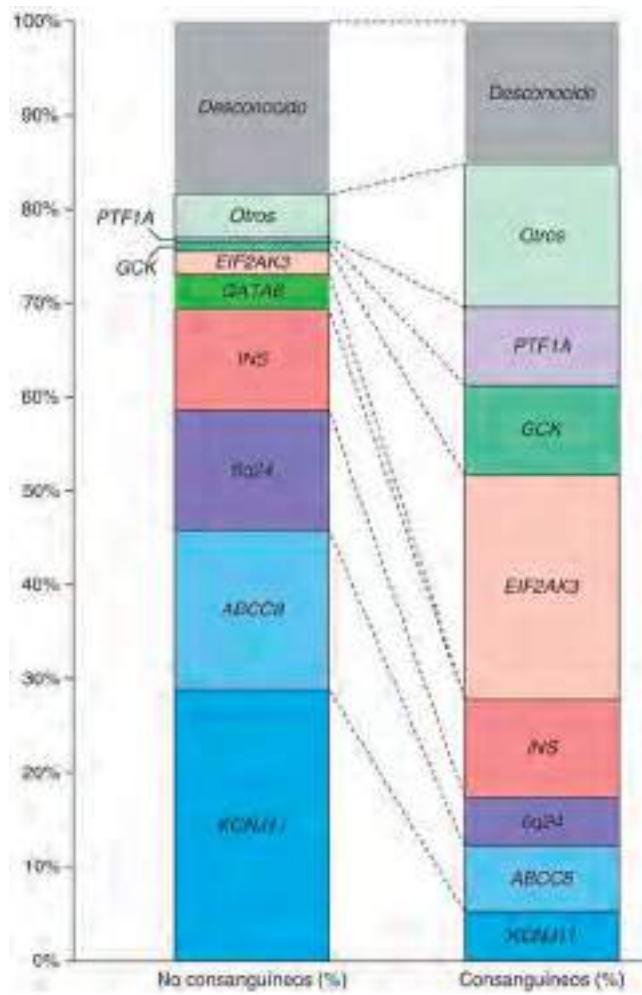


Fig. 607.10 Diferentes causas genéticas de diabetes neonatal en pacientes nacidos de padres no consanguíneos y consanguíneos. Comparación entre causas genéticas de diabetes neonatal en grupos no consanguíneos (*n* = 790) y consanguíneos (*n* = 230). La consanguinidad se define como padres primos segundos o más próximos, o por la presencia de 1,56% o más de homocigosidad total. Los genes mutados en menos del 2,5% de los pacientes en ambas cohortes se han agrupado en la otra categoría. (De De Franco E, Flanagan SE, Houghton JAL, et al: *The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study*. Lancet 386:957-963, 2015, Fig. 2.)

tipo de pacientes se diagnosticaba clínicamente y se denominaba MODY. Este subtipo de DM está formado por un grupo de entidades clínicas heterogéneas que se caracterizan por el inicio antes de los 25 años, la herencia autosómica dominante y un defecto primario de la secreción de insulina. Los criterios estrictos para diagnosticar la MODY incluyen diabetes en al menos tres generaciones con transmisión autosómica dominante y el diagnóstico antes de los 25 años de edad en al menos uno de los individuos afectados. Se han encontrado mutaciones en al menos 11 genes diferentes, responsables de los defectos monogénicos de la secreción de la insulina heredados de manera dominante, para los cuales se utiliza el término MODY. La American Diabetes Association agrupa estos trastornos en una categoría más amplia de defectos genéticos de la función de la célula β . Once de estos defectos cumplen típicamente los criterios clínicos para el diagnóstico de MODY y se enumeran en la tabla 607.19. Solo tres de ellos (MODY2, MODY3 y MODY5) suponen el 90% de los casos en esta categoría en las poblaciones europeas, pero la distribución puede ser diferente en otros grupos étnicos. Excepto la MODY2 (que se debe a mutaciones en el gen de la enzima glucocinasa), todas las demás formas se deben a defectos genéticos en distintos factores de transcripción (v. tabla 607.19).

MODY2

Es la segunda forma más frecuente de MODY y supone aproximadamente el 15-30% de todos los pacientes con diagnóstico de MODY. La glucocinasa desempeña un papel esencial en la sensibilidad de la célula β a la glucosa y

Tabla 607.19 Resumen de los tipos de MODY y características clínicas especiales

GEN MUTADO	FUNCIÓN	CARACTERÍSTICAS ESPECIALES
MODY1	HNF4 α	Factor de transcripción Disminución de los niveles de triglicéridos, apolipoproteínas AI y CIII (5-10% de MODY), hipoglucemia neonatal, muy sensible a sulfonilureas
MODY2	Glucocinasa (GCK)	Enzima Hiperglucemia de inicio precoz, pero leve y no progresiva, frecuente (30-70% MODY)
MODY3	HNF1 α	Factor de transcripción Disminución de la absorción renal de glucosa, con la consiguiente glucosuria; frecuente (30-70% de los casos de MODY); muy sensible a sulfonilureas
MODY4	IPF-1	Necesario para el desarrollo pancreático La mutación homocigótica provoca agenesia pancreática
MODY5	HNF1 β	Factor de transcripción Malformaciones renales; asociada a anomalías uterinas, hipospadias, laxitud articular y dificultades del aprendizaje, atrofia pancreática, insuficiencia pancreática exocrina; 5-10% de MODY
MODY6	NEUROD1	Factor de diferenciación en el desarrollo de los islotes pancreáticos Extremadamente infrecuente
MODY7	KFL11	Factor de transcripción de dedos de zinc Diabetes mellitus tipo 2 de inicio precoz
MODY8	CEL	Lipasa dependiente de sales biliares Hiperglucemia; déficit de elastasa fecal; atrofia pancreática exocrina
MODY9	PAX4	Factor de transcripción
MODY10	INS	Gen de insulina Generalmente asociada a diabetes neonatal
MODY11	BLK	Tirosina cinasa de linfocitos B DMT1 de inicio precoz sin autoanticuerpos

MODY, diabetes del adulto de inicio en la juventud.

De Nakhla M, Polychronakos C: Monogenic and other unusual causes of diabetes mellitus, *Pediatr Clin North Am* 52:1637-1650, 2005.

las mutaciones heterocigotas de este gen producen una disminución leve de la respuesta de la célula β pancreática a la glucosa. Los homocigotos con las mismas mutaciones son completamente incapaces de secretar insulina en respuesta a la glucosa y desarrollan una forma de diabetes neonatal permanente. Los pacientes con mutaciones heterocigotas tienen un umbral más alto para la liberación de insulina, pero son capaces de secretar insulina adecuadamente cuando la glucosa plasmática se eleva por encima de 7 mmol/l (125 mg/dl). Esto produce una forma relativamente leve de diabetes (la HbA_{1c} suele ser inferior al 7%) con hiperglucemia leve en ayunas e IG en la mayoría de los pacientes. La MODY2 puede ser erróneamente diagnosticada como DMT1 en niños, como diabetes gestacional en embarazadas o como DMT2 bien controlada si lo hacen durante la vida adulta (tabla 607.14). Es importante realizar un diagnóstico preciso porque la mayoría de los casos no son progresivos y, excepto la diabetes gestacional, no precisan tratamiento. Cuando lo necesitan, normalmente pueden ser tratados con dosis bajas de insulina exógena. El tratamiento con agentes orales (sulfonilureas y fármacos relacionados) puede tener éxito y puede ser mejor aceptado por muchos pacientes.

MODY3

Los pacientes afectados con mutaciones en el factor de transcripción factor nuclear del hepatocito 1 α muestran alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono que varían desde la IG hasta una diabetes grave, con frecuencia progresando desde una forma leve a una grave a lo largo del tiempo. Son propensos a desarrollar complicaciones vasculares. Este es el subtipo más habitual de MODY y supone el 50-65% de todos los casos. Estos pacientes son muy sensibles a la acción de las sulfonilureas y normalmente pueden ser tratados con dosis relativamente bajas de estos agentes orales, al menos en las etapas iniciales de la enfermedad. En niños, esta forma de MODY se clasifica a veces erróneamente como DMT1 y se trata con insulina. La evaluación de los marcadores autoinmunes descarta la DMT1; actualmente está disponible una prueba genética para esta forma de MODY, que está indicada en pacientes con una diabetes relativamente leve y una historia familiar sugestiva de una herencia autosómica dominante. El diagnóstico preciso puede evitar tratamientos innecesarios con insulina y facilitar un asesoramiento genético específico.

Formas de diabetes monogénica menos comunes

El factor nuclear del hepatocito 4 alfa (MODY1), el factor promotor de la insulina (IPF)-1, también conocido como PDX-1 (MODY4), el factor nuclear del hepatocito 1 beta/TCF2 (MODY5) y NeuroD1 (MODY6) son factores de transcripción implicados en el desarrollo y la función de la

célula β , y sus mutaciones producen varias formas infrecuentes de MODY. Además de la diabetes pueden tener hallazgos específicos no relacionados con la hiperglucemia; por ejemplo, la MODY1 se asocia con niveles bajos de triglicéridos y lipoproteínas, y la MODY5 con quistes renales y disfunción renal. En relación con el tratamiento, la MODY1 y la MODY4 pueden responder a las sulfonilureas orales, pero la MODY5 no responde a los fármacos orales y precisa tratamiento con insulina. Los defectos de NeuroD1 son extremadamente infrecuentes y no se conoce mucho de su historia natural.

Los defectos primarios y secundarios en el transportador de glucosa tipo 2, que es un transportador de glucosa independiente de la insulina, pueden también asociarse a la diabetes. La diabetes puede ser también una manifestación de un polimorfismo en el gen de la glucógeno sintasa. Esta enzima tiene una importancia crucial en el almacenamiento de la glucosa en el músculo en forma de glucógeno. Los pacientes con este defecto presentan una elevada resistencia a la insulina e hipertensión, así como muchos antecedentes familiares de diabetes. Otra forma de DMID, asociada a veces con mutaciones mitocondriales, es el **síndrome de Wolfram**. El síndrome de Wolfram 1 se caracteriza por diabetes insípida, DM, atrofia óptica y sordera, de ahí el acrónimo inglés **DIDMOAD**. Algunos pacientes con diabetes parecen sufrir una insulinohipersecreción grave, mientras que otros tienen una secreción significativa de insulina, a juzgar por el péptido C. La prevalencia global es de 1/770.000 nacidos vivos. La secuencia de aparición de los estigmas es la siguiente: DMID no autoinmune en la primera década de vida, diabetes insípida central e hipoacusia neurosensorial en entre dos terceras partes y tres cuartas partes de los pacientes en la 2.^a década, alteraciones de la vía urinaria en aproximadamente la mitad de los pacientes en la 3.^a década y complicaciones neurológicas, como la ataxia cerebelosa y las mioclones, en entre la mitad y dos terceras partes de los pacientes en la 4.^a década de la vida. Otras características incluyen la atrofia gonadal primaria en la mayoría de los varones y una evolución neurodegenerativa progresiva con muerte neurorrespiratoria a una edad promedio de 30 años. Algunos (pero no todos) casos se deben a mutaciones en el gen *WFS-1* (wolframina) en el cromosoma 4p. El síndrome de Wolfram 2 presenta atrofia óptica de inicio precoz, DM, sordera y menor esperanza de vida, pero sin diabetes insípida; el gen asociado es *CISD2*. Otras formas de síndrome de Wolfram pueden deberse a mutaciones del ADN mitocondrial.

Defectos genéticos mitocondriales

Las mutaciones puntuales en el ADN mitocondrial se asocian a veces con **DM e hipoacusia de herencia materna**. La mutación más frecuente del ADN mitocondrial en estos casos es la mutación puntual m.3243A > G en el gen del ARN de transferencia de la leucina. Esta mutación es idéntica a la del síndrome

MELAS (miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a ictus), pero este síndrome no se asocia con diabetes; varía la expresión fenotípica del mismo defecto. En la mayoría de estos casos la diabetes se presenta de forma insidiosa, pero aproximadamente el 20% de los pacientes tiene una presentación aguda que se asemeja a la DMT1. La edad promedio de diagnóstico de la diabetes es 37 años, pero se han descrito casos tan jóvenes como 11 años; no todos los afectados presentan sordera. Se ha estimado que esta mutación está presente en el 1,5% de los japoneses diabéticos, una prevalencia que sería mayor que la de otros grupos étnicos. Se debe evitar el uso de metformina en estos pacientes por el riesgo teórico de acidosis láctica grave por la disfunción mitocondrial. Algunos niños con mutaciones del ADN mitocondrial que afectan a complejo I y/o al complejo IV también pueden desarrollar diabetes.

Alteraciones del gen de la insulina

También se pueden producir diabetes de grado variable por mutaciones del gen de la insulina que alteran la efectividad de la insulina en el receptor. Los defectos del gen de la insulina son extremadamente raros y pueden estar asociados con diabetes relativamente leve o incluso una tolerancia normal a la glucosa. También se puede desarrollar una diabetes en pacientes con un procesamiento defectuoso de la proinsulina a insulina (un defecto autosómico dominante). Estos defectos son característicos por la elevada concentración de insulina determinada por radioinmunoanálisis, mientras que la MODY y los defectos del transportador de glucosa 2 se caracterizan por un déficit relativo o absoluto de secreción de insulina para las concentraciones existentes de glucosa.

DEFECTOS GENÉTICOS DE LA ACCIÓN DE LA INSULINA

Varias mutaciones genéticas en el receptor de la insulina pueden afectar a la acción de la insulina sobre su receptor o a la señalización posreceptor, produciendo una resistencia a la insulina. La forma más leve del síndrome con mutaciones del receptor de la insulina se conocía anteriormente como **resistencia a la insulina tipo A**. Este trastorno se asocia con hirsutismo,

hiperandrogenismo y ovarios quísticos en las mujeres, sin obesidad. Puede haber acantosis nigricans y la esperanza de vida no está significativamente afectada. Se ven formas más graves de resistencia a la insulina en dos mutaciones del gen del receptor de la insulina que producen los síndromes pediátricos del **síndrome de Donohue** (previamente llamado leprechaunismo) y el **síndrome de Rabson-Mendenhall**.

Síndrome de Donohue

Es un síndrome que se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino, hipoglucemia en ayunas e hiperglucemia posprandial asociadas con una resistencia intensa a la insulina, existe hiperinsulinemia grave en comparación con los lactantes de la misma edad durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa. Se han descrito varios defectos en el receptor de la insulina, lo que demuestra la relevancia de la insulina y de su receptor en el crecimiento fetal y posiblemente en la morfogénesis. Muchos de estos pacientes mueren en el primer año de vida. Algunos posibles tratamientos son la insulina a dosis altas, la metformina y la infusión continua de IGF-1 con una bomba de insulina.

Síndrome de Rabson-Mendenhall

Esta entidad se define por manifestaciones clínicas que parecen ser intermedias entre la acantosis nigricans con resistencia a la insulina tipo A y el síndrome de Donohue. Las características incluyen resistencia extrema a la insulina, acantosis nigricans, alteraciones de los dientes y de las uñas e hiperplasia pineal. No está claro si este síndrome es completamente distinto del síndrome de Donohue; sin embargo, comparativamente, los pacientes con Rabson-Mendenhall tienden a vivir significativamente más. El IGF-1 y la leptina son tratamientos con beneficios discretos.

Diabetes lipoatrófica

Varias formas de lipodistrofia se asocian con resistencia a la insulina y diabetes ([tabla 607.20](#)). La **lipoatrofia familiar parcial**, o **lipodistrofia**, se asocia con mutaciones en el gen *LMNA*, que codifica las proteínas localizadas en la envoltura nuclear lámina A y C. La **lipoatrofia generalizada grave**

Tabla 607.20 Características clínicas y bioquímicas de las lipodistrofias hereditarias

SUBTIPO	LIPODISTROFIA CONGÉNITA GENERALIZADA		LIPODISTROFIA FAMILIAR PARCIAL	
	BSCL1	BSCL2	FPLD2	FPLD3
Gen defectuoso	AGPAT2	BSCL2	LMNA	PPARG
Inicio clínico	Poco después del nacimiento	Poco después del nacimiento	Pubertad	Generalmente en la pubertad, pero puede manifestarse en niños más pequeños
Distribución de la grasa	Ausencia generalizada	Ausencia generalizada	Pérdida de grasa en extremidades y glúteos; generalmente exceso de grasa facial y nucal; pérdida frecuente de grasa del tronco	Pérdida de grasa en extremidades y glúteos; conservación de grasa facial y del tronco
Características cutáneas	Acantosis nigricans y acrocordones; en mujeres es frecuente el hirsutismo	Acantosis nigricans y acrocordones; en mujeres es frecuente el hirsutismo	Acantosis nigricans y acrocordones; en mujeres es frecuente el hirsutismo	Acantosis nigricans y acrocordones; en mujeres es frecuente el hirsutismo
Musculoesquelético	Frecuentes características acromegaloides	Frecuentes características acromegaloides	Frecuente hipertrofia muscular; algunos tienen características de solapamiento con la distrofia muscular	Nada específico
Esteatosis hepática no alcohólica	Grave	Grave	Sí	Sí
Dislipemia	Grave asociada a pancreatitis	Grave asociada a pancreatitis	Sí, puede ser grave	Sí, puede ser grave
Resistencia a la insulina	Grave y de inicio precoz	Grave y de inicio precoz	Grave	Grave; de inicio precoz en algunos
Inicio de la diabetes	<20 años	<20 años	Variable; generalmente más tardía en varones que en mujeres	Variable; generalmente más tardía en varones que en mujeres
Hipertensión	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Otros		Possible discapacidad intelectual leve		

De Semple RK, Savage DB, Halsall DJ, O'Rahilly S: Syndromes of severe insulin resistance and/or lipodystrophy. En Weiss RE, Refetoff S, editors: *Genetic diagnosis of endocrine disorders*, Philadelphia, 2010, Elsevier, Table 4.2.

congénita se asocia con mutaciones en los genes de la seipina y AGPAT2, pero los mecanismos por los cuales estas mutaciones producen resistencia a la insulina y diabetes son desconocidos.

Síndrome de la persona rígida

Es un trastorno autoinmune del sistema nervioso central extremadamente raro que se caracteriza por una rigidez progresiva y espasmos dolorosos de los músculos axiales y títulos muy altos de anticuerpos frente a la ácido glutámico descarboxilasa 65. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes también desarrolla una DMT1.

Lupus eritematoso sistémico

Raramente, los pacientes con lupus eritematoso sistémico pueden desarrollar autoanticuerpos frente al receptor de la insulina, lo cual causa resistencia a la insulina y diabetes.

DIABETES ASOCIADA A LA FIBROSIS QUÍSTICA

Véase el capítulo 432.

A medida que los pacientes con fibrosis quística (FQ) sobreviven más tiempo, un número creciente de ellos está siendo diagnosticado de **diabetes asociada con la fibrosis quística (DAFQ)**. Las mujeres parecen tener de alguna manera un riesgo mayor de DAFQ que los hombres, y la prevalencia aumenta con la edad hasta los 40 años (después de esta edad hay una caída de la prevalencia, presumiblemente porque solo los pacientes con FQ más sanos sobreviven más allá de esta edad). Existe una asociación con la insuficiencia pancreática y puede haber un riesgo mayor en pacientes con mutaciones de clase I y II del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística. Un estudio grande multicéntrico en Estados Unidos describió una prevalencia (en todas las edades) del 17% en las mujeres y del 12% en los varones. Los estudios transversales indican que la prevalencia de IG puede ser significativamente más alta y hasta el 65% de los niños con FQ tiene disminuida la primera fase de secreción de la insulina, incluso cuando tiene una tolerancia normal a la glucosa. En Dinamarca, el cribado con pruebas de tolerancia oral a la glucosa en toda la población con FQ demostró la ausencia de diabetes en los pacientes menores de 10 años, diabetes en el 12% de los pacientes de 10-19 años y diabetes en el 48% de los adultos de 20 años o más. En un centro del Medio Oeste de EE.UU. donde se realiza un cribado anual con pruebas de tolerancia oral a la glucosa, aproximadamente solo la mitad de los niños y una cuarta parte de los adultos tenían una tolerancia normal a la glucosa.

Los pacientes con DAFQ tienen características tanto de la DMT1 como de la DMT2. En el páncreas, el tejido exocrino se sustituye por fibrosis y grasa y se destruyen muchos de los islotes pancreáticos. Los islotes que quedan muestran un número disminuido de células β , α y secretoras de polipéptido pancreático. En los pacientes con FQ, la secreción de las hormonas de los islotes insulina, glucagón y polipéptido pancreático está alterada en respuesta a varios secretagogos. Este daño pancreático produce un déficit de insulina lentamente progresivo, cuya manifestación más precoz es una alteración de la primera fase de la respuesta de la insulina. A medida que el paciente se hace mayor, esta respuesta se vuelve progresivamente más tardía y menos robusta de lo normal. Al mismo tiempo, debido a la inflamación crónica y al uso intermitente de esteroides estos pacientes desarrollan una resistencia a la insulina. El déficit de insulina y la resistencia a la insulina llevan a una IG de inicio muy gradual que posteriormente se convierte en diabetes. En algunos casos, la diabetes puede aparecer y desaparecer con las exacerbaciones de la enfermedad y el uso de corticoides. La presentación clínica es similar a la de la DMT2 por el hecho de que el inicio de la enfermedad es insidioso y es infrecuente la existencia de cetoacidosis. Los títulos de anticuerpos contra los islotes son negativos. Se desarrollan complicaciones microvasculares, pero pueden hacerlo a un ritmo más lento que en la DMT1 y la DMT2 típicas. Las complicaciones macrovasculares no parecen ser una preocupación en la DAFQ, quizás debido a la menor esperanza de vida de estos pacientes. Varios factores propios de la FQ influyen tanto en el inicio como en la evolución de la diabetes. Por ejemplo: 1) las infecciones frecuentes se asocian con aparición y desaparición de la resistencia a la insulina, 2) los requerimientos de energía están aumentados debido a las infecciones y a la enfermedad pulmonar, 3) la malabsorción es frecuente a pesar de los suplementos de enzimas, 4) la absorción de nutrientes se altera por un tiempo de tránsito intestinal anormal, 5) con frecuencia existe enfermedad hepática, 6) la anorexia y las náuseas son frecuentes, 7) existe una amplia variación en la ingesta diaria en función del estado agudo de salud del paciente y 8) la secreción de insulina y glucagón está alterada (a diferencia de la diabetes autoinmune, en la que solo se ve afectada la secreción de insulina).

La intolerancia a la glucosa y la DAFQ se asocian con escasa ganancia ponderal y existen pruebas de que el tratamiento con insulina mejora la ganancia de

peso y enlentece el ritmo de deterioro pulmonar. Debido a estas observaciones, las directrices de CF Foundation/American Diabetes Association/Pediatric Endocrine Society recomiendan el cribado de diabetes rutinario en los niños con FQ desde los 10 años. A pesar del debate acerca de cuál es el método ideal para realizar el cribado, la recomendación actual es la prueba de tolerancia a la glucosa de 2 horas, aunque es posible que sea suficiente con tomar simplemente una muestra posprandial a las 2 horas. Cuando se desarrolla la hiperglucemia, las alteraciones metabólicas acompañantes suelen ser leves y dosis relativamente bajas de insulina suelen ser suficientes para un tratamiento adecuado. Inicialmente puede ser necesario comenzar con insulina basal, pero después hay que utilizar un tratamiento basal-bolo similar al empleado en la DMT1. Las restricciones dietéticas son mínimas ya que existen unas necesidades energéticas aumentadas y normalmente es deseable la ganancia de peso. La cetoacidosis es muy infrecuente, pero puede producirse con el deterioro progresivo de la función de las células de los islotes. La intolerancia a la glucosa no es necesariamente una indicación de tratamiento, pero los pacientes que tienen un crecimiento y una ganancia ponderal escasos pueden beneficiarse de añadir insulina basal incluso si no cumplen los criterios para el diagnóstico de diabetes.

ENDOCRINOPATÍAS

Las endocrinopatías enumeradas en la **tabla 607.1** pocas veces causan diabetes en la infancia. Pueden acelerar las manifestaciones de diabetes en los pacientes con defectos heredados o adquiridos de la secreción o la acción de la insulina.

FÁRMACOS

El tratamiento con altas dosis de esteroides orales o parenterales suele provocar una resistencia a la insulina significativa que produce intolerancia a la glucosa y diabetes franca. Los fármacos inmunosupresores ciclosporina y tacrolimus son tóxicos para las células β y producen DMID en una proporción significativa de los pacientes tratados con ellos. Su toxicidad para las células β pancreáticas fue uno de los factores que limitó su utilidad para detener la destrucción autoinmune de las células β . La estreptozotocina y el raticida Vacor también son tóxicos para las células β y producen diabetes.

No existen consensos en relación con el tratamiento de la **diabetes inducida por corticoides**. Muchos pacientes con altas dosis de corticoides presentan glucemias elevadas durante el día, pero al llegar la noche y por la mañana temprano se transforman en normoglucémicos. En general una hiperglucemia significativa en un entorno hospitalario se trata con insulinas de corta duración según necesidades. Se puede añadir insulina basal cuando la hiperglucemia en ayunas sea llamativa. A nivel ambulatorio, el tratamiento puede ser más complicado, pero cuando se requiere, se utilizan protocolos similares a los basal-bolo que se aplican en la DMT1.

SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS CON DIABETES MELLITUS

Se han descrito varios síndromes genéticos infrecuentes asociados con DMID o intolerancia a los hidratos de carbono (v. **tabla 607.1**). Estos síndromes representan un amplio espectro de enfermedades que varían entre el envejecimiento celular prematuro, como en los **síndromes de Werner y Cockayne** (v. cap. 109), hasta la obesidad excesiva asociada con hiperinsulinismo, resistencia a la acción de la insulina e intolerancia a los hidratos de carbono, como en el **síndrome de Prader-Willi** (v. caps. 97 y 98). Algunos de estos síndromes se caracterizan por alteraciones primarias en el receptor de la insulina o por anticuerpos frente al receptor de la insulina sin que exista ninguna alteración de la secreción de la insulina. Aunque son infrecuentes, estos síndromes proporcionan modelos únicos para entender las múltiples causas de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono por defectos en la secreción de insulina o en su acción, a nivel del receptor celular o a nivel posreceptor.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS A LA DMT1

Síndrome IPEX

El síndrome IPEX (**disfunción inmune, poliendocrinopatía y enteropatía ligadas al cromosoma X**) es un síndrome genético que causa una enfermedad autoinmune. En la mayoría de los pacientes con IPEX, las mutaciones en el gen FOXP3 (*forkhead box P3*), un marcador específico de las células T reguladoras naturales y adaptativas producen una desregulación inmune y una autoinmunidad desenfrenada. La diabetes autoinmune se desarrolla en >90% de los casos, normalmente en las primeras semanas de vida y se acompaña de enteropatía, fallo de crecimiento y otros trastornos autoinmunes.

Síndromes poliendocrinos autoinmunes

El **síndrome poliendocrino autoinmune tipo 1 (SPA-1)** es un síndrome de endocrinopatía múltiple relacionado con una mutación del gen AIRE.

En general se manifiesta en la infancia con candidiasis mucocutánea recurrente, seguida a veces de hipocalcemia (hipoparatiroidismo autoinmune), insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison), DMT1, hipotiroidismo (Hashimoto), enfermedad celíaca y otras afecciones autoinmunes. Mucho más frecuente es el SPA-2, denominación que se aplica a la presencia de enfermedad de Addison más otra enfermedad autoinmune. Otras definiciones consideran que la simple presencia de dos enfermedades autoinmunes cualquiera establece el diagnóstico de SPA-2. En cualquier caso, está claro que cualquier paciente con una enfermedad autoinmune tiene un mayor riesgo de desarrollar DMT1 (y cualquier paciente con DMT1 presenta un mayor riesgo de otras enfermedades autoinmunes), por lo que deben ser informados sobre los signos/síntomas de la aparición de diabetes. En la [tabla 607.13](#) se recogen las pruebas de cribado recomendadas para buscar otras enfermedades autoinmunes en pacientes con DMT1.

En los niños, la **tiroïditis linfocitaria crónica (tiroïditis de Hashimoto)** se asocia con frecuencia a la DMT1 (v. cap. 582). Hasta un 20% de los pacientes con diabetes insulinodependiente tiene anticuerpos antitiroideos plasmáticos; la prevalencia es 2-20 veces mayor que la observada en las poblaciones control. Sin embargo, solo una pequeña proporción de estos pacientes adquiere un hipotiroidismo clínico; el intervalo entre el diagnóstico de diabetes y la enfermedad tiroidea es de unos 5 años de media. La **enfermedad celíaca**, que se debe a una hipersensibilidad al gluten de la dieta, es otra enfermedad autoinmunitaria que se presenta con una frecuencia significativa en los niños con DMT1 (v. cap. 364.2). Se estima que

aproximadamente el 7-15% de los niños con DMT1 desarrolla enfermedad celíaca en los primeros 6 años tras el diagnóstico y la incidencia de enfermedad celíaca es significativamente mayor en los niños menores de 4 años y en las niñas. Los niños pequeños con DMT1 y enfermedad celíaca generalmente se presentan con síntomas gastrointestinales (dolor cólico abdominal, diarrea y reflujo gastroesofágico), retraso del crecimiento debido a una ganancia de peso subóptima, hipoglucemias inexplicadas por malabsorción de nutrientes y, con menor frecuencia, malabsorción de vitamina D; en algunos casos la enfermedad puede ser asintomática.

Cuando coexisten una diabetes y una enfermedad tiroidea se debe considerar la posibilidad de que exista una insuficiencia suprarrenal autoinmune. Esta puede manifestarse por una disminución de los requerimientos de insulina, aumento de pigmentación cutánea y de la mucosa bucal, anisia de sal, debilidad, astenia e hipotensión postural, o incluso por una crisis suprarrenal franca. Este síndrome es raro en la primera década de la vida, pero puede aparecer en la segunda década o más tarde.

Los anticuerpos circulantes contra las células parietales gástricas y contra el factor intrínseco son 2-3 veces más frecuentes en los pacientes con DMT1 que en los individuos control. La presencia de anticuerpos contra las células parietales gástricas se correlaciona con la gastritis atrófica y los anticuerpos contra el factor intrínseco se asocian con la malabsorción de la vitamina B₁₂. No obstante, la anemia megaloblástica en los niños con DMT1 es infrecuente.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 608

Evaluación neurológica

Nina F. Schor

HISTORIA CLÍNICA

Una historia detallada es la piedra angular de una evaluación neurológica. Aunque los progenitores son los informadores principales, la mayoría de los niños mayores de 3-4 años pueden contribuir a su historia y se les debería preguntar. La historia debe comenzar por el motivo de consulta y su significado en el contexto de un desarrollo neurológico normal (v. caps. 20-26). El último paso es fundamental, porque puede ser normal que un niño de 13 meses no pueda caminar, mientras que uno de 4 años que no puede caminar pudiera tener una afección neurológica grave.

A continuación, la historia de la enfermedad actual debe ofrecer una descripción cronológica de los síntomas del paciente, prestando atención a la localización, la calidad, la intensidad, la duración, otras manifestaciones asociadas y factores que los alivian o los exacerbán. Es fundamental realizar una anamnesis por aparatos, ya que las anomalías del sistema nervioso central (SNC) pueden manifestarse con síntomas inespecíficos, sin focalidad, que pueden ser erróneamente atribuidos a otros órganos y sistemas (p. ej., vómitos, estreñimiento, incontinencia urinaria). Una historia detallada puede sugerir que un cuadro de vómitos se debe a un aumento de la presión intracranal (PIC) y no a una gastroenteritis, o que un estreñimiento y una incontinencia urinaria se deben a un tumor medular y no a una retención fecal por un trastorno de conducta. Además, una enfermedad sistémica puede causar manifestaciones del SNC, como hace el lupus eritematoso (crisis comiciales, psicosis, desmielinización) o enfermedades mitocondriales (trastorno del desarrollo, ictus, hipotonía).

Después de haber valorado el motivo de consulta y la historia de la enfermedad actual se debe obtener una historia completa del nacimiento, sobre todo si se sospecha un trastorno congénito o perinatal. La historia del nacimiento debe comenzar con una revisión del embarazo, incluyendo preguntas específicas sobre complicaciones comunes, como la hipertensión inducida por el embarazo, la preeclampsia, la diabetes gestacional, el sangrado vaginal, las infecciones y los traumatismos. Es importante cuantificar el consumo de cigarrillos, alcohol o fármacos/drogas (prescritas, herbolario, ilícitas). Preguntar acerca de los movimientos fetales podría proporcionarnos pistas para establecer un diagnóstico, porque la disminución o ausencia de movimientos fetales se puede asociar a anomalías cromosómicas y del SNC o a trastornos neuromusculares. Finalmente, se debe reseñar cualquier resultado anormal de una ecografía o de una amniocentesis.

La historia obstétrica de la madre debe recoger la edad gestacional en el momento del nacimiento y el tipo de parto (vaginal espontáneo, asistido mediante ventosa o fórceps, cesárea) y deberá incluir comentarios sobre la presencia o ausencia de sufrimiento fetal. Si el parto fue mediante cesárea, es importante recoger la indicación de la cirugía.

El peso, la talla y el perímetro craneal al nacer nos proporcionan una información útil sobre la duración de determinado problema, así como conocimientos sobre el ambiente uterino. Los progenitores suelen proporcionar una historia fiable de la evolución posnatal de sus hijos; sin embargo, si el niño precisó reanimación profunda o tuvo un ingreso hospitalario con complicaciones, a menudo es útil obtener los informes del alta hospitalaria. El médico debe preguntar sobre el estado general del niño, la alimentación, el patrón de sueño y el nivel de actividad y las características del llanto. Si tuvo ictericia, es importante determinar el nivel que alcanzó y cómo fue tratada. Las características de disfunción neurológica en el recién nacido a término incluyen la incapacidad de respiración espontánea, una succión débil o descoordinada, la necesidad de emplear un tiempo excesivo para comer o la necesidad de alimentación por sonda. Una vez más, es importante tener en cuenta el contexto del desarrollo, porque todas estas situaciones serían esperables en lactantes prematuros, sobre todo en los de muy bajo peso al nacer. Una doble comprobación del cribado neonatal

puede proporcionar una pista de manifestaciones neurológicas anormal en un lactante.

Una parte importante de la historia neurológica es la **evaluación del neurodesarrollo** (v. caps. 20-26 y 28). Es necesario valorar cuidadosamente las habilidades de un niño a nivel social, cognitivo, desarrollo del lenguaje, habilidades de motricidad fina y gruesa para diferenciar entre un desarrollo normal, un retraso del desarrollo de forma aislada o un retraso global del desarrollo (es decir, en dos o más áreas). Una alteración estática del desarrollo neurológico desde el nacimiento sugiere una causa congénita, intrauterina o perinatal, mientras que una pérdida de habilidades (**regresión**) a lo largo del tiempo sugiere una enfermedad degenerativa subyacente del SNC, como un error congénito del metabolismo. La capacidad de los progenitores para recordar el momento preciso de los hitos del desarrollo de su hijo es extremadamente variable. A menudo es útil solicitar fotografías o revisar la cartilla de salud del niño, donde los hitos pueden haber sido debidamente registrados. En general, los progenitores saben cuándo su hijo tiene un problema del desarrollo y el médico debe mostrar un interés apropiado. En la **tabla 608.1** se describen los límites superiores normales para la consecución de determinados hitos del desarrollo neurológico. En el capítulo 28 se recoge una revisión exhaustiva de las pruebas de evaluación del neurodesarrollo y de su interpretación.

A continuación deben revisarse los antecedentes familiares. La mayoría de los progenitores son colaboradores a la hora de informar al médico sobre miembros de la familia, sobre todo si puede tener relevancia para sus hijos. En la historia se deben recoger la edad y los antecedentes de enfermedades neurológicas, como retraso del neurodesarrollo, epilepsia, migraña, ictus y enfermedades hereditarias, de todos los familiares de primer y segundo grado. Es importante preguntar directamente sobre abortos no provocados o muertes fetales, y documentar el sexo del embrión o del feto pertinente, así como la edad gestacional en el momento del fallecimiento. Se deben investigar los resultados de autopsia, si existen, porque pueden tener una relación directa con la situación del paciente. Se debe preguntar a los progenitores sobre su origen étnico, ya que algunas enfermedades genéticas ocurren con más frecuencia dentro de poblaciones específicas (p. ej., la enfermedad de Tay-Sachs en la población judía asquenazí). También hay que preguntarles si hay alguna posibilidad de que exista algún grado de familiaridad entre ellos, ya que la incidencia de los trastornos metabólicos y de los trastornos degenerativos del SNC se incrementa significativamente en los hijos de matrimonios **consanguíneos**.

Hay que investigar la historia social del niño en su entorno cotidiano, así como su relación con los miembros de la familia. Es importante informarse acerca de posibles factores de estrés recientes, como un divorcio, un nuevo matrimonio, el nacimiento de un hermano o la muerte de un ser querido, ya que pueden afectar al comportamiento del niño. Si el niño está en la guardería o en la escuela, se debe preguntar sobre su rendimiento académico y las características de sus habilidades sociales, prestando especial atención a los cambios bruscos. Se puede evaluar el rendimiento académico del niño preguntando sobre sus notas en los últimos meses y valorar la relación con sus compañeros pidiéndole que nombre a sus «mejores amigos». Cualquier niño incapaz de nombrar, por lo menos, a dos o tres compañeros de juego podría tener un desarrollo anormal de sus habilidades sociales. En algunos casos, la información del cuidador de la guardería o del profesor de la escuela nos puede proporcionar datos complementarios de utilidad.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

La exploración neurológica comienza durante la entrevista. La observación indirecta del aspecto del niño y de sus movimientos nos puede proporcionar una valiosa información sobre la presencia de un trastorno subyacente. Por ejemplo, puede ser obvio que el niño tenga una facies dismórfica, una postura anómala o un trastorno motor que se manifieste por una hemiparesia o una alteración de la marcha. El comportamiento del niño mientras juega e interactúa con sus progenitores también nos ayuda. Un niño normal por lo general juega de forma independiente al inicio de la visita, pero después participa en la entrevista. Un niño con trastorno por déficit de atención e hiperactividad puede mostrar un comportamiento impulsivo en la consulta y un niño con una disfunción neurológica podría mostrar una conducta totalmente inadecuada al medio en el que se encuentra. Por último, se debe apreciar si el paciente tiene algún tipo de olor, ya que algunos trastornos

Tabla 608.1 Esquema para valorar el retraso del desarrollo neurológico: límite superior

EDAD (meses)	MOTRICIDAD GRUESA	MOTRICIDAD FINA	HABILIDADES SOCIALES	LENGUAJE
3	Soporta peso en los antebrazos	Abre las manos espontáneamente	Sonríe de forma apropiada	Sonidos vocálicos, risas
6	Se mantiene sentado un instante	Transfiere objetos	Demuestra agrado y desagrado	Balbuceos
9	Se agarra para ponerse de pie	Coge objetos con la pinza de los dedos	Juega a dar palmadas o a esconderse	Imita sonidos
12	Camina agarrado de una mano	Lanza objetos con ambas manos	Viene cuando se le llama	1-2 bisílabos referenciales
18	Sube escalones con ayuda	Come él mismo de una cuchara	Imita acciones de otros	Al menos, 6 palabras
24	Corre	Construye torres de 6 bloques	Juega con otros	Frases de 2 a 3 palabras

metabólicos producen olores característicos (p. ej., olor a «moho» en la fenilcetonuria o a «pies sudados» en la acidemia isovalérica). Si se percibe la presencia de determinado olor, es importante precisar si es persistente o transitorio, y si se produce solo con enfermedades intercurrentes.

La exploración debe realizarse en un ambiente confortable para el niño. Debe permitírselle, a él o a ella, que se siente donde se encuentre más cómodo, ya sea en el regazo de uno de los progenitores o en el suelo de la consulta. El médico debe acercarse al niño poco a poco, reservando las pruebas invasivas o molestas para el final de la exploración (p. ej., medición del perímetro craneal, reflejo nauseoso). Al final, cuanto más se parezca la exploración a un juego, más colaborará el niño. Puesto que la exploración neurológica de un lactante requiere un enfoque ligeramente modificado del de un niño de mayor edad, estos dos grupos se consideran por separado (v. caps. 21, 22 y 113).

Estado mental

Independientemente de la edad, la exploración neurológica debe incluir una evaluación del estado mental del paciente en lo que se refiere a nivel de conciencia y a la interacción con el medio ambiente. Los bebés prematuros nacidos con menos de 28 semanas de gestación no tienen períodos constantes de estado de alerta, mientras que los bebés ligeramente mayores se despiertan con un suave estímulo físico. El patrón de vigilia-sueño se desarrollará cuando alcance la edad a término. Puesto que el nivel de alerta de un recién nacido depende de muchos factores, como el tiempo de la última toma, la temperatura ambiente y la edad gestacional, la reevaluación clínica de estos niños es fundamental para valorar cambios en la función neurológica. El estado mental de un niño de mayor edad se puede evaluar viéndole jugar. Hacerle contar una historia, hacer un dibujo o completar un puzzle también puede ser de utilidad para evaluar la función cognitiva. La memoria se puede evaluar de forma informal cuando los pacientes cuentan su información personal y, más formalmente, pidiéndoles que recuerden y nombren posteriormente tres objetos o realicen una retención de dígitos.

Cabeza

Es importante medir correctamente el **perímetro craneal**. Se debe realizar en cada visita a los pacientes menores de 3 años y debe registrarse en una gráfica de percentiles de perímetro craneal. La medición se realizará con una cinta métrica de plástico no extensible, colocándola en la mitad de la frente y extendiéndola circularmente incluyendo la parte más prominente del occipucio. Si el perímetro craneal del paciente es anormal, se debe medir la cabeza de los progenitores y de los hermanos. En el recién nacido son frecuentes los errores de medición de la circunferencia craneal debido al edema del cuero cabelludo, al cabalgamiento de las suturas y a la presencia de céfalohematomas. La velocidad de crecimiento de la cabeza en un bebé sano prematuro es de 0,5 cm en las primeras 2 semanas, 0,75 cm en la 3.^a semana y 1 cm desde la 4.^a semana hasta que alcanza las 40 semanas de desarrollo. El perímetro craneal medio de un recién nacido a término es de 34-35 cm al nacer, 44 cm a los 6 meses y 47 cm al año de vida (v. caps. 21 y 22).

Si el cerebro no crece, el cráneo tampoco lo hará; por tanto, una cabeza pequeña suele reflejar un cerebro pequeño o **microcefalia**. Una microcefalia puede producirse intraútero o posnatalmente, y, por ejemplo, puede estar relacionada con una infección intrauterina o exposición a drogas o a una lesión perinatal o posnatal. Por el contrario, una cabeza grande puede asociarse con un cerebro grande o **macrocefalia**, que suele ser familiar, pero puede ser debido a una alteración del crecimiento, a un trastorno neurocutáneo (p. ej., la neurofibromatosis), a un defecto genético (p. ej., el síndrome de Klinefelter) o a una enfermedad de depósito. Asimismo, el aumento del perímetro craneal puede ser secundario a una hidrocefalia (fig. 608.1) o a hemorragias subdurales crónicas. En esta última circunstancia, el cráneo



Fig. 608.1 Hidrocefalia congénita. Se puede observar el aumento del tamaño del cráneo y la prominencia de las venas del cuero cabelludo.

tiende a adoptar una forma cuadrada o de caja debido a una gran cantidad de líquido en el espacio subdural que origina un agrandamiento de la fosa cerebral media.

La forma de la cabeza debe documentarse con detalle. La plagiocefalia o aplastamiento del cráneo puede observarse en recién nacidos normales, pero puede ser muy llamativa en lactantes con hipotonía o debilidad, con disminución de movimientos espontáneos. Se puede observar una gran variedad de alteraciones de la forma de la cabeza cuando se fusionan prematuramente las suturas craneales, como ocurre en las diversas formas de **craneosinostosis** hereditarias (v. cap. 609.12).

Un recién nacido tiene dos **fontanelas**, una fontanela anterior en forma de diamante en la unión de los huesos frontales y parietales, que está abierta al nacer, y una fontanela posterior triangular en la unión de los huesos parietales con el occipital, que puede estar cerrada al nacer o puede palparse abierta a punta de dedo. Si la fontanela posterior está abierta al nacer, debe cerrarse durante las siguientes 6-8 semanas; su persistencia sugiere una hidrocefalia subyacente o un hipotiroidismo congénito. La fontanela anterior varía mucho en tamaño, pero por lo general mide, aproximadamente, 2 × 2 cm. El tiempo medio de cierre es de 18 meses, pero la fontanela puede estar cerrada normalmente a los 9 meses. Una fontanela anterior muy pequeña o cerrada al nacer puede indicar una craneosinostosis o una microcefalia, mientras que una fontanela anterior muy amplia puede sugerir una gran cantidad de problemas. La fontanela normalmente está ligeramente deprimida y es pulsátil, evaluándose mejor cuando el niño se encuentra en posición erguida mientras come o está dormido. Una fontanela abombada es un posible indicador del aumento de la PIC, pero puede observarse un abombamiento de la fontanela en un lactante normal cuando llora de forma enérgica.

La inspección de la cabeza debe incluir la observación del patrón venoso, porque el aumento de la PIC y la trombosis del seno sagital superior pueden producir una marcada distensión venosa. La presencia de rasgos faciales dismórficos puede indicar una alteración del desarrollo neurológico. Asimismo, alteraciones cutáneas, como la aplasia cutis o remolinos anormales del cuero cabelludo, pueden sugerir una malformación cerebral o un trastorno genético subyacente.

La palpación del cráneo de un recién nacido normal revela un **moldeamiento** craneal acompañado del **cabalgamiento de las suturas**, como resultado de las presiones ejercidas sobre el cráneo durante su descenso a

través de la pelvis. Un cabalgamiento marcado de las suturas más allá del periodo neonatal precoz es motivo de alarma, ya que sugiere una anomalía cerebral. La palpación puede revelar, además, puentes óseos entre las suturas (**craneosinostosis**), defectos craneales o, en los bebés prematuros, un ablandamiento de los huesos parietales (**craneotabes**).

La auscultación del cráneo es un complemento importante de la exploración neurológica. Se pueden observar **soplos craneales** sobre la fontanela anterior, la región temporal o en las órbitas, escuchándose mejor con el diafragma del estetoscopio. Se pueden descubrir suaves soplos simétricos en niños normales menores de 4 años o en relación con una enfermedad febril. La demostración de un soplo fuerte o localizado suele ser significativa y obliga a una investigación mayor, ya que puede estar asociado con anemia grave, aumento de la PIC o malformaciones arteriovenosas de la arteria cerebral media o de la vena de Galeno. Es importante excluir soplos derivados del corazón o de grandes vasos, ya que pueden ser transmitidos al cráneo.

Nervios craneales

Nervio olfatorio (I nervio craneal)

La **anosmia** o pérdida del olfato por lo general se presenta como una alteración transitoria en relación con una infección del tracto respiratorio superior o alergias. Los traumatismos craneales con fractura del hueso etmoides o sección de las fibras del nervio olfatorio pueden ser causa de anosmia permanente, ya que atraviesan la lámina cribosa, además de tumores del lóbulo frontal, el uso intranasal de drogas y la exposición a toxinas (acrilatos, metacrilatos, cadmio). De vez en cuando, un niño que se recupera de una meningitis purulenta o que desarrolla una hidrocefalia tiene una disminución del sentido del olfato. En raras ocasiones, la anosmia es congénita, en cuyo caso se puede presentar como un déficit aislado o como parte de síndrome de Kallmann, un trastorno familiar que se caracteriza por hipogonadismo hipogonadotrópico y anosmia congénita. Aunque no forma parte de la exploración de rutina, el olfato se puede explorar de forma fiable desde la 32.^a semana de gestación, presentando un estímulo y observando si hay una respuesta de alerta o de retirada, o de ambas. Se deben utilizar estímulos apropiados, como café o menta, y no utilizar sustancias fuertemente aromáticas (p. ej., amoniaco), que estimulan el nervio trigémino. Se

debe examinar cada orificio de forma individual con pequeñas cantidades y cerrando el lado opuesto.

Nervio óptico (II nervio craneal; v. también parte XXVIII)

La evaluación del disco óptico y de la retina (v. caps. 637, 648 y 649) es una parte esencial de la exploración neurológica. A pesar de que la retina se visualiza mejor mediante la dilatación de la pupila, la mayoría de los médicos no tienen fácil acceso a los agentes midriáticos cuando van a explorar a un paciente; por tanto, puede ser necesario consultar a un oftalmólogo en algunos casos. No se deben administrar midriáticos a pacientes en los que se está siguiendo su respuesta pupilar como un marcador de herniación cerebral inminente o en pacientes con glaucoma o cataratas. Cuando se utilizan midriáticos, se deben dilatar ambos ojos, ya que la fijación y la dilatación unilateral pueden causar confusión y preocupación en posteriores examinadores si desconocen la intervención farmacológica. Se puede facilitar la exploración de la retina de un bebé ofreciéndole un chupete y girándole la cabeza hacia un lado. El médico debe acariciar suavemente al paciente para mantener la estimulación mientras examina el ojo más de cerca. A un niño mayor hay que colocarle en el regazo de uno de los progenitores y distraerle con objetos brillantes o con juguetes. El color del nervio óptico en el niño es de color rosa salmón, pero puede ser gris-blanco en el recién nacido, especialmente si él o ella son de piel muy blanca. Este hallazgo normal puede causar confusión y conducir a un diagnóstico incorrecto de atrofia óptica.

El **edema del disco** hace referencia a la hinchazón del disco óptico y el **edema de papila** se refiere específicamente a la inflamación secundaria a un aumento de la PIC. En los lactantes es raro observar un papiledema, ya que las suturas del cráneo se pueden separar para dar cabida a la expansión del cerebro. En los niños mayores, el edema de papila se puede clasificar de acuerdo con la escala de Frisen (fig. 608.2). Se debe diferenciar el edema del disco de la **papilitis** o inflamación del nervio óptico. Ambas condiciones se manifiestan con una ampliación de la mancha ciega, pero la agudeza visual y la visión de los colores suelen estar conservados en el edema de papila temprano, en contraste con lo que ocurre en la neuritis óptica.

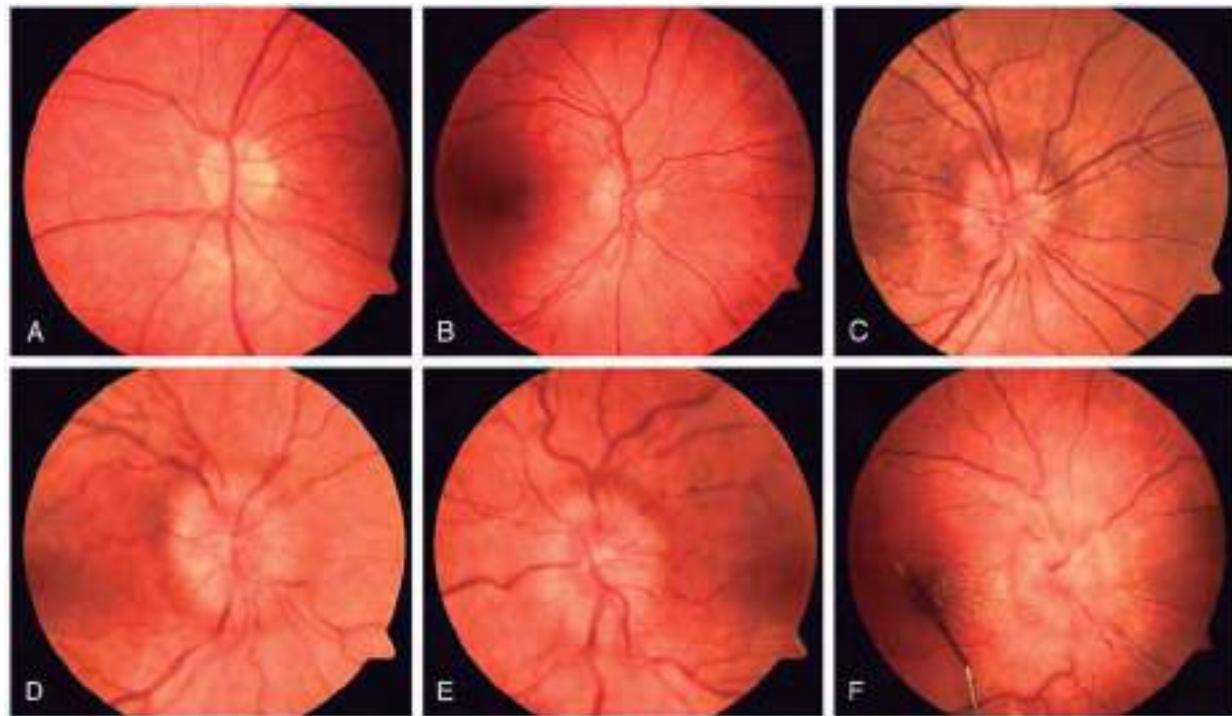


Fig. 608.2 Grados de edema de papila (escala de Frisen). **A**, Grado 0: disco óptico normal. **B**, Grado 1: edema de papila muy precoz con borramiento solo del lado nasal del disco, sin elevación de los bordes del disco. **C**, Grado 2: edema de papila inicial, que muestra un borramiento de todo el borde, con una elevación del lado nasal y un halo peripapilar completo. **D**, Grado 3: edema de papila moderado con elevación de todo el borde papilar, aumento del diámetro de la cabeza del nervio óptico, con borramiento de los vasos en el margen del disco, y un halo peripapilar con extensiones digitiformes. **E**, Grado 4: edema de papila marcado caracterizado por la elevación completa de la cabeza del nervio y el borramiento total de un segmento de los vasos principales del disco. **F**, Grado 5: edema de papila severo con borramiento de todos los vasos y obliteración de la copa óptica. También pueden observarse hemorragias entre las capas de fibras nerviosas y exudado de la mácula. (A-C por cortesía de la Dra. Deborah Friedman; D-F por cortesía del Flau Eye Institute, University of Rochester.)

Se pueden observar hemorragias retinianas en el 30-40% de todos los recién nacidos a término. Las hemorragias son más comunes después del parto vaginal que por cesárea y no se asocian con lesiones durante el parto ni con complicaciones neurológicas. Desaparecen espontáneamente en 1-2 semanas. La presencia de hemorragias en la retina más allá del periodo neonatal precoz debería hacernos sospechar la posibilidad de maltrato infantil.

Visión

Se puede encontrar una descripción completa de la evaluación de la visión en cada edad en el capítulo 637. La evaluación de la visión en el prematuro presenta desafíos únicos. A las 28 semanas de edad gestacional corregida, un bebé prematuro parpadea en respuesta a una luz brillante, y a las 32 semanas él o ella mantienen el ojo cerrado hasta que la fuente de luz se retira.

La pupila reacciona a la luz a las 29-32 semanas de edad gestacional corregida. Sin embargo, la respuesta pupilar a menudo es difícil de evaluar porque los bebés prematuros mantienen los ojos cerrados y tienen el iris poco pigmentado. Un recién nacido normal de 37 semanas gira la cabeza y los ojos hacia una luz suave y un recién nacido a término es capaz de fijar y seguir un blanco, como la cara del explorador.

Nervios oculomotor (III nervio craneal), troclear (IV nervio craneal) y motor ocular externo (VI nervio craneal)

El globo ocular se mueve por seis músculos extraoculares, que son inervados por los nervios oculomotor, troclear y motor ocular externo. Estos músculos y los nervios se pueden evaluar haciendo que el paciente siga un juguete interesante o el dedo del examinador en las seis direcciones cardinales de la mirada. El médico observará el grado y la naturaleza (conjugada frente a desconjuguada, continua frente a entrecortada o sacádica) de los movimientos de los ojos y descartará cualquiera de los movimientos oculares. Los bebés prematuros mayores de 25 semanas de edad gestacional y los pacientes comatosos pueden ser evaluados utilizando la maniobra oculocefálica (ojos de muñeca), en la que la cabeza del paciente es rápidamente girada para evocar los movimientos reflejos de los ojos. Si el tronco cerebral está intacto, girando la cabeza del paciente hacia la derecha hará que los ojos se muevan hacia la izquierda y viceversa. De manera similar, la flexión y extensión rápida de la cabeza provocará el movimiento vertical del ojo.

Una mirada desconjugada puede ser el resultado de una debilidad de los músculos extraoculares, de la parálisis del nervio craneal (NC) III, IV, VI o de lesiones del tronco cerebral que afectan al fascículo longitudinal medial. Los lactantes menores de 2 meses pueden tener la mirada ligeramente desconjugada en reposo, con un ojo horizontalmente desplazado del otro de 1 a 2 mm (**estrabismo**). El desplazamiento vertical de los ojos requiere una investigación, porque puede indicar una parálisis del nervio troclear (IV NC) o una **desviación oblicua** (alineamiento anómalo ocular supranuclear que suele asociarse a lesiones de la fosa posterior). El estrabismo se trata más detalladamente en el capítulo 641.

El nervio oculomotor común inerva los músculos rectos superior, inferior y medial, así como el oblicuo inferior y elevador del párpado superior. La parálisis completa del nervio oculomotor común produce ptosis, dilatación de la pupila, desplazamiento del ojo hacia afuera y hacia abajo, y dificultad de la aducción y de la elevación. El nervio troclear inerva el músculo oblicuo superior, que presiona y gira el globo ocular durante actividades como leer o bajar las escaleras. Los pacientes con una parálisis aislada del nervio troclear a menudo tienen una inclinación de la cabeza de compensación hacia el lado afectado, lo que ayuda a aliviar la diplopía. El nervio motor ocular externo inerva el músculo recto lateral y su parálisis provoca una desviación medial del ojo con una incapacidad para mirar más allá de la línea media. Los pacientes con aumento de la PIC a menudo responden positivamente cuando se les pregunta acerca de la visión doble (**diplopía**) y muestran una abducción incompleta de los ojos en la mirada lateral debido a parálisis parciales del VI nervio. Este falso signo localizador se produce porque el VI NC tiene un curso intracraneal largo, por lo que es particularmente susceptible al ser estirado. La **oftalmoplejia internuclear**, causada por una lesión en el fascículo longitudinal medial del tronco del encéfalo, el cual funcionalmente sirve para conjugar la mirada mediante la conexión del VI NC de un lado con el III NC del otro, origina una parálisis de la función del recto medial en el ojo abducido y un nistagmo del ojo abducido.

Cuando hay una anomalía sutil del movimiento de los ojos, la prueba del **vidrio de color rojo** puede ser útil en la localización de la lesión. Para realizar esta prueba, se coloca un vaso rojo sobre uno de los ojos del paciente y a él o ella se le indica que siga una luz blanca en todas las direcciones de la mirada. El niño ve una luz roja/blanca en la dirección de la función muscular

normal, pero aprecia una separación de las imágenes de color rojo y blanco que es mayor en el plano de acción del músculo afectado.

Además de la parálisis de la mirada, el examinador puede encontrar diferentes movimientos anómalos. El **nistagmo** es un movimiento involuntario rápido del ojo que se puede subclasicar como **pendular**, cuando las dos fases tienen la misma amplitud y velocidad, o de **sacudida**, cuando hay una fase rápida y una lenta. El nistagmo con sacudida puede caracterizarse, además, por la dirección de su fase rápida, que puede batir hacia la izquierda, derecha, arriba o abajo; rotatoria, o mixta. Muchos pacientes tienen un par de batidas de nistagmo con la mirada lateral extrema (**nistagmo con la mirada extrema**), que no tiene significación patológica. El nistagmo horizontal patológico suele ser congénito, inducido por fármacos (p. ej., alcohol, anticomiales), o debido a una disfunción del sistema vestibular. Por el contrario, el nistagmo vertical se asocia a menudo con anomalías estructurales en el tronco encefálico y en el cerebelo. El **bamboleo ocular** se caracteriza por una sacudida hacia abajo seguido por una vuelta lenta hasta la posición primaria y está asociado con lesiones pontinas. El **opsoclono** describe oscilaciones involuntarias, caóticas, conjugadas de los ojos, que se ven a menudo en el contexto de un neuroblastoma o de una infección viral.

Nervio trigémino (V nervio craneal)

Las tres divisiones del nervio trigeminal (oftálmica, maxilar y mandibular) transmiten información de la sensibilidad facial protopática (dolor, temperatura) y epicrítica (vibración, propiocepción). Cada modalidad debe ser explorada y comparada con el lado contralateral. En los pacientes que son poco cooperativos o en estado de coma, la integridad del nervio trigémino puede ser evaluada por el reflejo corneal, provocada al tocar la córnea con un trozo pequeño de algodón, y la observación del cierre del ojo explorado, y con el cosquilleo nasal, mediante la estimulación de las fosas nasales con un hisopo de algodón y observando como respuesta un gesto simétrico. Un reflejo ausente puede ser debido a un defecto sensorial (nervio trigémino) o a un déficit motor (nervio facial). La rama motora del nervio trigémino puede explorarse mediante el examen de los músculos masetero, pterigoideo y músculos temporales durante la masticación, así como por la evaluación de la sacudida mandibular.

Nervio facial (VII nervio craneal)

El nervio facial es un nervio motor que inerva principalmente los músculos de la expresión facial, el bucal, el cutáneo del cuello, el del estribo y los músculos estilohioideo y el vientre posterior del músculo digástrico. También tiene una rama separada, denominada la cuerda del timpano, que contiene sensibilidad sensorial especial (gusto), y fibras parasimpáticas. Puesto que la porción del núcleo facial que inerva la parte superior de la cara recibe la entrada de fibras de la corteza bilateralmente, las lesiones de la corteza motora o del tracto corticobulbar tienen poco efecto sobre la fuerza de la parte superior de la cara. Así pues, estas lesiones se manifiestan con aplastamiento de los pliegues nasolabiales contralaterales o caída de la comisura de la boca. Por el contrario, las lesiones de la neurona motora inferior o del nervio facial tienden a involucrar a los músculos faciales superiores e inferiores por igual. La fuerza facial puede ser evaluada mediante la observación de los movimientos espontáneos del paciente y haciendo que él o ella imiten una serie de movimientos faciales (p. ej., sonreír, levantar las cejas, inflar los carrillos). Una parálisis del nervio facial puede ser congénita, idiopática (**parálisis de Bell**) o secundaria a un traumatismo, a una desmielinización (síndrome de Guillain-Barré), a una infección (enfermedad de Lyme, virus del herpes simple, VIH), a una enfermedad granulomatosa, a una neoplasia o a una inflamación o infiltración meníngea. Las lesiones del nervio facial que están próximas a la intersección con la cuerda del timpano se traducirán en la imposibilidad de probar sustancias con los dos tercios anteriores de la lengua. Si es necesario, el sabor puede ser explorado mediante la colocación de una solución salina o de glucosa en un lado de la lengua extendida. Los niños normales pueden identificar la sustancia ensayada en menos de 10 segundos. Otros hallazgos que pueden estar asociados con la parálisis del nervio facial pueden ser hiperacusia, por afectación del músculo estapedio, e imposibilidad de secretar lágrimas.

Nervio vestibulococlear (VIII nervio craneal)

El nervio vestibulococlear tiene dos componentes dentro de un tronco único, el nervio vestibular, que inerva los canales semicirculares del oído interno y está relacionado con el equilibrio, la coordinación y orientación en el espacio, y el nervio coclear, que inerva la cóclea y está implicado en la audición.

La disfunción del sistema vestibular origina el **vértigo**, la sensación de movimiento del entorno. En la exploración, los pacientes con disfunción del nervio vestibular suelen tener nistagmo, en el que el componente rápido se

dirige contralateralmente al nervio afectado. Con sus brazos extendidos y los ojos cerrados, sus miembros inferiores tienden a desviarse hacia el lado lesionado. Del mismo modo, si se le hace caminar levantando los pies y sin moverse del sitio, el paciente girará lentamente hacia la lesión (**prueba del paso a paso de Fukuda**). En las pruebas de Romberg y de la marcha en tandem tienden a caer hacia el oído lesionado. La función vestibular se puede evaluar con las **pruebas calóricas**. Antes del ensayo se debe visualizar la membrana timpánica para asegurarse de que está intacta y sin obstrucciones. En un paciente obnubilado o en coma se introducen 30-50 ml de agua con hielo con una jeringa en el conducto auditivo externo con la cabeza del paciente elevada 30 grados. Si el tronco está intacto, los ojos se desviarán hacia el lado estimulado. En pacientes con un nivel de conciencia normal se utiliza una cantidad mucho menor de agua con hielo (2 ml), para evitar las náuseas que induce. En los individuos normales, la introducción de agua con hielo produce la desviación del ojo hacia el laberinto estimulado seguido de un nistagmo con un componente rápido que se aleja del laberinto estimulado.

Puesto que la audición es esencial para el desarrollo de un lenguaje normal, el médico debe preguntar directamente acerca de los problemas de audición. La preocupación de los progenitores es, a menudo, un indicador fiable de la discapacidad auditiva y justifica una evaluación audiológica específica, ya sea con la audiometría o con los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (v. cap. 655). Incluso en ausencia de preocupación de los progenitores, merece la pena realizar ciertas pruebas de forma sistemática en algunos niños dentro del primer mes de vida, incluyendo a aquellos con un historial familiar de sordera en etapas tempranas de la vida o con sordera sindrómica o con una historia personal de prematuridad, de asfixia grave, de exposición a fármacos ototóxicos, de hiperbilirrubinemia, de anomalías congénitas de la cabeza o del cuello, de meningitis bacteriana y de las infecciones por TORCH (toxoplasmosis, otras infecciones, rubéola, citomegalovirus, virus del *herpes simple*) congénitas. Para el resto de los niños, una evaluación simple de la audición durante la exploración suele ser suficiente. Los recién nacidos pueden tener respuestas sutiles a los estímulos auditivos, como cambios en la respiración, el cese de movimiento o la apertura de los ojos y/o la boca. Si el mismo estímulo se presenta en repetidas ocasiones, los recién nacidos normales dejan de responder, un fenómeno que se conoce como *habitación*. A los 3-4 meses, los bebés empiezan a orientarse hacia la fuente de sonido. Los niños con problemas de audición están visualmente alerta y responden adecuadamente a estímulos físicos, pero pueden tener con mayor frecuencia rabietas y alteraciones del habla y del desarrollo del lenguaje.

Nervio glosofaríngeo (IX nervio craneal)

El nervio glosofaríngeo está compuesto por las fibras motoras del músculo estilofaríngeo; las fibras sensitivas generales del tercio posterior de la lengua, la faringe, las amígdalas, la superficie interna de la membrana timpánica y la piel del oído externo; las fibras sensoriales especiales (gusto) de la parte posterior tercio de la lengua; las fibras parasimpáticas que van a la glándula parótida, y en general las fibras sensoriales viscerales de los cuerpos carotídeos. El nervio se explora mediante la estimulación de un lado de la orofaringe lateral o paladar blando con un depresor de lengua y observando la elevación simétrica del paladar (**reflejo nauseoso**). Una lesión aislada del IX NC es rara, porque está muy cerca del X NC. Causas potenciales de su lesión y/o disfunción pueden ser un traumatismo obstétrico, la isquemia, las lesiones tumorales, una enfermedad de neurona motora, un absceso retrofaríngeo y el síndrome de Guillain-Barré.

Nervio vago (X nervio craneal)

El nervio vago tiene diez ramas terminales: meníngea, auricular, faríngea, cuerpo carotídeo, laríngea superior, recurrente laríngeo, cardíaca, pulmonar, esofágica y gastrointestinal. Las ramas superiores de la faringe, la laringe y el recurrente contienen fibras motoras que inervan todos los músculos de la faringe y la laringe, con la excepción del músculo estilofaríngeo (IX NC) y del músculo tensor del velo palatino (V NC). Por tanto, la lesión unilateral del nervio vago origina una debilidad del paladar blando ipsilateral y una voz ronca; las lesiones bilaterales pueden producir dificultad respiratoria como consecuencia de la parálisis de cuerdas vocales, así como la regurgitación nasal de líquidos, la acumulación de secreciones y un paladar blando inmóvil y descendido. Las lesiones aisladas del nervio vago pueden verse como complicaciones de una toracotomía o pueden observarse en recién nacidos con malformaciones de Chiari de tipo II. Si se sospecha su lesión, es importante visualizar las cuerdas vocales. Además de la información motora, el nervio vago lleva las fibras aferentes somáticas de la faringe, la laringe, el conducto auditivo externo, la superficie externa de la

membrana timpánica y de las meninges de la fosa posterior; las fibras aferentes viscerales; las fibras del gusto de la faringe posterior, y las fibras parasimpáticas preganglionares.

Nervio accesorio (XI nervio craneal)

El nervio accesorio inerva los músculos esternocleidomastoideo (ECM) y los trapecios. El ECM izquierdo actúa para girar la cabeza hacia el lado derecho y viceversa; actuando en conjunto, los ECM flexionan el cuello. El trapecio actúa para elevar el hombro. Las lesiones del nervio accesorio ocasionan atrofia y parálisis del músculo ECM y trapecio ipsilateral, ocasionando la caída del hombro. Puesto que varios músculos cervicales están involucrados en la rotación de la cabeza, la parálisis unilateral del ECM puede no ser evidente a menos que se le pida al paciente que gire la cabeza contra resistencia. Las fracturas o las lesiones de la base del cráneo, las enfermedades de la motoneurona, la distrofia miotónica y miastenia grave suelen producir atrofia y debilidad de estos músculos; la torticlis congénita se asocia con hipertrofia del ECM.

Nervio hipogloso (XII nervio craneal)

El nervio hipogloso inerva la lengua. La exploración de la lengua incluye la evaluación de su volumen y su fuerza, así como la observación de los movimientos anómalos. El mal funcionamiento del núcleo del hipogloso o del nervio produce atrofia, debilidad y fasciculaciones de la lengua. Si la lesión es unilateral, la lengua se desvía hacia el lado de la lesión; si es bilateral, la protrusión de la lengua no es posible y el paciente puede tener dificultad para tragar (**disfagia**). La enfermedad de Werndig-Hoffmann (atrofia muscular espinal infantil o atrofia muscular espinal de tipo 1) y anomalías congénitas de la región del *foramen magnum* son las principales causas de disfunción del nervio hipogloso.

Exploración motora

La exploración motora incluye la evaluación de la masa muscular, del tono y de la fuerza, así como la observación de los movimientos involuntarios que pueden indicar patología del sistema nervioso central o periférico.

Masa muscular

La disminución de la masa muscular (**atrofia**) puede ser secundaria al desuso o a enfermedades de la neurona motora inferior, de la raíz del nervio, del nervio periférico o del muscular. En la mayoría de los casos, la atrofia neurogénica es más importante que la atrofia miogénica. El aumento de la masa muscular (**hipertrofia**) suele ser fisiológico (p. ej., los culturistas). La **seudohipertrofia** se refiere a tejido muscular que ha sido reemplazado por grasa y tejido conjuntivo, dándole una apariencia voluminosa, con una reducción paradójica de la fuerza, como en la distrofia muscular de Duchenne.

Tono

El tono muscular, generado por una contracción parcial inconsciente y continua de los músculos, crea una resistencia al movimiento pasivo de una articulación. El tono es muy variable dependiendo de la edad y del estado del paciente. A las 28 semanas de gestación, las cuatro extremidades están extendidas y hay poca resistencia al movimiento pasivo. El tono flexor es visible en las extremidades inferiores a las 32 semanas y es palpable en las extremidades superiores a las 36 semanas; la postura de un recién nacido a término normal se caracteriza por la flexión de las cuatro extremidades.

Hay tres pruebas clave para evaluar el tono postural en los recién nacidos: la respuesta a la tracción, la suspensión vertical y la suspensión horizontal (fig. 608.3; v. caps. 113 y 120). Para evaluar la **respuesta a la tracción**, el médico coge las manos del bebé y tira suavemente del bebé hacia la sedestación. Normalmente, la cabeza del bebé se queda ligeramente por detrás de su cuerpo y luego se cae hacia adelante al llegar a la posición de sentado. Para examinar la **suspensión vertical**, el médico sujetá al bebé por las axilas sin agararlo del tórax. El niño debe permanecer suspendido con sus extremidades inferiores flexionadas; un bebé hipotónico se resbalará de las manos del médico. Con la **suspensión horizontal**, el médico coge al niño en posición de prono colocando una mano en el abdomen del bebé. La cabeza debe levantarse y las extremidades deben doblarse, pero un bebé hipotónico colgará de la mano del médico, adoptando una forma de U. La evaluación de tono en las extremidades se lleva a cabo mediante la observación de la posición en reposo del bebé y por la manipulación pasiva de sus miembros. Cuando se estira suavemente sobre el pecho de la extremidad superior de un recién nacido normal a término, el codo no acaba de llegar a la línea esternal media, mientras que el codo de un niño hipotónico se extiende más allá de la línea media con facilidad (**signo de la bufanda**). La medición del **ángulo**



Fig. 608.3 Tono normal en un recién nacido a término. **A**, Postura flexionada de descanso. **B**, Respuesta a la tracción. **C**, Suspensión vertical. **D**, Suspensión horizontal.



Fig. 608.4 Opistotónos en un lactante con una lesión cerebral.

poplítico es un método útil para valorar el tono en las extremidades inferiores. El examinador flexiona la cadera y extiende la rodilla. En los recién nacidos a término normales se puede extender la rodilla, aproximadamente, a 80 grados. De manera similar, el tono puede ser evaluado por la flexión de la cadera y la rodilla a 90 grados, y después rotando internamente la pierna, en cuyo caso el talón no debe sobrepasar el ombligo.

La espasticidad, la rigidez y la hipotonía son alteraciones del tono muscular. (La paratonía, que se ve raramente en la población pediátrica, no se aborda aquí.) La **espasticidad** se caracteriza por una resistencia inicial al movimiento pasivo seguida por una liberación rápida, lo que se conoce como **fenómeno de navaja**. Puesto que la espasticidad es el resultado de una disfunción de la neurona motora superior, afecta desproporcionadamente a los flexores de las extremidades superiores y a los extensores de las extremidades inferiores y se acompaña de atrofia por desuso, reflejos tendinosos profundos exaltados y respuesta plantar extensora (**signo de Babinski**). En los bebés, la espasticidad de las extremidades inferiores ocasiona una postura en tijera de las piernas al realizar la maniobra de la suspensión vertical. En los niños mayores puede originar una fase de gateo prolongado o un retraso de la adquisición de la marcha. La **rigidez**, observada con las lesiones de los ganglios basales, se caracteriza por una resistencia al movimiento pasivo que es igual en los flexores que en los extensores, independientemente de la velocidad del movimiento (**tubo de plomo**). En los pacientes con espasticidad o con rigidez puede observarse una postura en **opistotónos**, caracterizada por una hiperextensión exagerada de la columna vertebral debido a la hipertonia de los músculos paravertebrales (fig. 608.4), aunque también puede verse una postura similar en pacientes con síndrome de Sandifer (reflujo gastroesofágico o hernia hiatal asociado con distonía de torsión). La **hipotonía** hace referencia a un tono anormalmente disminuido, siendo la anomalía más frecuente del tono muscular en los recién nacidos con compromiso neurológico. Un bebé hipotónico es flexible y con frecuencia adopta una postura de rana en reposo. La hipotonía puede reflejar una lesión de los hemisferios cerebrales, del cerebelo, de la médula espinal, de las células del asta anterior, del nervio periférico, de la unión neuromuscular o del músculo.

Fuerza muscular

Los niños mayores suelen ser capaces de cooperar en la valoración de la fuerza muscular, donde se califica la potencia muscular en una escala de 0-5 de la siguiente manera: 0 = no hay contracción; 1 = trazas de contracción muscular; 2 = movimiento activo con la gravedad eliminada;

3 = movimiento activo contra la gravedad; 4 = movimiento activo contra la gravedad y la resistencia, y 5 = potencia normal. Una exploración de la fuerza muscular debe incluir todos los grupos musculares, también los músculos flexores y los extensores del cuello y los músculos respiratorios. Es importante no solo para evaluar los distintos grupos musculares, sino también para determinar el patrón de la debilidad (p. ej., proximal frente a distal; segmentaria frente a regional). La prueba de la **modificación de la pronación** puede ser útil en la localización de la lesión en un paciente con debilidad. Esta prueba se lleva a cabo haciendo que el paciente extienda sus brazos lejos del cuerpo con las palmas hacia arriba y los ojos cerrados. *La variación de la pronación junto con el descenso del brazo indica una lesión del tracto corticoespinal contralateral.*

Puesto que los bebés y los niños pequeños no son capaces de colaborar en las pruebas estandarizadas de valoración de la fuerza muscular, es mejor valorarla de forma funcional. Se puede apreciar la fuerza proximal y distal de las extremidades superiores en un niño, viendo la sobrecarga que realiza al coger un juguete colocado a su alcance y cómo él o ella manipulan objetos pequeños. En los lactantes menores de 2 meses, el médico también puede evaluar la fuerza distal cuando explora el reflejo de prensión palmar y la fuerza proximal al explorar el reflejo de Moro. Los niños con disminución de la fuerza en las extremidades inferiores tienden a tener una disminución de movimientos espontáneos en las piernas y son incapaces de soportar su peso corporal cuando están en posición vertical. Los niños mayores pueden tener dificultades para subir o bajar escaleras, para saltar o para brincar. También pueden utilizar sus manos para «subir» sobre sus piernas cuando se les pide que se levanten desde una posición de decúbito prono, una maniobra conocida como **signo de Gowers** (fig. 608.5).

Movimientos involuntarios

Los pacientes con lesiones de la motoneurona inferior o del sistema nervioso periférico pueden tener **fasciculaciones**, que son pequeñas contracciones involuntarias de los músculos como resultado de la descarga espontánea de una única unidad motora y puede dar la apariencia de una «bolsa de gusanos» bajo la piel. Como la mayoría de los bebés tiene abundante grasa en el cuerpo, las fasciculaciones musculares en este grupo de edad se observan mejor en la lengua.

La mayoría de los demás movimientos involuntarios, como los tics, la distonía, la corea y la atetosis son secundarios a trastornos de los ganglios basales. El temblor parece que es una excepción, ya que se piensa que está mediado por las vías cerebro-tálamo-corticales. En el capítulo 615 se proporciona más información sobre los trastornos individuales del movimiento.

Exploración de la sensibilidad

Es difícil de realizar en un bebé o en un niño que no coopera y tiene un rendimiento relativamente bajo en relación con la información que proporciona. Se puede lograr una evaluación gruesa de la función sensorial distrayendo al paciente con un juguete interesante y luego tocarle con un bastoncillo de algodón en diferentes lugares. Los lactantes normales y los niños muestran una toma de conciencia del estímulo a través del llanto, la retirada de la extremidad o una breve pausa. Sin embargo, si la prueba se repite, pierden interés en el estímulo y empiezan a hacer caso omiso del examinador. Es fundamental, por tanto, que las áreas de interés se exploren de manera eficaz y, si es necesario, se vuelvan a examinar en un momento apropiado.

Afortunadamente, los trastornos aislados del sistema sensorial en los niños muy pequeños son menos comunes que en la población adulta, por lo que una exploración detallada de la sensibilidad generalmente no es necesaria. Por otra parte, la mayoría de los pacientes que tienen edad suficiente para expresar una queja sensorial son también lo suficiente mayores para



Fig. 608.5 A-D, Signo de Gowers en un niño con debilidad de cintura pélviana debido a una distrofia muscular de Duchenne. Cuando se le pide que se levante desde una posición de decúbito prono, el paciente apoya las manos sobre las piernas para incorporarse y compensar la debilidad proximal de sus extremidades inferiores.

Tabla 608.2 Edades de los reflejos primitivos más relevantes

REFLEJO	INICIO	DESARROLLO COMPLETO	DURACIÓN
Prensión palmar	28 semanas de gestación	32 semanas de gestación	2-3 meses posnatales
De búsqueda	32 semanas de gestación	36 semanas de gestación	Menos evidente después del primer mes posnatal
Moro	28-32 semanas de gestación	37 semanas de gestación	5-6 meses posnatales
Tónico cervical	35 semanas de gestación	1 mes posnatal	6-7 meses posnatales
Paracaídas	7-8 meses posnatales	10-11 meses posnatales	Se mantiene a lo largo de la vida

cooperar en la exploración de la sensibilidad del tacto superficial, del dolor, de la temperatura, de la vibración, de la propiocepción y de la visibilidad cortical (p. ej., estereognosia, discriminación de dos puntos, la extinción simultánea de doble estimulación). Una excepción notable es cuando el médico sospecha una lesión de la médula espinal y necesita identificar un nivel sensitivo en un lactante o en un niño pequeño. En estas situaciones, la observación podría sugerir el nivel de la lesión, valorando la diferencia existente en el color, en la temperatura o en la transpiración de la piel fría y seca por debajo del nivel de la lesión. El contacto con la piel ligeramente por encima del nivel lesionado puede provocar un movimiento brusco o una retirada. Otros signos de lesión de la médula espinal incluyen una disminución del tono y la fuerza del esfínter anal y la ausencia del reflejo cutáneo superficial abdominal, anal y cremastérico.

Reflejos

Reflejos tendinosos profundos y respuesta plantar

Los reflejos tendinosos profundos se pueden obtener fácilmente en la mayoría de los bebés y de los niños. En los bebés es importante colocar la cabeza en la línea media a la hora de evaluar los reflejos, ya que, al girar la cabeza hacia un lado, se puede alterar el tono del reflejo. Los reflejos se clasifican de 0 (ausente) a 4+ (marcadamente exaltado), siendo 2+ lo normal. Los reflejos que son 1+ o 3+ pueden ser normales, siempre que sean simétricos. El clonus sostenido siempre es patológico, pero los niños menores de 3 meses pueden tener 5-10 respuestas clonoides y los niños mayores, 1 o 2, no considerándose patológico, siempre que la respuesta sea simétrica.

El reflejo aquileo es el más difícil de obtener, pero por lo general se puede conseguir la pasividad de la dorsiflexión del pie acariciando ya sea en el tendón de Aquiles o en el talón del pie. El reflejo rotuliano es evocado golpeando el tendón rotuliano. Si este reflejo es exagerado, la extensión de la rodilla puede estar acompañada por la contracción de los aductores contralaterales (**respuesta del aductor cruzado**). Unos reflejos hipoactivos generalmente indican una disfunción de la neurona motora inferior o del cerebelo, mientras que unos reflejos exaltados son compatibles con una lesión de la motoneurona superior aunque una lesión aguda de la motoneurona

superior puede producir unos reflejos tendinosos profundos hipoactivos o ausentes. La respuesta plantar se obtiene mediante la estimulación de la cara lateral de la planta del pie, comenzando en el talón y avanzando hasta la base de los dedos. El **signo de Babinski** indica una lesión de la motoneurona superior, se caracteriza por la extensión del dedo gordo y del resto de los dedos en abanico. Una estimulación muy vigorosa puede producir la retirada, lo que puede ser interpretado como un signo de Babinski. La respuesta plantar tiene una utilidad diagnóstica limitada en recién nacidos, ya que es mediada por varios reflejos en competencia y puede ser flexora o extensora, dependiendo de cómo esté el pie posicionado. La asimetría de los reflejos o de la respuesta plantar es un signo útil de focalidad en lactantes y en niños.

Reflejos primitivos

Los reflejos primitivos aparecen y desaparecen en momentos específicos durante el desarrollo (tabla 608.2) y su ausencia o persistencia más allá del tiempo establecido indican una disfunción del SNC. Aunque se han descrito muchos reflejos primitivos, el reflejo de Moro, el de prensión, el tónico del cuello y el de paracaídas son los más relevantes clínicamente. El **reflejo de Moro** se provoca manteniendo al bebé en una posición semisentada y permitiendo luego que su cabeza caiga hacia atrás sobre la mano del examinador. Una respuesta normal consiste en la extensión y la abducción simétrica de los dedos y de las extremidades superiores, seguida de una flexión de las extremidades superiores y de un grito audible. Una respuesta asimétrica puede significar una fractura de clavícula, una lesión del plexo braquial o una hemiparesia. La ausencia del reflejo de Moro en un recién nacido a término es indicativa de mal pronóstico y sugiere una disfunción grave del SNC. La **respuesta de prensión** se desencadena colocando un dedo del examinador en la palma de cada mano; a las 37 semanas de gestación, el reflejo es tan fuerte que el examinador puede levantar al niño de la cama con una suave tracción. El **reflejo tónico del cuello** se produce por el giro manual de la cabeza del bebé hacia un lado que desencadena la postura de esgrima característica (extensión del brazo del lado al que gira la cara y la flexión del brazo contralateral). Una respuesta tónica del cuello obligada, en que el niño se encuentra «atrapado» en la postura de esgrima, es siempre anormal

e implica un trastorno del SNC. El **reflejo de paracaídas**, que se produce en los niños un poco mayores, puede ser provocado manteniendo al bebé sujetó por el tronco y de repente bajar al niño como si él o ella se estuviera cayendo. Los brazos se extienden de forma espontánea para amortiguar la caída del niño, siendo este reflejo un requisito previo para caminar.

Coordinación

La **ataxia** indica una alteración en la realización armoniosa de los movimientos motores voluntarios y es generalmente el resultado de una disfunción del cerebelo. Las lesiones del vermis cerebeloso causan inestabilidad mientras se está sentado o de pie (**ataxia de tronco**). Los pacientes afectados pueden tener una base de sustentación ampliada para caminar o pueden ser incapaces de caminar en tandem. Las lesiones de los hemisferios del cerebelo causan la ataxia de miembros, que puede ser evidente cuando el paciente intenta alcanzar los objetos, al realizar la prueba del dedo-nariz y del talón-espina tibial. Otras características de la disfunción cerebelosa son los errores para calcular la distancia (**dismetría**), la incapacidad para inhibir una acción muscular (**rebote**), el rendimiento deficiente para realizar movimientos alternativos rápidos (**disidiadococinesia**), el temblor intencional, el nistagmo, la disartria, la hipotonía y la disminución de los reflejos tendinosos profundos. Una ataxia aguda sugiere una enfermedad infecciosa o postinfecciosa, o un proceso endocrinológico, tóxico, traumático, vascular o psicogénico, y los síntomas crónicos sugieren una causa metabólica, neoplásica o degenerativa.

Marcha y postura

Observar la marcha y la postura de un niño es un aspecto importante de la exploración neurológica. Los niños normales pueden estar de pie, con los pies juntos, sin balancearse; sin embargo, los niños que son inestables pueden moverse, o incluso caerse. En la prueba de caminar, los talones deben apoyarse a ambos lados de una línea imaginaria, pero los niños con falta de equilibrio tienden a caminar con las piernas más separadas para crear una base más estable. La prueba de caminar en tandem obliga a los pacientes a tener una base estrecha, lo que pone de relieve las dificultades sutiles de equilibrio.

Hay diferentes alteraciones de la marcha y alguna de ellas se asocia a una etiología subyacente específica. En los pacientes con marcha **espástica** se observan unas extremidades inferiores estiradas que se parecen a las de un soldado. Tienden a caminar de puntillas debido al aumento de tono o a la contractura de los tendones aquileos y sus piernas parecen unas tijeras cuando caminan. Una marcha **hemiparésica** se asocia con espasticidad y circunducción de la pierna, así como una disminución de oscilación del brazo del lado afectado. En la **ataxia cerebelosa** se observa un aumento de la base de sustentación y marcha tambaleante, como la de una persona ebria, mientras que en la **ataxia sensitiva** se aprecia una **marcha en estepaje** con aumento de la base, en la que el paciente levanta la pierna exageradamente al lanzar el paso y luego apoya en el suelo primero con la punta del pie. Una marcha **miopática** o de ánade se asocia con debilidad de la cintura pélvica. Los niños afectados a menudo desarrollan una lordosis compensatoria y tienen otros signos de debilidad muscular proximal, como la dificultad para subir escaleras. Durante la exploración de la marcha, el examinador también puede notar hipotonía o debilidad de las extremidades inferiores, los movimientos extrapiramidales, como distonía o corea, o deformidades ortopédicas, como anomalías de la inclinación de la pelvis, el *genu recurvatum*, el *genu varo* o la deformidad en valgo de la rodilla, los pies cavos o los pies planos y la escoliosis.

EXPLORACIÓN GENERAL

La exploración de otros órganos y sistemas es fundamental porque muchísimas enfermedades sistémicas afectan al sistema nervioso. La presencia de rasgos dismórficos puede indicar un síndrome genético (v. cap. 95). Los soplos cardíacos pueden estar asociados con la fiebre reumática (corea de Sydenham), con un rabdomioma cardíaco (esclerosis tuberosa) o con enfermedades cardíacas cianóticas (absceso cerebral o trombosis) y con endocarditis (oclusión vascular cerebral). Una hepatosplenomegalia puede sugerir un error innato del metabolismo, enfermedades de depósito, infección por el VIH o procesos neoplásicos. Las lesiones cutáneas pueden ser una característica de un síndrome neurocutáneo (v. cap. 614).

PROCEDIMIENTOS ESPECIALES DE DIAGNÓSTICO

Punción lumbar y análisis del líquido cefalorraquídeo

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la medición de su presión en el espacio subaracnoidal son esenciales para confirmar el diagnóstico de la meningitis, la encefalitis (autoinmune, infecciosa) y la hipertensión intracra-

neal idiopática (antiguamente conocida como seudotumor cerebral), y suele ser útil en la evaluación de la hemorragia subaracnoidal, de las enfermedades desmielinizantes, de las degenerativas y collagenopatías con afectación vascular, así como en las neoplasias intracraneales. Es fundamental tener un asistente con experiencia que pueda colocar, sujetar y tranquilizar al paciente para tener éxito en el procedimiento.

Se debe colocar al paciente en posición de decúbito lateral o sentado, con el cuello y las piernas flexionadas para ampliar los espacios intervertebrales. Como regla general, los neonatos enfermos deben mantenerse en una posición sentada para evitar problemas con la ventilación y la perfusión. Independientemente de la posición elegida, es importante asegurarse de que los hombros del paciente y las caderas están rectos para evitar girar la columna vertebral.

Una vez que el paciente está colocado, el médico identifica el espacio intermedio apropiado trazando una línea imaginaria desde la perpendicular de la cresta ilíaca a la parte baja de la columna vertebral. En los adultos, las punciones lumbares se realizan generalmente en los interespacios L3-L4 o L4-L5. A continuación, el médico se pone una mascarilla, bata y guantes estériles. La piel debe estar perfectamente preparada con un agente antiséptico y se colocan paños estériles. La piel y los tejidos subyacentes deben anestesiarse mediante la inyección de un anestésico local (p. ej., lidocaína al 1%) en el momento del procedimiento, o aplicando una mezcla eutéctica de lidocaína y prilocaina (EMLA) a la piel 30 minutos antes del procedimiento. Se introduce una aguja biselada, con un fiador apropiado, del calibre 22, de 4 a 8 cm de longitud, en el plano sagital medio de la columna vertebral dirigida ligeramente en sentido craneal. El médico debe hacer una pausa con frecuencia, retirar el fiador y evaluar el flujo de LCR. Aunque puede apreciarse un pequeño chasquido cuando la aguja atraviesa la duramadre y penetra en el espacio subaracnoidal, es más frecuente notar un cambio sutil de resistencia.

Una vez detectado el LCR puede colocarse un manómetro y una llave de tres pasos para determinar la presión. Si el paciente estaba sentado, como la aguja espinal está introducida, él o ella debe moverse con cuidado a una **posición de decúbito lateral** con la cabeza y las piernas extendidas antes de que el manómetro esté conectado. En niños de edades comprendidas entre 1 y 18 años, el rango de referencia para el parámetro de una presión de apertura anormalmente elevada, determinada como el percentil 90 para todos los pacientes de una población de referencia, es 28 cm de agua. El umbral para una presión anormalmente disminuida del percentil 10 es 11,5 cm de agua. La causa más común de una presión de apertura elevada es la agitación del paciente. La sedación y el índice de masa corporal elevado también pueden aumentar la presión de apertura (v. cap. 623).

Las **contraindicaciones** para la realización de una punción lumbar incluyen: sospecha de un tumor cerebral, especialmente en la fosa posterior o por encima de la tienda del cerebro y que produzca desplazamiento de la línea media; sospecha de lesión tumoral de la médula espinal; síntomas y signos de herniación cerebral inminente en un niño con probable meningitis; enfermedad crítica (en raras ocasiones); infección de la piel en el sitio de la punción lumbar, y trombocitopenia con un recuento de plaquetas de $<20 \times 10^9/L$. Si hay edema del disco óptico o signos focales que sugieren una masa, se debe obtener una TC craneal urgente antes de proceder a la punción lumbar para prevenir la herniación uncal o cerebelosa al extraer el LCR. En ausencia de estos hallazgos, no es necesario realizar una prueba de neuroimagen. El médico también debe estar alerta ante signos clínicos de herniación inminente, incluyendo alteraciones del patrón respiratorio (p. ej., hiperventilación, respiración de Cheyne-Stokes, respiración atáxica o parada respiratoria), anomalías de tamaño o de la reactividad de la pupila, la pérdida de reflejos del tronco cerebral y posturas de decorticación o de descerebración. Si alguno de estos síntomas está presente o si el niño está tan enfermo que la punción lumbar puede inducir una parada cardiorrespiratoria, se deben obtener los cultivos de sangre e iniciar los cuidados de apoyo, incluidos los antibióticos. Una vez que el paciente se ha estabilizado, puede ser posible realizar una punción lumbar de forma segura.

El LCR normal contiene hasta 5 leucocitos/mm³ y un recién nacido puede tener 15/mm³. La presencia de leucocitos polimorfonucleares es siempre anormal en un niño, pero un neonato normal puede tener 1-2/mm³. Un recuento de polimorfonucleares elevado sugiere una meningitis bacteriana o la fase inicial de la meningitis aséptica (v. cap. 621). Puede observarse linfocitosis del LCR en las meningitis asépticas, en la tuberculosa o en la micótica, en enfermedades desmielinizantes, en tumores cerebrales o de la médula espinal, en trastornos inmunológicos, incluidas las enfermedades del colágeno con afectación vascular y por irritación química (contraste de mielografía, metotrexato intratecal).

El LCR normal no contiene hematíes, por lo que su presencia indica una punción traumática o una hemorragia subaracnoidal. El aclaramiento

progresivo de la concentración de hematíes entre la primera y la última muestras extraídas indica una punción traumática. Los LCR hemáticos deben centrifugarse inmediatamente. El sobrenadante claro es indicativo de una punción traumática, mientras que, si es xantocrómico (color amarillo que produce la degradación de la hemoglobina), sugiere una hemorragia subaracnoidea. Puede haber ausencia de **xantocromía** en las hemorragias de menos de 12 horas de evolución, sobre todo cuando los laboratorios se basan en la inspección visual en lugar de en la espectrometría. También puede haber xantocromía en el contexto de hiperbilirrubinemia, de carotenemia y cuando las proteínas están muy elevadas en el LCR.

La concentración de proteínas en el LCR normal es de 10-40 mg/dl en un niño y puede alcanzar 120 mg/dl en un recién nacido. La concentración de proteínas en el LCR se normaliza a los 3 meses. Las proteínas en el LCR pueden estar elevadas en muchos procesos, como las enfermedades infecciosas, las inmunológicas, las vasculares y las enfermedades degenerativas, bloqueo del flujo del LCR, así como en los tumores cerebrales (tumores primarios del SNC, metástasis al SNC de tumores sistémicos, infiltración por leucemia linfoblástica aguda) y de la médula espinal. En una punción traumática, la concentración de proteínas en el LCR se incrementa en, aproximadamente, 1 mg/dl por cada 1.000 hematíes/mm³. La concentración de inmunoglobulina G (IgG) en el LCR, que en condiciones normales representa, aproximadamente, el 10% de las proteínas totales, puede estar elevada en la panencefalitis esclerosante subaguda, en la encefalomielitis postinfecciosa y en algunos casos de esclerosis múltiple. Si se sospecha el diagnóstico de esclerosis múltiple, debe hacerse un estudio de bandas oligoclonales en el LCR.

El contenido de glucosa en el LCR es de alrededor del 60% de la glucemia en un niño sano. Para evitar una falsa elevación del cociente de glucosa en sangre/glucosa en LCR, en un caso de sospecha de meningitis, se recomienda determinar la glucosa en sangre antes de la punción lumbar cuando el niño está relativamente tranquilo. La hipoglucorraquia es característica en los casos de afectación meníngea difusa, sobre todo en la meningitis bacteriana y en la tuberculosa. Una extensa afectación meníngea de origen neoplásico, una hemorragia subaracnoidea, los trastornos que afectan a la proteína transportadora de glucosa de tipo 1 (p. ej., deficiencia de GLUT1), las meningitis fúngicas y, en ocasiones, las meningitis asépticas pueden producir también una disminución de la concentración de glucosa en el LCR.

La tinción de Gram del LCR es esencial si hay una sospecha de meningitis bacteriana; se puede utilizar una tinción ácido-alcohol resistente o de tinta china para evaluar una meningitis tuberculosa o una meningitis fúngica, respectivamente. El LCR se siembra en diferentes medios de cultivo según el microorganismo sospechado. Cuando esté indicado por la presentación clínica, también puede ser de utilidad evaluar la presencia de antígenos específicos o estudio de reacción en cadena de la polimerasa (p. ej., *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* de tipo b o *Streptococcus pneumoniae*), la determinación de anticuerpos o estudios de reacción en cadena de la polimerasa (p. ej., el virus herpes simple 1 y 2, virus del Nilo Occidental, Zika, enterovirus). En los casos no infecciosos, la determinación de metabolitos en el LCR, como el lactato, los aminoácidos o la enolasa, pueden proporcionar pistas sobre la enfermedad metabólica subyacente.

Técnicas de neuroimagen

La **radiografía craneal** tiene una utilidad diagnóstica limitada. Se pueden demostrar fracturas, defectos óseos, calcificaciones intracraneales o evidenciar indirectamente el aumento de la PIC. La elevación aguda de la PIC puede causar una separación de las suturas y, si el incremento de presión se produce crónicamente, se puede observar una erosión de las apófisis clinoides posteriores, una ampliación de la silla turca o un aumento de las marcas o impresiones de las circunvoluciones sobre el cráneo.

La **ecografía craneal** es el método de imagen de elección para la detección de la hemorragia intracraneal, la leucomalacia periventricular y la hidrocefalia en bebés con la fontanela anterior abierta. La ecografía es menos sensible que el escáner mediante TC o RM craneal para detectar las lesiones de origen hipóxico-isquémico, pero el uso del Doppler-color o del eco-Doppler, que muestran cambios en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral regional, mejoran su sensibilidad. En general, la ecografía no es una técnica muy útil en niños mayores, aunque puede servir de ayuda durante la intervención al realizar las derivaciones, para la localización de los tumores pequeños y para practicar biopsias con aguja.

La **TC craneal** es una valiosa herramienta de diagnóstico en la evaluación de muchas urgencias neurológicas, así como en algunos procesos que no son ninguna urgencia. Es un procedimiento no invasivo y rápido, que generalmente se puede realizar sin sedación. La TC es una técnica convencional de rayos X, lo que significa que produce radiaciones ionizantes.

Dado que los niños menores de 10 años son varias veces más sensibles a la radiación que los adultos, es importante considerar si la prueba de imagen está realmente indicada y, si es así, valorar si una ecografía o una RM puede ser el estudio más apropiado. En una situación de urgencia, una TC sin contraste puede demostrar las fracturas de cráneo, un neumoencéfalo, las hemorragias intracraneales, una hidrocefalia o una herniación inminente. Si la exploración sin contraste revela una anomalía y no se puede practicar una RM en ese momento, se debe utilizar un contraste no iónico para resaltar las áreas de alteración de la barrera hematoencefálica (p. ej., abscesos, tumores) y/o colecciones de vasos sanguíneos anormales (p. ej., las malformaciones arteriovenosas). La TC es menos útil para el diagnóstico de infartos agudos en los niños, ya que los cambios radiológicos pueden no ser evidentes hasta pasadas las primeras 24 horas. Algunos signos sutiles en la fase temprana (<24 horas) de un infarto pueden ser: un borramiento de los surcos cerebrales, una peor definición de los límites entre la sustancia gris y la sustancia blanca, y el aumento de densidad de la arteria cerebral media (una hipodensidad significativa de dicha arteria suele asociarse con trombosis). De forma habitual, la TC se puede utilizar para demostrar calcificaciones intracraneales o, con la secuencia de tres dimensiones, para evaluar a pacientes con anomalías craneofaciales o craneosinostosis. A pesar de que otros procesos patológicos pueden ser diagnosticados mediante la TC, *generalmente se prefiere la RM, ya que proporciona una imagen más detallada de la anatomía sin necesidad de exponer al paciente a radiaciones ionizantes* (**tabla 608.3**).

La **angiografía por TC craneal** es una herramienta útil para visualizar las estructuras vasculares y se realiza mediante la administración en bolo de una cantidad adecuada de contraste yodado a través de un catéter intravenoso de gran calibre tomando las imágenes de la TC después de que el contraste pase a través de las arterias.

La **RM encefálica** es un procedimiento no invasivo muy adecuado para la detección de una variedad de anomalías, incluyendo las de la fosa posterior y de la médula espinal. La RM es muy sensible a los artefactos de movimiento del paciente; por tanto, muchos niños menores de 8 años tienen que ser sedados para garantizar un estudio adecuado. (La necesidad de sedación ha disminuido en algunos centros gracias al hecho de que las mejoras tecnológicas de la RM permiten realizar los estudios con más rapidez y al hecho de que se han diseñado mejores técnicas de distracción visual para utilizar en un niño mientras se realiza un escáner por RM.) Puesto que la Academia Americana de Pediatría recomienda que los bebés permanezcan sin ingerir alimentos durante, al menos, 4 horas y los niños mayores, durante, al menos, 6 horas antes de la sedación profunda, a menudo es difícil realizar una RM en un bebé o un niño pequeño en la fase aguda. La RM se puede utilizar para evaluar las lesiones cerebrales congénitas o adquiridas, los defectos de migración cerebral, los procesos de desmielinización o de dismielinización, la gliosis postraumática, las neoplasias, el edema cerebral y los ictus (v. **tabla 608.3**). Los agentes de contraste paramagnéticos para RM (p. ej., el gadolinio-ácido dietilenetriaminopentaacético [DTPA]) son eficaces en la identificación de zonas de alteración en la barrera hematoencefálica, como ocurre en los tumores cerebrales primarios y metastásicos, en la meningitis, en la cerebritis, en los abscesos y en la desmielinización activa. La **angiografía por RM** y la **venografía por RM** proporcionan imágenes detalladas de las principales estructuras de los vasos intracraneales y pueden ayudar en el diagnóstico de enfermedades como las malformaciones vasculares, los derrames y las trombosis cerebrales de los senos venosos. La angiografía por RM es el procedimiento de elección en lactantes y en niños pequeños ya que evita las radiaciones ionizantes y el contraste. Sin embargo, la angiografía por TC puede ser preferible en niños mayores, ya que el procedimiento es más rápido y puede evitar la necesidad de sedación; es especialmente útil para evaluar los vasos sanguíneos del cuello, donde existen menos interferencias por artefactos óseos que en el cerebro rodeado por el cráneo.

La **RM funcional** es una técnica no invasiva utilizada para mapear una actividad neuronal específica de procesos cognitivos y/o de funciones sensitivomotoras. Los datos se basan generalmente en la oxigenación de la sangre, aunque también pueden estar basados en el volumen o flujo sanguíneo cerebral local. La RM funcional es útil para la localización quirúrgica de funciones cerebrales fundamentales y tiene varias ventajas sobre otras técnicas de imagen funcional. En concreto, la RM funcional proporciona imágenes de alta resolución, sin exposición a radiaciones ionizantes o al contraste, y permite correlacionar imágenes estructurales y funcionales.

La **espectroscopia por RM (ERM) protónica** es una técnica de imagen molecular en la que se muestra el perfil neuroquímico característico de una región preseleccionada del cerebro en forma de espectro. Se pueden detectar muchos metabolitos, los más comunes son el *N*-acetilaspartato, la creatina y la foscreatina, la colina, el mioinositol y el lactato. Los cambios

Tabla 608.3 Técnica de imagen de elección en diferentes procesos neurológicos

INFARTO ISQUÉMICO O ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO TC o ATC (cabeza y cuello) ± TC de perfusión en pacientes que están inestables o posibles candidatos para recibir activador tisular del plasminógeno u otras intervenciones agudas Si no, RM o ARM (cabeza y cuello) sin y con gadolinio y con imágenes ponderadas en difusión Si los hallazgos de la exploración sugieren una afectación de la circulación anterior se debe realizar una ecografía carotidea en lugar de una ATC o ARM cervical Realizar una VRM si el infarto no sigue una distribución arterial TC o RM detectan infartos de más de 24 h de evolución, aunque generalmente se prefiere RM para evitar radiaciones ionizantes	CEFALEA TC sin y con contraste o RM sin y con gadolinio si se sospecha un trastorno estructural (se prefiere la RM en situaciones no urgentes, porque no conlleva radiación ionizante y proporciona una visualización mejor del parénquima)
HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA TC si menos de 24 h; RM si más de 24 h RM o ARM para evaluar una malformación vascular o un tumor subyacente, etc. Angiografía convencional si ARM no es diagnóstica	TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO TC sin contraste inicialmente RM después de la evaluación inicial y del tratamiento si hay indicaciones clínicas. Las imágenes de tensor de difusión y/o las secuencias de curtosis difusional pueden ser útiles para detectar anomalías sutiles de la sustancia blanca
MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSOA TC para hemorragia aguda; RM o ARM sin y con gadolinio tan pronto como sea posible Angiografía convencional si las pruebas de imagen no invasivas no son diagnósticas	EPILEPSIA RM sin y con gadolinio. Los cortes finos a través de los lóbulos temporales mesiales pueden ser útiles si se sospecha un foco temporal PET SPECT interictal
ANEURISMA CEREBRAL TC sin contraste en hemorragia subaracnoidea aguda ARM o ATC para identificar el aneurisma La angiografía convencional puede ser necesaria en algunos casos DTC para detectar vasoespasmo	TUMOR CEREBRAL RM sin y con gadolinio ERM PET
ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA Ecografía en lactantes Si la ecografía es negativa o si hay discrepancia entre el curso clínico y la ecografía, realizar una RM En niños mayores, TC si se encuentra inestable; si no, RM La ERM puede mostrar un pico de lactato incluso en ausencia de anomalías estructurales y puede ser útil para el pronóstico	ESCLEROSIS MÚLTIPLE RM sin y con contraste Obtener imágenes sagitales en secuencia FLAIR
ENFERMEDADES METABÓLICAS RM, particularmente las secuencias T2 y FLAIR Las imágenes de difusión pueden ser útiles para diferenciar entre cambios agudos y crónicos ERM, SPECT y PET pueden ser útiles en algunas enfermedades	MENINGITIS O ENCEFALITIS TC sin y con contraste antes de la punción lumbar si hay signos de elevación de la PIC en la exploración clínica RM sin y con contraste después de la evaluación inicial y del tratamiento en pacientes con meningitis o encefalitis con complicaciones
HIDROCEFALIA Ecografía (en bebés), TC sin y con contraste o RM sin y con gadolinio para el diagnóstico de hidrocefalia comunicante RM sin y con gadolinio para el diagnóstico de hidrocefalia obstructiva Ecografía (en bebés) o TC para ver la evolución del tamaño ventricular en respuesta al tratamiento	ABSCESO CEREBRAL RM sin y con contraste Las imágenes ponderadas en difusión y la ERM pueden ayudar a diferenciar entre absceso y tumor necrótico TC sin y con contraste si el paciente está inestable, la RM sin y con contraste se realizará cuando sea posible
	TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO RM sin y con gadolinio PET DaTscan (SPECT que usa ioflupano yodo 123 como contraste para detectar transportadores de dopamina cuando se sospechan síndromes parkinsonianos)

ARM, angiografía por resonancia magnética; ATC, angiografía por tomografía computarizada; DTC, ecografía Doppler transcraneal; ERM, espectroscopía por resonancia magnética; FLAIR, recuperación de la inversión de fluido atenuado; PET, tomografía por emisión de positrones; PIC, presión intracraneal; SPECT, tomografía computarizada por emisión de fotón único; VRM, venografía por resonancia magnética.

en el patrónpectral de un área determinada pueden dar pistas sobre la patología subyacente, por lo que la ERM es útil en el diagnóstico de errores innatos del metabolismo, así como en la evaluación preoperatoria y postoperatoria de los tumores cerebrales. La ERM también puede detectar áreas de displasia cortical en pacientes con epilepsia, ya que estas zonas de los pacientes tienen un cociente *N*-acetilaspartato:creatina bajo. Por último, la ERM puede ser útil en la detección de lesiones hipóxico-isquémicas del recién nacido en el primer día de vida, porque en estas áreas aumenta el pico de lactato y disminuye el pico de *N*-acetilaspartato antes de que la imagen se observe alterada en la RM.

La **angiografía cerebral** es el método de referencia para el diagnóstico de los trastornos vasculares del sistema nervioso central, como las malformaciones arteriovenosas, los aneurismas, las oclusiones arteriales y las vasculitis. Para realizar un estudio de los cuatro vasos, se introduce un catéter en la arteria femoral y posteriormente se inyecta un medio de contraste en cada una de las arterias carótidas internas y de las vertebrales. Puesto que la angiografía mediante catéter es un procedimiento invasivo y requiere anestesia general, se suele reservar para la planificación del tratamiento

con cirugía endovascular o con cirugía abierta y para los casos en que los métodos de imagen no invasivos no han permitido confirmar el diagnóstico.

La **tomografía por emisión de positrones (PET)** proporciona una información característica del metabolismo cerebral y de la perfusión mediante la medición de flujo sanguíneo, el consumo de oxígeno y/o el consumo de glucosa. La PET es una técnica cara que se usa con mayor frecuencia en el contexto de programas de cirugía de la epilepsia. La PET-RM es una modalidad clínica emergente que se usa particularmente en la evaluación de cirugía de la epilepsia y en neurooncología. La PET-RM se utiliza fundamentalmente en un contexto de investigación, aunque al menos uno de los hospitales pediátricos en Estados Unidos ha sido pionero en su uso clínico. La **tomografía por emisión de fotón único (SPECT)** que usa Tc^{99m} hexametilpropilenamina oxima es una técnica sensible y de bajo coste para estudiar el flujo sanguíneo cerebral regional. La SPECT es muy útil en la evaluación de las vasculitis, de la encefalitis herpética, de las displasias corticales y de las recidivas de los tumores cerebrales. La PET-RM solo está disponible en unos pocos centros pediátricos de Estados Unidos; proporciona una resolución y una definición del tejido mejores que la SPECT.

Electroencefalografía

Un electroencefalograma (EEG) proporciona un registro continuo de la actividad eléctrica cerebral mediante unos electrodos de referencia colocados en el cuero cabelludo. Aunque la génesis de la actividad eléctrica no es segura, es probable que se origine en los potenciales postsinápticos en las dendritas de las neuronas corticales. Incluso con la amplificación de la actividad eléctrica, no todos los potenciales se registran porque hay un efecto amortiguador del cuero cabelludo, de los músculos, de los huesos, de los vasos y del LCR. Las ondas del EEG se clasifican de acuerdo con su frecuencia como delta (1-3 Hz), theta (4-7 Hz), alfa (8-12 Hz) y beta (13-20 Hz). Estas ondas se alteran por muchos factores, como la edad, el nivel de conciencia, cerrar los ojos, las drogas y los procesos patológicos.

El EEG de vigilia normal se caracteriza por un ritmo dominante posterior sinusoidal, ritmo a 8-12 Hz que predomina en las regiones occipitales en un estado de vigilia relajada con los ojos cerrados. Este primer ritmo se hace evidente a los 3-4 meses y la mayoría de los niños alcanzan la frecuencia típica del adulto, de 8-12 Hz, a la edad de 8 años.

El sueño normal se divide en tres fases en las que no hay movimientos rápidos de los ojos (designadas N1, N2 y N3) y la fase de movimientos rápidos de los ojos (sueño REM). La fase N1 es el periodo de somnolencia y la fase N3 representa el sueño de ondas lentas profundo y reparador. El sueño REM no suele registrarse durante la realización de un EEG de rutina, pero se puede registrar en una grabación durante la noche. La guía clínica de normas técnicas de la Sociedad Americana de Electroencefalografía establece que «se deben obtener siempre que sea posible grabaciones del sueño». Sin embargo, parece que la falta de sueño, no dormir previamente a la realización del EEG, es lo que más aumenta el rendimiento del estudio, sobre todo en los niños con una o más crisis clínicas y mayores de 3 años.

Las alteraciones del EEG se pueden dividir en dos categorías generales: las descargas epileptiformes y el enlentecimiento. Las descargas epileptiformes paroxísticas son picos u ondas agudas, a menudo seguidas de ondas lentas, que interrumpen la actividad de fondo. Pueden ser focales, multifocales o generalizadas. Las descargas focales se pueden ver en disgranulosis cerebrales o en lesiones irritativas, como quistes, tumores de crecimiento lento o tejido de la cicatrización glial; las descargas generalizadas suelen observarse en niños con cerebros estructuralmente normales. Algunos niños que nunca han tenido una crisis epiléptica pueden presentar descargas generalizadas durante la realización de un EEG como rasgo de epilepsia, pero, por sí mismas, no son una indicación de tratamiento. La actividad epileptiforme se puede exacerbar mediante procedimientos de activación, como la hiperventilación y la estimulación lumínosa intermitente.

Al igual que ocurre con las descargas epileptiformes, la identificación del trazado de base del EEG puede ser focal o difusa. Un enlentecimiento focal debería hacer sospechar una alteración funcional o estructural, como un infarto, un hematoma o un tumor. El enlentecimiento difuso del trazado electroencefalográfico es sugestivo de una encefalopatía que generalmente será secundaria a una enfermedad generalizada o a un trastorno tóxico-metabólico.

La monitorización prolongada por video-EEG ofrece una caracterización precisa de los tipos de crisis y ayuda a mejorar el manejo terapéutico de los pacientes, tanto médico como quirúrgico. Permite una diferenciación más precisa de las crisis epilépticas de los eventos paroxísticos que imitan a la epilepsia, incluyendo los ataques recurrentes psicogénos similares a crisis epilépticas. La monitorización por EEG prolongada también puede ser útil para realizar ajustes de la medicación.

Potenciales evocados

Un potencial evocado es una señal eléctrica registrada en el sistema nervioso central después de la presentación de determinado estímulo visual, auditivo o sensorial. La estimulación del sistema visual mediante un destello lumínoso o un modelo de imagen, como un tablero de ajedrez blanco y negro, produce los **potenciales evocados visuales** (PEV) a nivel occipital, registrándose y calculándose su valor medio mediante un ordenador. Las lesiones de la vía visual a cualquier nivel, desde la retina hasta la corteza visual, pueden alterar la morfología y/o la latencia de los PEV. Muchos trastornos desmielinizantes y enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Tay-Sachs, la de Krabbe o la de Pelizaeus-Merzbacher, así como las ceroidolipofuscinosis neuronales, muestran anomalías características del PEV. Los PEV mediante destello lumínoso también pueden ser útiles para evaluar a los neonatos que han sufrido una lesión anóxica, pero la detección de un potencial evocado adecuado no significa necesariamente que el niño tendrá una visión funcional normal.

Los **potenciales evocados auditivos del tronco cerebral** (PEAT) proporcionan una medida objetiva de la audición y son particularmente útiles en los recién nacidos y en niños que no cooperan o cuando han fracasado las técnicas rutinarias de valoración de la audición. Los PEAT están alterados en

muchas enfermedades neurodegenerativas infantiles y son una herramienta importante en la evaluación de pacientes en los que se sospecha un tumor del ángulo pontocerebeloso. Los PEAT pueden emplearse para evaluar la función del tronco cerebral en pacientes en estado de coma porque la morfología y/o la latencia de las ondas no son modificadas por las drogas ni por el nivel de conciencia, pero no permiten predecir con certeza el pronóstico ni la evolución neurológica.

Los **potenciales evocados somatosensoriales** (PESS) se obtienen mediante la estimulación de un nervio periférico (peroneo, mediano) y registrando a continuación la respuesta eléctrica en la región cervical y de la corteza somatosensorial parietal contralateral. Los PESS valoran la integridad funcional de los cordones posteriores y del lemnisco medial, y son útiles para monitorizar la función de la médula espinal durante los procedimientos quirúrgicos de la escoliosis, la coartación de aorta y la reparación del mielomeningocele. Los PESS están alterados en muchas enfermedades neurodegenerativas y son los potenciales evocados más fiables para predecir la evolución y el pronóstico neurológico de un paciente después de una lesión grave del SNC.

Pruebas metabólicas y genéticas específicas y generales

A los niños con discapacidad intelectual o retraso en el desarrollo frecuentemente se les evalúa con pruebas metabólicas y/o genéticas. Los estudios de cribado en el recién nacido deben ser comprobados de nuevo antes de realizar nuevos estudios. Las características específicas de la anamnesis del niño y de la exploración física pueden apuntar a un trastorno o a un grupo de trastornos concretos, lo que permite el examen genético o metabólico específico, o los estudios cromosómicos, para que sean fructíferos. La secuenciación del exoma completo a veces se utiliza en aquellas situaciones en las que estos estudios son negativos o no existen características diferenciadoras en la anamnesis o en la exploración física del niño que apunten a un subgrupo concreto de diagnósticos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 609

Anomalías congénitas del sistema nervioso central

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

Las malformaciones del sistema nervioso central (SNC) abarcan los defectos del tubo neural (DTN) y las malformaciones asociadas de la médula espinal; los encefaloceles; los trastornos de especificación de estructura (las estructuras de sustancia gris, los trastornos de migración neuronal, las alteraciones de la conectividad y la formación de vías y comisuras); los trastornos de la fosa posterior, del tronco del encéfalo y del cerebro; los trastornos de crecimiento y de volumen del cerebro, y los trastornos del crecimiento y de la forma del cráneo. La clasificación etiológica de estas entidades es sindrómica, no sindrómica, variaciones del número de copias y de un gen único también es importante. Estos trastornos pueden aparecer de forma espontánea o como consecuencia de una exposición ambiental. El descubrimiento de las causas de un único gen y variaciones en el número de copias (deleciones) ha superado nuestros conocimientos de los mecanismos epigenéticos y ambientales que causan estas malformaciones.

Estos trastornos son heterogéneos en su presentación. Clínicamente pueden manifestarse como alteraciones de la forma y/o del tamaño de la cabeza, hidrocefalia, anomalías cerebrales fetales en la ecografía, encefalopatía y crisis convulsivas neonatales, retraso del neurodesarrollo, deterioro cognitivo y discapacidad intelectual, hipotonía, alteraciones motoras y parálisis cerebral, convulsiones, epilepsia y epilepsia refractaria al tratamiento, disfunción de los nervios craneales y disfunción de la médula espinal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

609.1 Defectos del tubo neural

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

HIDROCEFALIA

Los defectos del tubo neural (DTN) constituyen la mayor parte de las anomalías congénitas del SNC y derivan del fallo del cierre espontáneo del tubo neural entre la 3.^a y la 4.^a semana del desarrollo intrauterino. Aunque la causa precisa de los DTN sigue siendo desconocida, hay evidencia de que muchos factores, como hipertermia, fármacos (ácido valproico), malnutrición, niveles bajos de folatos en los eritrocitos, sustancias químicas, obesidad materna o diabetes y determinantes genéticos (mutaciones en vías enzimáticas que responden o dependen de folatos) pueden afectar de forma adversa al desarrollo del SNC desde el momento de la concepción. En algunos casos, un mal estado nutricional materno o su exposición a radiaciones antes de la concepción pueden aumentar la probabilidad de malformaciones congénitas del SNC. La espina bífida oculta, el meningocele, el mielomeningocele, el encefalocele, la anencefalia, el síndrome de regresión caudal, el seno dérmico, la médula anclada, la siringomielia, la diastematomyelia, el lipoma que afecta al cono medular y/o al *filum terminale*, así como la rara afección denominada iniencefalia son los principales defectos del tubo neural.

El sistema nervioso humano se origina del ectodermo primitivo, que también da lugar a la epidermis. El ectodermo, el endodermo y el mesodermo forman las tres capas germinales primarias que se desarrollan hacia la 3.^a semana. El endodermo, en especial la placa de la notocorda y el mesodermo intraembionario, induce al ectodermo suprayacente a desarrollar la placa neural durante la 3.^a semana de desarrollo embrionario (fig. 609.1A). El fallo de la inducción normal es responsable de la mayor parte de los DTN, así como de los trastornos del desarrollo del prosencéfalo. El rápido crecimiento de las células de la placa neural produce una invaginación del surco neural y la diferenciación de un grupo de células, la cresta neural, que migran en dirección lateral sobre la superficie del tubo neural (v. fig. 609.1B). La placa de la notocorda termina localizándose a nivel central en la notocorda y actúa como base alrededor de la cual se desarrollará finalmente la columna vertebral. Con la formación de la columna vertebral, la notocorda involuciona y se transforma en el núcleo pulposo de los discos intervertebrales. Las células de la cresta neural se diferencian para formar el sistema nervioso periférico, incluyendo los ganglios espinales y vegetativos, así como los ganglios de los nervios craneales V, VII, VIII, IX y X. Además, la cresta neural da origen a las leptomeninges y a las células de Schwann, que son responsables de la mielinización del sistema nervioso periférico. Se cree que la duramadre surge del mesodermo paraaxial. En la región del embrión destinada a ser la cabeza existen patrones similares. En esta región, la notocorda es reemplazada por el mesodermo precordial.

Durante la 3.^a semana del desarrollo embrionario se completa la invaginación del surco neural y se forma el tubo neural separándose del ectodermo superficial (v. fig. 609.1C). El cierre del tubo neural se produce inicialmente en la zona correspondiente a la futura unión entre la médula espinal y el bulbo raquídeo, y avanza con rapidez tanto en dirección caudal como rostral. Durante un breve periodo de tiempo, el tubo neural permanece abierto en ambos extremos, de modo que el canal neural se comunica libremente con la cavidad amniótica (v. fig. 609.1D). El defecto de cierre del tubo neural permite la excreción de sustancias fetales (p. ej., α -fetoproteína [AFP], acetilcolinesterasa) al líquido amniótico, que sirven como marcadores bioquímicos de un DTN. *La detección prenatal de AFP en el suero materno a las 16-18 semanas de gestación es un método eficaz para identificar embarazos con riesgo de DTN intraútero.* Normalmente, el extremo rostral del tubo neural se cierra a los 23 días y el neuroporo caudal se cierra mediante un proceso de neurulación secundaria hacia los 27 días del desarrollo, antes del momento en que muchas mujeres saben que están embarazadas.

El tubo neural embrionario consta de tres zonas: ventriculares, manto y marginal (v. fig. 609.1E). La capa ependimaria está constituida por células neuroepiteliales, pluripotenciales, dispuestas de forma seudoestratificada en columnas. Determinadas células neuroepiteliales se diferencian en neuronas primitivas o neuroblastos y forman la capa del manto. La zona marginal está formada por células de la capa externa del neuroepitelio, que finalmente se convierte en sustancia blanca. Los glioblastos, que actúan como las células primitivas de mantenimiento en el SNC, también derivan de las células neuroepiteliales de la zona ependimaria. Migran hacia el manto y las zonas marginales para convertirse en futuros astrocitos y oligodendroctos. Es probable que la microglía se origine a partir de las células mesenquimales en una etapa posterior del desarrollo fetal cuando

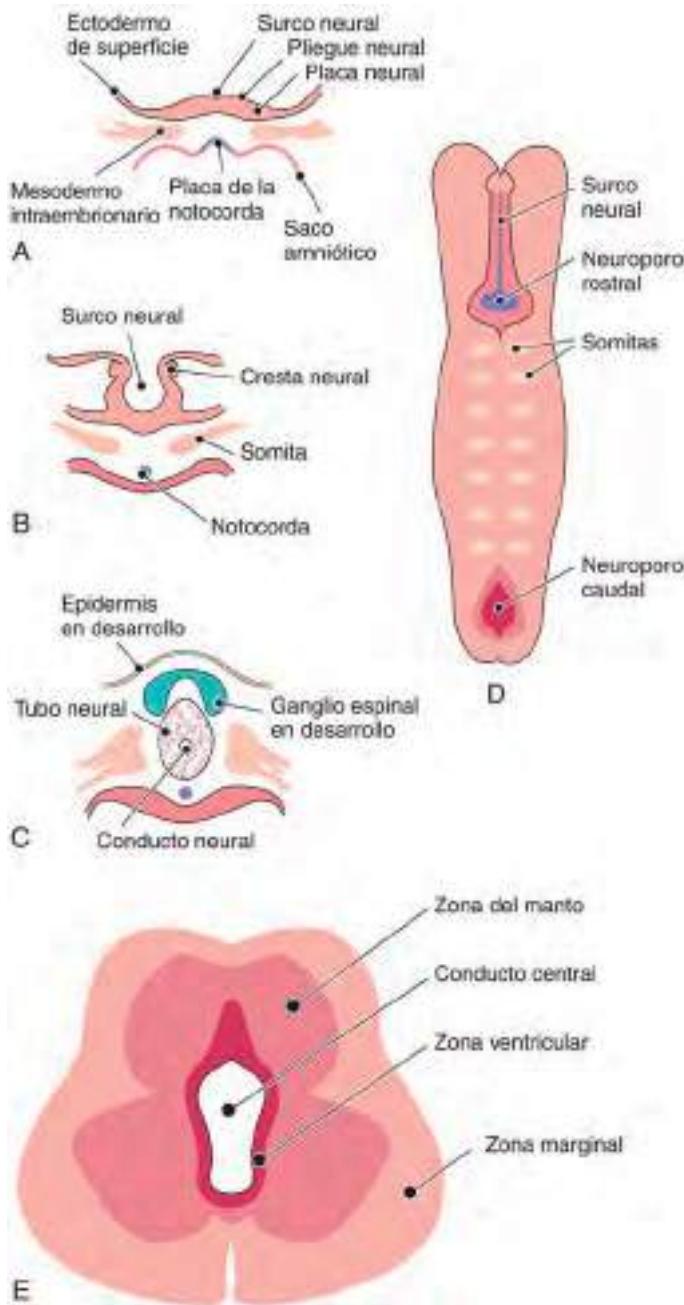


Fig. 609.1 Ilustración esquemática del desarrollo del sistema nervioso central. A, Secciones transversales de la placa neural durante la 3.^a semana. B, Formación del surco neural y la cresta neural. C, Desarrollo del tubo neural. D, Dibujo longitudinal que muestra el cierre inicial del tubo neural en la región central. E, Dibujo transversal del tubo neural embrionario (médula espinal primitiva).

los vasos sanguíneos empiezan a penetrar en el sistema nervioso en fase de desarrollo.

609.2 Espina bífida oculta (disrafismo espinal oculto)

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

La espina bífida oculta es una anomalía frecuente que consiste en un defecto de los cuerpos vertebrales en la línea media sin protrusión de la médula espinal ni de las meninges. La mayoría de los individuos están asintomáticos y no presentan signos neurológicos, y la malformación



Fig. 609.2 Aspecto clínico de las lesiones cutáneas lumbosacras en la línea media. **A**, Hemangioma sacro medial en un paciente con lipomielomeningocele oculto. **B**, Malformación capilar con un mechón de hipertrofia en un paciente con un seno dérmico. **C**, Cola humana en un lactante con un lipomielomeningocele subyacente. **D**, Zona de hipertricosis en línea media (cola de fauno). (**A-C** de Kos L, Drolet BA: *Developmental abnormalities*. En Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB, editors: *Neonatal dermatology*, ed 2, Philadelphia, 2008, WB Saunders. **D** de Spine and spinal cord: developmental disorders. En Schapira A, editor: *Neurology and clinical neuroscience*, Philadelphia, 2007, Mosby.)



Fig. 609.3 **A**, En la exploración inicial destacaba una placa lumbosacra ulcerada rodeada de un ribete vascular rojo. **B**, Imagen con saturación grasa sagital de la línea media, potenciada en T1, con contraste de la columna lumbosacra al inicio que muestra el cono descendido al nivel vertebral L4 sugestivo de médula anclada. **C**, Recurrencia de una hemangioma lumbosacro tras la interrupción de propranolol oral. **D**, Imagen con saturación grasa sagital de la línea media, potenciada en T1, con contraste de la columna lumbosacra a los 6 meses que muestra una nueva lesión nodular captante en la parte final del cono (flecha) compatible un hemangioma intratecal. Además, hay una gran hemangioma en el espacio epidural en la canal espinal sacro (asteriscos) con extensión presacra (puntas de flecha). (De Yu J, Maheshwari M, Foy AB, et al: *Neonatal lumbosacral ulceration masking lumbosacral and intraspinal hemangiomas associated with occult spinal dysraphism*, J Pediatr 175:211-215, 2016.)

Tabla 609.1 Lesiones cutáneas asociadas con disrafismo espinal oculto

TÉCNICA DE IMAGEN INDICADA

Masa o lipoma subcutáneo
Mechón de pelo
Seno o quiste dérmico
Hoyuelos atípicos (profundidad, >5 mm, >25 mm del borde anal)
Lesión vascular, como hemangioma o telangiectasia
Apéndices cutáneos o lesiones polipoideas, como lesiones cutáneas o apéndices que simulan una cola
Lesiones que simulan una cicatriz (aplasia cutis)

INDICACIÓN DUDOSA DE TÉCNICA DE IMAGEN

Manchas hiperpigmentadas
Desviación del pliegue interglúteo

NO PRECISA TÉCNICA DE IMAGEN

Hoyuelos simples (<5 mm, <25 mm del borde anal)
Fosita coccígea

De Williams H: *Spinal sinuses, dimples, pits and patches: what lies beneath?* Arch Dis Child Educ Pract Ed 91:ep75-ep80, 2006.

graso, seno dérmico y/o médula anclada. La radiografía de la columna en estos casos puede mostrar defectos óseos o ser normal. La RM medular es la técnica de elección para investigar todos los casos de disrafismo espinal oculto (fig. 609.4 y v. fig. 609.3). En los neonatos se puede realizar una ecografía de la zona como evaluación inicial, pero la RM es más precisa a cualquier edad.

Un **seno dermoide** generalmente se ve como un pequeño orificio cutáneo que conduce a un canal estrecho que en ocasiones está indicado por unos pelos que sobresalen, un mechón de pelo o un nevo vascular. Los senos dermoides aparecen en la línea media, en la zona donde se observan los meningoceles o los encefaloceles, es decir, en la región lumbosacra o en la occipital, respectivamente, y, en ocasiones, en el área cervical o torácica. El trayecto de los senos dermoides puede atravesar la duramadre y actuar como vía de entrada de infecciones. Una meningitis recurrente de origen indeterminado debe conducir a realizar un examen cuidadoso para buscar una pequeña fístula en la región de la línea media dorsal, incluyendo la parte posterior de la cabeza. Los senos lumbosacros asientan generalmente sobre la región glútea y son equivalentes a los craneales. También se puede asociar un síndrome de médula anclada. En la diastematomielia de forma habitual hay anomalías óseas asociadas que precisarán tratamiento quirúrgico y se realizará de forma simultánea al desanclaje de la médula espinal.

En la tabla 609.1 se recogen las indicaciones de una técnica de imagen espinal en los pacientes con lesiones cutáneas.

no tiene generalmente ninguna consecuencia. Algunos autores utilizan el término de **espina bífida oculta** para denominar al defecto simple de fusión posterior de los cuerpos vertebrales, como contraposición al disrafismo espinal verdadero. Este defecto no se asocia a malformaciones de la médula espinal. Otras formas clínicamente más significativas de malformaciones cerradas de la médula espinal se denominan más correctamente **disrafismo espinal oculto**. En la mayoría de estos casos hay manifestaciones cutáneas, como un hemangioma, cambio de color de la piel, una fosita, un bultito, un seno dermoide o un mechón de cabello (fig. 609.2 y 609.3). La radiografía simple de columna en la espina bífida oculta puede mostrar un defecto de cierre de las láminas y arcos posteriores vertebrales que afecta típicamente a L5 y S1; no hay anomalías de las meninges, ni de la médula espinal ni de las raíces nerviosas. El disrafismo espinal oculto a menudo se asocia a anomalías más importantes de la médula espinal, como siringomielia, diastematomyelia, lipoma, filum

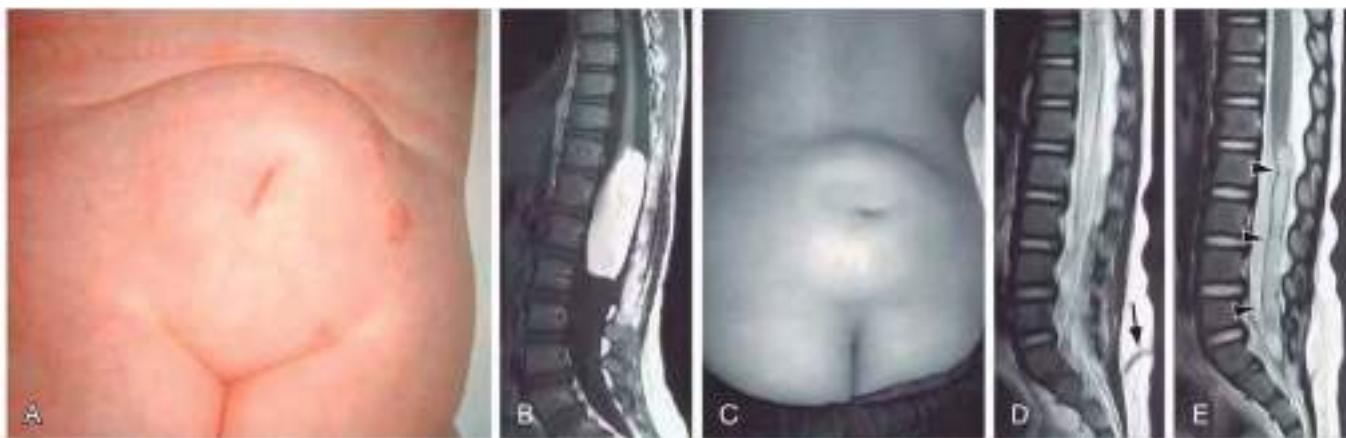


Fig. 609.4 Signos clínicos y hallazgos de neuroimagen asociados con disrafismo oculto. **A**, Lipoma lumbosacro. El lipoma subcutáneo está en continuidad con la médula espinal a través de un defecto en los músculos, el hueso y la duramadre subyacentes. **B**, Imagen sagital ponderada en T1, se observa un lipoma intradural, que en la parte superior se fusiona con el cono medular. **C**, Lipoma y seno dérmico central. **D** y **E**, Seno dérmico con un sinus dermoide en una niña de 8 años, imagen parasagital media ponderada en T2 que muestra un seno sacro dérmico en la grasa subcutánea que se dirige oblicuamente hacia abajo (flecha dentro) (**D**). La imagen sagital media ponderada en T2 muestra un enorme saco dermoide dural (puntas de flecha) que se extiende cranealmente hacia la punta del cono medular (**E**). La masa tiene una intensidad de señal más baja que el LCR y está delimitada por una fina línea de menor señal. (**A** de Thompson DNP: *Spinal dysraphic anomalies: classification, presentation and management*, Paed Child Health 24:431-438, 2014, Fig 4; **B**, **D** y **E** de Rossi A, Biancheri R, Cama A, et al: *Imaging in spine and spinal cord malformations*, Eur J Radiol 50(2):177-200, 2004, Fig 9a; y **C** de Jaiswal AK, Garg A, Mahapatra AK: *Spinal ossifying lipoma*, J Clin Neurosci 12:714-717, 2005, Fig 1.)

609.3 Meningocele

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

Un meningocele se forma cuando las meninges se hernian a través de un defecto de los arcos vertebrales posteriores o en la parte anterior del sacro. La médula espinal generalmente es normal y adopta una posición también normal en el canal medular, aunque en ocasiones existe una médula anclada, una siringomielia o una diastematomielia. Se manifiesta como una masa fluctuante en la línea media a lo largo de la columna vertebral que puede tener transluminación positiva, generalmente en la región lumbar. La mayor parte de los meningoceles están bien recubiertos por la piel y no suelen representar un riesgo inmediato para el paciente. Es necesario realizar una exploración neurológica cuidadosa. También se debe considerar la necesidad de practicar un estudio ortopédico y urológico. En los niños asintomáticos con exploración neurológica normal y recubrimiento cutáneo completo del meningocele, la cirugía puede demorarse e incluso, a veces, no es necesaria.

Antes de efectuar la corrección quirúrgica del defecto debe examinarse completamente al paciente mediante radiografías, ecografía y RM para determinar la extensión del tejido nervioso afectado, si existe, y las anomalías asociadas, como la diastematomielia, el lipoma y una posible médula espinal anclada clínicamente significativa. Para identificar a los niños con vejiga neurógena que pueden tener riesgo de desarrollar deterioro de la función renal es necesario realizar un estudio urológico que suele incluir una cistomanometría. A los pacientes con fistulización del líquido cefalorraquídeo (LCR) o con una fina cubierta cutánea se les debe realizar inmediatamente tratamiento quirúrgico para prevenir una meningitis. Se recomienda la realización de una TC craneal o RM cerebral en los niños con meningocele, ya que puede asociarse una hidrocefalia en algunos casos. El meningocele anterior protruye hacia el interior de la pelvis a través de un defecto en el sacro, originando síntomas de estreñimiento y disfunción vesical debido al tamaño creciente de la lesión. Las niñas pueden presentar anomalías asociadas del tracto genital, como una fistula rectovaginal o un tabicamiento de la vagina. La radiografía simple muestra un defecto del sacro y la TC o la RM delimitan la extensión del meningocele y las anomalías asociadas.

609.4 Mielomeningocele

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

El mielomeningocele constituye la forma más grave de disrafismo, también denominado de puerta o forma abierta, que afecta a la columna vertebral y a la médula espinal, y que aparece con una incidencia aproximada de 1/4.000 nacidos vivos.

ETIOLOGÍA

La causa del mielomeningocele es desconocida, pero, al igual que en todos los defectos de cierre del tubo neural, incluida la anencefalia, existe una predisposición genética; el riesgo de recurrencia después de tener un hijo afectado es del 3-4% y se incrementa al 10% cuando hay antecedentes de dos hijos anteriores afectados. Las evidencias epidemiológicas y la existencia de casos familiares de anencefalia, de mielomeningocele y de craneorraquisquisis sugieren que un factor hereditario, de base poligénica, contribuye de forma significativa a la etiología de los DTN. Los factores nutricionales y ambientales también intervienen en la etiología del mielomeningocele.

Los folatos están íntimamente relacionados en la prevención y en la etiología de los DTN. Los folatos intervienen en reacciones de transferencia de un carbono único y pueden existir en cualquier forma química. El ácido fólico (ácido pteroilmonoglutámico) es la forma más oxidada y estable de folato, y no se encuentra de manera natural en los alimentos, pero es la forma utilizada para complejos vitamínicos y alimentos suplementados, particularmente la harina. La mayoría de los folatos naturales (folato de los alimentos) son pteroílpoliglutamatos, que contienen de una a seis moléculas adicionales de glutamato unidas en un péptido ligado a un γ-carboxil glutamato. Las coenzimas con folatos están implicadas en la síntesis de ADN, la síntesis de purinas, la generación de ácido fórmico en el conjunto de los formatos y en la interconversión de aminoácidos, convirtiendo homocisteína en metionina, proporcionando metionina para la síntesis de S-adenosilmetionina (SMAe, un agente importante para la metilación *in vivo*). Las mutaciones en genes que codifican enzimas implicadas en el metabolismo de la homocisteína pueden estar implicadas en la patogenia del mielomeningocele. Estas enzimas son la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), la cistationina β-sintetasa y la metionina sintetasa. Se ha observado que la asociación de una variante termolábil de la 5,10-MTHFR con madres de niños con DTN puede darse en más del 15% de los casos de DTN que pueden prevenirse. La utilización materna de suplementos de ácido fólico durante el período preconceptual reduce la incidencia de defectos del tubo neural en las gestaciones de riesgo, al menos, en el 50%. *Para que sean eficaces, los suplementos de ácido fólico deben iniciarse antes de la concepción y continuarse al menos hasta la 12.^a semana de gestación, cuando se ha completado la neurulación.* Los mecanismos por los que el ácido fólico previene los DTN siguen siendo poco conocidos.

PREVENCIÓN

Véase también el capítulo 62.6

El Servicio de Salud Pública de Estados Unidos recomienda que todas las mujeres en edad de procrear que puedan quedarse embarazadas tomen 0,4 mg diarios de ácido fólico y que las mujeres que han tenido una ges-

tación previa con un niño con DTN sean tratadas con 4 mg diarios de ácido fólico, comenzando 1 mes antes del momento programado para la gestación. La dieta actual proporciona cerca de la mitad de los requerimientos diarios de ácido fólico. Para incrementar la ingesta de ácido fólico, en EE.UU. y Canadá se ordenó en 1998 enriquecer la harina, la pasta, el arroz y los alimentos que contienen maíz con 0,15 mg de ácido fólico por 100 g. Este suplemento de ácido fólico es insuficiente para satisfacer los requerimientos mínimos necesarios para prevenir los DTN. Por ello, los programas educativos de información y los complementos de ácido fólico continúan siendo esenciales para las mujeres que desean quedarse embarazadas y posiblemente en todas las que se encuentren en edad fértil. Ciertos fármacos (como aquellos que antagonizan con el ácido fólico, como la trimetoprima, y anticonvulsionantes, como la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital y la primidona) incrementan el riesgo de mielomeningocele. El ácido valproico, otro antiepileptico, causa DTN, aproximadamente, en el 1-2% de las gestaciones cuando se administra durante el embarazo. Algunos especialistas en epilepsia recomiendan que todas las mujeres en edad fértil que toman fármacos anticonvulsionantes reciban también suplementos de ácido fólico. Puede haber un umbral para los niveles ideales de folato en los eritrocitos (900-1.000 nmol/l), que se asocia a un riesgo marcadamente reducido de DTN.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El mielomeningocele produce una disfunción de muchos órganos y estructuras, como alteraciones esqueléticas, cutáneas y del tracto genitourinario y gastrointestinal, además de la del sistema nervioso periférico y el SNC. El mielomeningocele puede localizarse a cualquier nivel del neuroeje, pero en el 75% de los casos lo hace en la región lumbosacra. La extensión y el grado del déficit neurológico dependen de la localización del mielomeningocele y de las lesiones asociadas. Una lesión en la región sacra inferior causa incontinencia rectal y vesical asociada a una anestesia del área perianal, pero sin afectación de la función motora. Los recién nacidos con defectos en la región lumbar media o lumbotorácica presentan típicamente una estructura quística sacular cubierta por una fina capa de tejido parcialmente epitelizado (fig. 609.5) o como una placoda neural plana sin cubrir por tejido. Cuando hay una membrana o un quiste, los restos de tejido nervioso son visibles por debajo de esta membrana, que en ocasiones puede romperse produciendo la salida de LCR.

La exploración del lactante muestra una parálisis flácida de las extremidades inferiores, ausencia de reflejos tendinosos profundos, ausencia de respuesta al tacto y al dolor, y una elevada incidencia de deformidades de las extremidades inferiores (pies zambos, contracturas de tobillos y/o rodillas y subluxación de caderas). Algunos niños pueden tener un goteo urinario constante y una relajación del esfínter anal. Otros niños no tienen pérdida de orina y de hecho tienen una presión vesical alta y disinergería del esfínter. El mielomeningocele de la región lumbar media tiende a producir signos de neurona motora inferior debido a la malformación del cono y de las estructuras medulares situadas por encima de él.

Los lactantes con mielomeningocele suelen presentar un déficit neurológico más extenso cuanto más alto se localice en la región dorsal. A veces, en estos niños se asocia una giba cifótica que requiere corrección ortopédica durante el periodo neonatal. Los pacientes con mielomeningocele de la región dorsal superior o cervical generalmente tienen un déficit neurológico mínimo y la mayoría de los casos no tiene hidrocefalia. Pueden tener una afectación neurógena de la vejiga y del intestino.



Fig. 609.5 Mielomeningocele lumbar cubierto por una fina capa cutánea.

Al menos, el 80% de los pacientes con mielomeningocele a quienes no se les ha realizado cirugía fetal desarrolla hidrocefalia asociada a una **malformación de Chiari de tipo II**. Generalmente, los pacientes con un mielomeningocele sacro tienen un riesgo muy bajo de hidrocefalia. La posibilidad de desarrollar hidrocefalia después del periodo neonatal debe considerarse siempre, independientemente del nivel espinal. El sistema ventricular puede aumentar de tamaño lentamente o bien de forma rápida, y originar una protrusión de la fontanela anterior, con dilatación de las venas del cuero cabelludo, ojos en «puesta de sol», irritabilidad y vómitos asociados con un aumento del perímetro craneal. Alrededor del 15% de los lactantes con hidrocefalia y malformación de Chiari de tipo II puede desarrollar síntomas de disfunción del tronco del encéfalo con dificultad para la alimentación, crisis de asfixia, estridor, apnea, parálisis de cuerdas vocales, acumulación de secreciones y espasticidad de las extremidades superiores que, si no se trata, pueden conducir a la muerte. Estas **crisis** en la malformación de Chiari son originadas por la herniación del bulbo raquídeo y de las amígdalas cerebelosas a través del *foramen magnum* y a malformaciones endógenas del cerebelo y del tronco del encéfalo, causantes de disfunción.

TRATAMIENTO

El tratamiento y la supervisión de un niño con mielomeningocele y de su familia requieren un abordaje por un equipo multidisciplinario que incluya cirujanos, otros médicos y fisioterapeutas, con uno de ellos (con frecuencia, un pediatra) que actúe como portavoz y coordinador del programa de tratamiento. La noticia de que un hijo recién nacido tiene una enfermedad grave, como un mielomeningocele, causa en los padres un considerable sentimiento de tristeza y desolación. Necesitan tiempo para comprender la afección y las complicaciones asociadas, y para decidir sobre los diferentes procedimientos y planes de tratamiento. Un profesional experto debe explicar la situación, el pronóstico y los plazos del tratamiento a los padres en un entorno tranquilo y sereno. Cuando es posible, conversar con los padres de otros niños con DTN puede ser útil para resolver cuestiones y temas importantes.

La cirugía se realiza habitualmente en los primeros días después del nacimiento, pero puede demorarse varios días (excepto cuando hay una fistula de LCR) para permitir que los padres tengan tiempo de adaptarse a la noticia y prepararse para los múltiples procedimientos e inevitables problemas que deberán afrontar. Antes de la cirugía también deben evaluarse otras posibles anomalías congénitas asociadas, así como de la función renal. La mayoría de los centros pediátricos trata de forma agresiva a la mayor parte de los niños con mielomeningocele. Después de la corrección quirúrgica del mielomeningocele, la mayoría de los lactantes requiere un sistema de derivación para la hidrocefalia. Si aparecen síntomas o signos de disfunción del tronco del encéfalo está indicada la descompresión quirúrgica urgente de fosa posterior. Los pies zambos requieren medidas ortopédicas.

Un aspecto importante del tratamiento es la evaluación y revaloración cuidadosa del sistema genitourinario. Enseñar a los padres y finalmente al paciente, a sondar de forma periódica la vejiga neurógena es una medida crucial para mantener un bajo volumen residual y una baja presión vesical para prevenir las infecciones del tracto urinario y el reflujo, que pueden conducir a pielonefritis, hidronefrosis y daño vesical. *Se deben utilizar sondas y guantes sin látex para prevenir una posible alergia al látex.* En función de la situación y evolución del paciente y los resultados de la exploración física se realizarán de forma periódica urocultivos y valoraciones de la función renal, incluyendo electrólitos y creatinina séricos, así como gammagrafía renal, cistouretrografía, ecografía renal y cistomanometría. Este abordaje terapéutico del tracto urinario ha reducido mucho la necesidad de procedimientos quirúrgicos de derivación y ha disminuido la morbilidad y la mortalidad asociadas a enfermedad renal progresiva en estos pacientes. Un aumento vesical a edades tardías puede corregir la incontinencia urinaria en algunos niños.

Aunque la incontinencia fecal es frecuente y mal aceptada socialmente durante la edad escolar, no tiene los mismos riesgos de daño orgánico que la disfunción urinaria, si bien ocasionalmente se puede producir impactación fecal y/o megacolon. Muchos niños pueden conseguir entrenamiento intestinal mediante un régimen de enemas o supositorios a intervalos de tiempo determinados, lo que permite la evacuación de forma predeterminada una o dos veces al día. Hay que vigilar el tono del esfínter anal si el paciente requiere frecuentemente enemas por la retención fecal. La apendicostomía para la aplicación de enemas anterógrados también puede ser útil. (v. cap. 354).

El deseo de los niños y los padres es conseguir la deambulación funcional y puede lograrse dependiendo del nivel de la lesión y de la función de

los músculos iliopsoas esté conservada. Casi todos los niños con lesiones sacras o lumbosacras consiguen una deambulación funcional; alrededor de la mitad de los niños con defectos más altos pueden caminar con la utilización de muletas y otras medidas ortésicas. La deambulación con frecuencia es más difícil durante la adolescencia debido al incremento de masa corporal. *El deterioro de la deambulación, sobre todo en los primeros años, debe hacer pensar en la existencia de una médula anclada y otros problemas neuroquirúrgicos.*

En algunos centros se ha efectuado intraútero el cierre quirúrgico de la lesión espinal (cap. 115.8). Hay menor incidencia de anomalías del tronco del encéfalo y de hidrocefalia (menos derivaciones), así como mejor desarrollo motor. Ello respalda la idea de que el defecto debe progresar intraútero y que el cierre quirúrgico prenatal puede prevenir el desarrollo de una mayor pérdida funcional. El diagnóstico intraútero se apoya en la determinación materna de α -fetoproteína sérica (AFP) y en la ecografía fetal (v. cap. 115.7).

PRONÓSTICO

La mortalidad de un niño con mielomeningocele, tratado de forma agresiva, se aproxima al 10-15% y la mayoría de los fallecimientos tiene lugar antes de los 4 años, aunque pueden producirse complicaciones potencialmente mortales a cualquier edad. Al menos, el 70% de los supervivientes tiene inteligencia normal, pero presenta problemas de aprendizaje y trastornos convulsivos con mayor frecuencia que la población general. Los episodios previos de meningitis o ventriculitis pueden afectar negativamente a la función cognitiva e intelectual. Dado que el mielomeningocele es un trastorno discapacitante crónico, se requiere un seguimiento multidisciplinario periódico y constante de por vida. La alteración de la función renal es uno de los determinantes más importantes de mortalidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

609.5 Encefalocele

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

Hay dos formas fundamentales de disrafia que afectan al cráneo y dan lugar a una protrusión del tejido a través de un defecto óseo de la línea media; se denominan cráneo bífido. El meningocele craneal consiste en un saco meníngeo lleno solo de LCR y el encefalocele craneal contiene este saco y además corteza cerebral, cerebelo o porciones del tronco del encéfalo. El tejido nervioso contenido en el encefalocele suele presentar anomalías en el examen microscópico. El defecto craneal aparece sobre todo en la región occipital, en el inion o por debajo de este, pero en ciertos lugares del mundo es más frecuente el encefalocele frontal o frontonasal (transfrontal, esfenoetmoidal, esfenomaxilar, esfenoorbitario, transesfenoideal). Algunas lesiones frontales se asocian con labio leporino y fisura palatina. Estas anomalías son diez veces menos frecuentes que los defectos de cierre del tubo neural que afectan a la columna vertebral. Se supone que su etiología es similar a la de la anencefalia y el mielomeningocele, ya que se han descrito casos de cada uno de ellos en la misma familia.

Los lactantes con encefalocele craneal tienen mayor riesgo de desarrollar hidrocefalia por estenosis del acueducto, malformación de Chiari o síndrome de Dandy-Walker. En la exploración se puede ver un pequeño saco con un tallo pedunculado o una gran estructura quística que puede superar el tamaño del cráneo. La lesión puede estar completamente cubierta por piel, pero puede estar desprovista de ella; en esos casos es necesario repararla quirúrgicamente de forma urgente. La transluminación del saco puede indicar la presencia de tejido nervioso. Está indicado realizar una radiografía simple del cráneo y de la columna cervical para definir la anatomía del cráneo y las vértebras. La ecografía es más útil para determinar el contenido del saco. La RM y la TC ayudan a definir el espectro de la lesión. Los niños con meningocele craneal suelen tener buen pronóstico, mientras que los pacientes con encefalocele tienen riesgo de problemas visuales, microcefalia, discapacidad intelectual y crisis comiciales. En general, los niños con tejido nervioso en el interior del saco e hidrocefalia asociada son los casos de peor pronóstico.

El encefalocele craneal habitualmente forma parte de un cuadro sindrómico. El síndrome de Meckel-Gruber es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente que se caracteriza por un encefalocele occipital, labio leporino o paladar hendido, microcefalia, microftalmia, anomalías genitales, riñones poliquísticos y polidactilia. El encefalocele puede diag-

nosticarse intraútero mediante la determinación de los niveles séricos maternos de AFP o con la ecografía, midiendo el diámetro biparietal del cráneo e identificando el encefalocele. La RM del feto nos puede ayudar a definir las anomalías del SNC asociadas y el grado de herniación cerebral dentro del encefalocele.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

609.6 Anencefalia

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

El niño con anencefalia muestra un aspecto característico con un gran defecto de la calota, las meninges y el cuero cabelludo asociado a un cerebro rudimentario, como resultado de un defecto del cierre del neuroporo rostral, la apertura anterior del tubo neural. El cerebro primitivo consta de porciones de tejido conjuntivo, vasos y de neuroglía. Suelen faltar los hemisferios cerebrales y el cerebelo, y solo puede identificarse un resto de tronco del encéfalo. La glándula hipofisaria es hipoplásica y no hay haces piramidales en la médula espinal debido a la ausencia de la corteza cerebral. Otras anomalías asociadas incluyen orejas plegadas, paladar hendido y defectos cardíacos congénitos, que aparecen en el 10-20% de los casos. La mayoría de los lactantes con anencefalia fallece pocos días después del nacimiento.

La incidencia aproximada de anencefalia es de 1/1.000 nacidos vivos; Irlanda, Gales y el norte de China son los países con mayor incidencia. El riesgo de recurrencia es del 4%, aproximadamente, y aumenta hasta el 10% cuando la pareja ha tenido dos gestaciones previas con niños afectados. Se han implicado muchos factores causales de anencefalia, como el bajo nivel socioeconómico, las deficiencias nutricionales y vitamínicas, y un gran número de factores tóxicos y ambientales. Es muy probable que para producir una anencefalia interaccionen varios estímulos nocivos sobre un huésped genéticamente susceptible. La frecuencia de anencefalia ha disminuido de forma progresiva desde la década de 1990. Alrededor del 50% de los casos de anencefalia se asocia a polihidramnios. Se deben controlar los nuevos embarazos de las parejas que han tenido un niño con anencefalia mediante amniocentesis, la determinación de los niveles de AFP y un examen ecográfico entre las semanas 14 y 16 de gestación. La suplementación prenatal con ácido fólico disminuye el riesgo de esta afección.

609.7 Trastornos de la migración neuronal

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

Los trastornos de la migración neuronal pueden dar lugar a anomalías menores con pocas o ninguna repercusión clínica (pequeña heterotopía neuronal) o a alteraciones estructurales o funcionales devastadoras del SNC (discapacidad intelectual, epilepsia, lisencefalia o esquizencefalia, sobre todo la forma de labios abiertos) (fig. 609.5). Uno de los mecanismos más importantes para el control de la migración neuronal es el sistema de fibras gliales radiales que guía las neuronas hasta su localización apropiada. Las neuronas que migran se fijan a las fibras gliales radiales y después llegan a localizaciones predeterminadas para finalmente formar la corteza cerebral diseñada de forma precisa en seis capas. Otro importante mecanismo es la migración tangencial de las neuronas progenitoras destinadas a convertirse en interneuronas corticales. La gravedad y extensión del trastorno se relaciona con numerosos factores, como el momento de determinada lesión y un gran número de factores favorecedores ambientales y genéticos. Algunas malformaciones corticales pueden deberse a mutaciones somáticas, como las mutaciones del gen de la cinesina en pacientes con paquigiria.

LISENCEFALIA

La lisencefalia o agiria es un trastorno poco frecuente que se caracteriza por la ausencia de circunvoluciones cerebrales y por la falta del desarrollo de la cisura de Silvio, dando al encéfalo el aspecto de un cerebro fetal de 3 a 4 meses. El trastorno se debe probablemente a una migración anómala de los neuroblastos durante la etapa embrionaria precoz y generalmente se acompaña de un aumento de tamaño de los ventrículos laterales y de heterotopias en la sustancia blanca. En algunas formas, la corteza tiene



Fig. 609.6 RM ponderada en T1 que demuestra una heterotopia en banda. Una fina capa de sustancia blanca (flecha negra) se encuentra entre la banda de sustancia gris heterotópica y la superficie cortical. En ambos lóbulos frontales existe un defecto de la organización cortical con lisencefalía (flecha blanca).



Fig. 609.7 RM de un lactante con lisencefalía. Obsérvense la ausencia de surcos cerebrales y el desarrollo deficiente de las cisuras de Silvio, junto con un sistema ventricular aumentado de tamaño.

cuatro capas en lugar de las seis capas habituales y existe un fino anillo de sustancia blanca periventricular y numerosas heterotopias de sustancia gris visibles mediante el estudio microscópico. También existen formas más leves de lisencefalía.

Clínicamente, estos lactantes presentan fallo del crecimiento, microcefalia, un marcado retraso del desarrollo y, a menudo, una encefalopatía epiléptica grave. Con frecuencia se acompaña de anomalías oculares, como hipoplasia del nervio óptico y microftalmia. La lisencefalía puede suceder como un hallazgo aislado, pero se asocia al **síndrome de Miller-Dieker** en alrededor del 15% de los casos. Estos niños tienen una facies característica con frente prominente, hundimiento bitemporal, orificios nasales antevertidos, labio superior prominente y micrognatia. Alrededor del 70% de los niños con SMD tiene delecciones cromosómicas visibles o submicroscópicas en 17p13.3.

En pacientes con SMD existe una delección del gen *LIS-1* (lisencefalía 1) en la región cromosómica 17p13.3. La TC y la RM muestran típicamente un cerebro liso con ausencia de surcos (fig. 609.7). La *doblecortina* es un gen ligado al cromosoma X. Las mutaciones de este gen en varones originan lisencefalía y en mujeres una heterotopia cortical en banda. Otras formas importantes de lisencefalía son el **síndrome de Walker-Warburg** y otras malformaciones con aspecto cortical en empedrado.

ESQUIZENCEFALIA

Se caracteriza por la presencia de unas hendiduras unilaterales o bilaterales en los hemisferios cerebrales debido a una anomalía de la morfogénesis (fig. 609.8). La hendidura puede estar fusionada o no y, cuando es grande y unilateral, puede confundirse con un quiste porencefálico. No es infrecuente que los bordes de la hendidura estén rodeados por tejido cerebral anómalo, sobre todo con microgiria. La RM cerebral es el método diagnóstico de elección para estudiar la esquizencefalía y las anomalías asociadas.

Cuando las hendiduras son bilaterales, muchos pacientes presentan discapacidad intelectual grave, crisis comiciales de difícil control y microcefalia, así como tetraparesia espástica. Algunos casos de esquizencefalía bilateral se asocian con **displasia septoóptica** y alteraciones endocrinológicas. La esquizencefalía unilateral es una causa habitual de hemiparesia congénita. No está claro el papel de la genética en el origen de la esquizencefalía. En ciertos casos de esquizencefalía familiar se observan algunas mutaciones génicas.

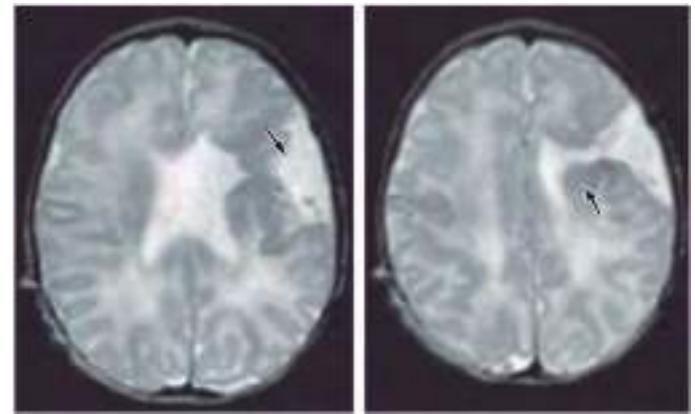


Fig. 609.8 RM cerebral, corte axial que muestra esquizencefalía unilateral. Ejemplo de una esquizencefalía de labio abierto con una fisura que comunica el ventrículo con el espacio craneal extraaxial (flecha en imagen izquierda). En alguna de estas fisuras se observan improntas de heterotopias de sustancia gris (flecha en imagen derecha).

HETEROTOPIAS NEURONALES

Se reconocen varios subtipos de heterotopias neuronales, como la **heterotopia nodular periventricular**, la **heterotopia subcortical** (que incluye la heterotopia en banda) y la heterotopia glioneuronal marginal. Se caracterizan por producir una epilepsia refractaria al tratamiento. Se han identificado varios genes responsables de estas alteraciones del desarrollo cortical.

POLIMICROGIRIAS

La polimicrogiria se caracteriza por un aumento de circunvoluciones pequeñas separadas por un surco superficial ensanchado (fig. 609.9). Suelen manifestarse por epilepsia, en ocasiones refractaria al tratamiento farmacológico. La presencia de un gen *KBP* truncado se ha implicado en una familia con varios miembros que presentaban polimicrogiria; en la **tabla 609.2** se destacan otros trastornos.

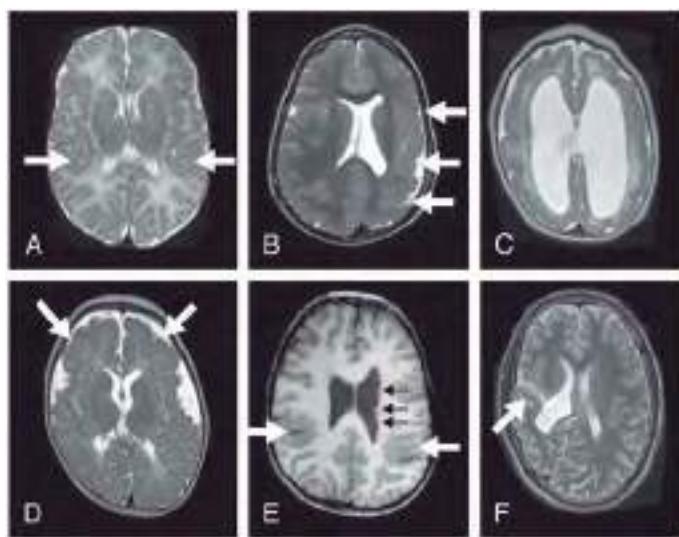


Fig. 609.9 RM de los subtipos habituales de polimicrogiria. Todas las imágenes son axiales ponderadas en T1 o en T2. **A**, PMG perisilviana bilateral con microgiros visibles alrededor de ambas cisuras silvianas (flechas) e insulas. La sustancia blanca brilla porque el paciente es un neonato. **B**, PMG perisilviana unilateral con PMG máxima en la región perisilviana izquierda que se extiende anterior y posteriormente más allá de la propia región perisilviana (flechas). **C**, PMG generalizada bilateral, sustancia blanca brillante y ventrículos laterales dilatados con baja señal periventricular sugestiva de calcificación en un niño con infección congénita por citomegalovirus. **D**, PMG frontal bilateral frontal con PMG irregular sutil a lo largo de todos los lóbulos frontales (flechas). **E**, PMG perisilviana bilateral (flechas blancas) con heterotopia de sustancia gris nodular periventricular (flechas negras). **F**, Un hemisferio derecho pequeño que contiene una hendidura de espesor completo tapizada por PMG (flecha) compatible con una esquizencefalia. (De Stutterd CA, Leventer RJ: Polymicrogyria: a common and heterogeneous malformation of cortical development, Am J Med Genet [Semin Med Genet] 166C:227-239, 2014, Fig 1.)

DISPLASIAS CORTICALES FOCALES

Las displasias corticales focales se caracterizan por una alteración en la laminación cortical en una zona muy delimitada de la corteza. La RM cerebral de alta resolución en ocasiones muestra una de estas áreas en pacientes con epilepsia farmacorresistente.

PORENCEFALIA

La porencefalía es la presencia de quistes o cavidades en el cerebro que se deben a defectos del desarrollo o a lesiones adquiridas, como el infarto cerebral. Los verdaderos quistes porencefálicos se localizan, sobre todo, en la región de la cisura de Silvio y generalmente se comunican con el espacio subaracnoidal o el sistema ventricular, o ambos. Representan anomalías del desarrollo por alteraciones de la migración celular y se asocian con frecuencia a otras malformaciones cerebrales, como microcefalia, desarrollo anómalo de las circunvoluciones adyacentes y encefalocele. Los lactantes afectados tienden a presentar muchos problemas que incluyen discapacidad intelectual, hemiparesia o tetraparesia espástica, atrofia óptica y convulsiones.

Se han identificado diferentes factores de riesgo en el desarrollo de quistes porencefálicos, como los infartos venosos hemorrágicos, procesos trombofílicos como la deficiencia de proteína C o de factor V de Leiden, la trombocitopenia autoinmune perinatal, la enfermedad de von Willebrand, el tratamiento de la madre con warfarina, el consumo materno de cocaína, infecciones congénitas o traumatismos como la amniocentesis y el traumatismo materno abdominal. Se han descrito mutaciones en los genes *COL4A1* y *COL4A2* en algunos casos familiares de porencefalía.

Los quistes seudoporencefálicos se desarrollan característicamente durante el periodo perinatal o posnatal, y derivan de anomalías de la circulación arterial o venosa (infarto, hemorragia). Estos quistes tienden a ser unilaterales, no se comunican con una cavidad llena de líquido y no se asocian a anomalías de la migración celular ni a malformaciones del SNC. Los niños con quistes seudoporencefálicos pueden presentar hemiparesia y crisis comiciales focales durante el primer año de vida, y en ocasiones una encefalopatía o una hipotonía neonatal en el periodo de lactante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 609.2 Síndromes en los que se ha comunicado polimicrogiria en numerosas ocasiones

SÍNDROME	PATRÓN PMG	OTRAS CARACTERÍSTICAS	BASE GENÉTICA
Aicardi	Variable, multifocal	Agenesia del cuerpo calloso, lagunas retinianas	Ligado a X: gen desconocido
Chudley-McCullough	Frontal	Sordera neurosensorial, hidrocefalia, agenesia del cuerpo calloso	Mutaciones <i>GPSM2</i>
DiGeorge/velocardiofacial	Perisilviana, unilateral o bilateral	Defectos cardíacos, hipoplasia paratiroidea, dismorfia facial, hipoplasia tímica	Deleción 22q11.2
Ehlers-Danlos	Perisilviana y frontal	Fragilidad cutánea, distensión cutánea, laxitud articular, contusiones	Múltiples genes
Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki)	Perisilviana	Dismorfia facial, anomalías digitales, anomalías esqueléticas, microcefalia	Mutaciones <i>MLL2</i> y <i>KDM6A</i>
Knobloch	Frontal	Anomalías oculares, defectos occipitales del cráneo	Mutaciones <i>COL18A1</i>
Leigh y otros trastornos mitocondriales, incluido déficit de PDH	Variable	Múltiples anomalías del SNC, acidosis láctica, neurodegeneración, alteraciones oculares	Mitocondrial, incluidos trastornos de la cadena respiratoria
Meckel-Gruber	Variable	Meningoencefalocele occipital, arrinencefalia, riñones poliquísticos, polidactilia, alteraciones de las vías biliares	Autosómica recesiva, múltiples genes
Megalencefalia-malformación capilar-polimicrogiria (MCAP)	Variable	Macrocefalia, malformaciones vasculares, sindactilia, en ocasiones hiperelasticidad o piel gruesa	Mutaciones <i>PIK3CA</i>
Megalencefalia-polimicrogiria-polidactilia-hidrocefalia (MPPH)	Variable	Macrocefalia, polidactilia	Mutaciones <i>PIK3R2</i> y <i>AKT3</i>
Warburg-Micro	Frontal	Microcefalia, cataratas, microcórnea, atrofia óptica, hipogenitalismo, hipoplasia del cuerpo calloso	Mutaciones <i>RAB3GAP</i>
Óculo-cerebro-cutáneo (Delleman)	Frontal	Anomalías orbitarias, defectos cutáneos y múltiples anomalías cerebrales	Possiblemente autosómica dominante, gen desconocido

Tabla 609.2

Síndromes en los que se ha comunicado polimicrogiria en numerosas ocasiones (cont.)

SÍNDROME	PATRÓN PMG	OTRAS CARACTERÍSTICAS	BASE GENÉTICA
Peña-Shokeir	Variable	IUGR, camptodactilia, anquilosis múltiple, dismorfia facial, hipoplasia pulmonar	Autosómica recesiva, múltiples genes
Sturge-Weber	Angiomatosis cortical subyacente	Hemangioma facial, glaucoma	Mutaciones somáticas en GNAQ
Displasia tanatofórica	Temporal	Anomalías esqueléticas, pulmones hipoplásicos, megalencefalía	Autosómica dominante, múltiples genes
Zellweger y otros trastornos peroxisomales	Generalizada	Dismielinización de la sustancia blanca, dismorfia facial, disgenesia biliar intrahepática, epífisis punteadas, quistes renales	Peroxisomal (mutaciones de la familia de genes PEX, PXMP y PXR)

De Stutterd CA, Leventer RJ: Polymicrogyria: a common and heterogeneous malformation of cortical development. Am J Med Genet (Semin Med Genet) 166C:227-239, 2014, Table 1.

609.8 Agenesia del cuerpo calloso

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

La agenesia del cuerpo calloso consiste en un grupo heterogéneo de trastornos con expresión clínica muy variable; los pacientes pueden tener anomalías intelectuales y neurológicas graves, o estar asintomáticos y tener una inteligencia normal (fig. 609.10). El cuerpo calloso se desarrolla a partir de la placa comisural que se sitúa en la proximidad del neuroporo anterior. Una lesión de la placa comisural o una disruptión de la señalización genética que especifica y organiza esta zona durante la embriogénesis precoz puede causar una agenesia del cuerpo calloso.

Cuando la agenesia del cuerpo calloso es un fenómeno aislado, el paciente puede continuar estando asintomático. Cuando se acompaña de anomalías cerebrales debidas a alteraciones de la migración celular, como heterotopias, polimicrogiria y paquigiria (circunvoluciones amplias y anchas), los pacientes suelen tener problemas neurológicos significativos, como discapacidad intelectual, microcefalia, hemiparesia o diplegia y crisis epilépticas.

Las características anatómicas de la agenesia del cuerpo calloso se detectan mediante la RM y muestran las astas frontales ampliamente separadas con una posición anormalmente elevada del tercer ventrículo entre los ventrículos laterales. La RM delimita con precisión la extensión del defecto del cuerpo calloso.

La ausencia del cuerpo calloso puede heredarse como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X, como rasgo autosómico dominante y, a veces, como un rasgo autosómico recesivo. La malformación puede estar causada por trastornos cromosómicos específicos, en especial por la trisomía 8 y por la trisomía 18. Se han observado mutaciones de un único gen de múltiples genes que producen agenesia del cuerpo calloso. También se ha identificado la presencia de variaciones del número de copias (deleciones) aunque generalmente cuando la agenesia se asocia a otras anomalías. La agenesia del cuerpo calloso también se observa en algunos trastornos metabólicos (tabla 609.3).

El **síndrome de Aicardi** representa un trastorno complejo que afecta a diferentes sistemas y que asocia agenesia del cuerpo calloso, retinopatía lacunar característica y espasmos infantiles. Los pacientes son casi siempre del sexo femenino, lo que sugiere una anomalía genética del cromosoma X (podría ser letal en varones durante la vida fetal). Las convulsiones aparecen en los primeros meses y son típicamente resistentes a los anticonvulsivos. El electroencefalograma muestra un registro de actividad independiente en ambos hemisferios y a menudo hemihiposarritmia como consecuencia de la ausencia del cuerpo calloso. Todos los pacientes tienen discapacidad intelectual grave y pueden tener vértebras anormales que pueden estar fusionadas o solo parcialmente desarrolladas (hemivértebra). Los hallazgos más característicos del síndrome de Aicardi son las anomalías de la retina, que incluyen defectos lacunares y el coloboma del nervio óptico.

La **colpocefalia** se caracteriza por un agrandamiento anormal de las astas occipitales de los ventrículos laterales que puede identificarse desde el período fetal. La colpocefalia se puede observar aislada o asociada a agenesia del cuerpo calloso. Puede verse en casos de microcefalia y en casos de megalencefalía anatómica, como la que se asocia al **síndrome de Sotos**.

HOLOPROSENCEFALIA

La holoprosencefalia es un trastorno del desarrollo cerebral originado por una formación defectuosa del prosencéfalo y una alteración de la inducción de las estructuras del cerebro anterior. La anomalía, que tiene un espectro de gravedad variable, se clasifica en tres grupos: alobular, semilobular y lobular,

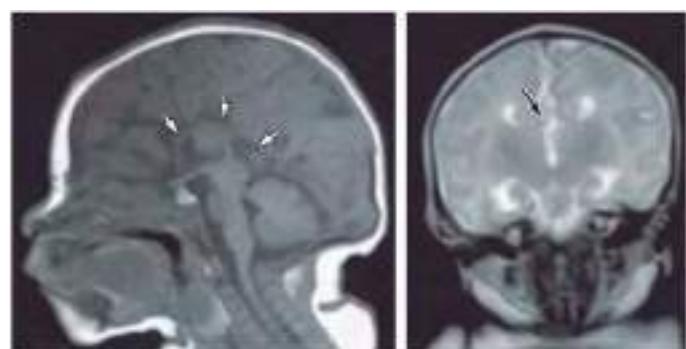


Fig. 609.10 RM cerebral que muestra agenesia del cuerpo calloso. Corte sagital (imagen izquierda) y corte coronal (imagen derecha) de un niño que presenta una ausencia completa de una estructura sagital-media de sustancia blanca (flechas en imagen izquierda). El corte coronal (imagen derecha) muestra (aunque la imagen está artefactada por movimiento) la ausencia de una estructura de unión entre los dos hemisferios (área debajo de la flecha).

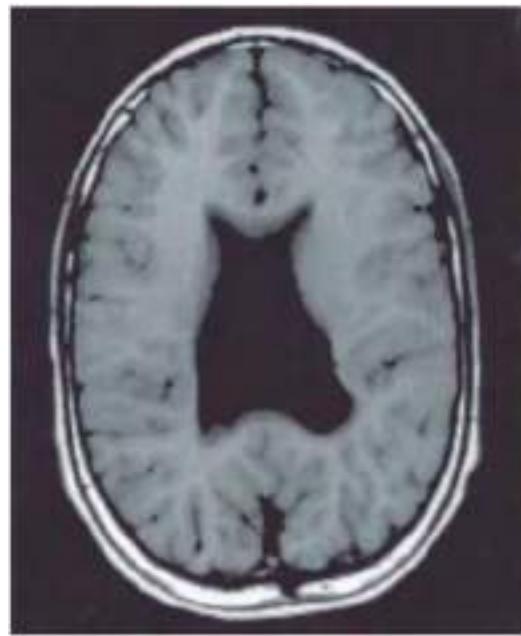


Fig. 609.11 Holoprosencefalia lobular. RM ponderada en T1 que demuestra el fallo de separación de los hemisferios con un único ventrículo fusionado persistente.

dependiendo del grado del fallo en la división prosencéfala (fig. 609.11). Un cuarto tipo, la variante de fusión interhemisférica media o **sintelencefalía**, implica la existencia de una zona de comunicación de los lóbulos frontales y parietales posteriores. En los casos graves son frecuentes las anomalías faciales que incluyen ciclopía, sinoftalmía, cebocoefalia, una única fosa nasal,

Tabla 609.3 Trastornos asociados con la agenesia del cuerpo calloso*

TRASTORNO	CARACTERÍSTICAS DESTACADAS	TRASTORNO	CARACTERÍSTICAS DESTACADAS
CON GENES IDENTIFICADOS [†]		CON GENES IDENTIFICADOS [†]	
Síndrome de Andermann (KCC3)	ACC, neuropatía progresiva y demencia	ACC VISTA OCASIONALMENTE (LISTA PARCIAL) [‡]	Espasticidad y neuropatía progresivas, cuerpo calloso delgado
Síndrome de Donnai-Barrow (LRP2)	Hernia diafragmática, exófalo, ACC, sordera	ACC con paraparesia espástica (SPG11; SPG15)	Craneosinostosis coronal, asimetría facial, nariz bífida
Displasia frontonasal (ALX1)	ACC, microftalmía extrema bilateral, hendidura facial oblicua bilateral	Síndrome craneofrontonasal	HDC, hipoplasia pulmonar, alteraciones craneofaciales
XLAG (ARX)	Lisencefalía, ACC, epilepsia refractaria al tratamiento	Síndrome de Fryns	Blefarofimosis, micrognatia, contracturas, ACC
Microcefalia (TBR2)	ACC, polimicrogiria	Síndrome de Marden-Walker	Encefalocele, polidactilia, poliquistosis renal
Microcefalia con patrón de circunvoluciones simplificado y ACC (WDR62)		Síndrome de Meckel-Gruber	ACC, atrofia cerebral y cerebelosa, mioclonias, encefalopatía progresiva
Síndrome de Mowat-Wilson (ZFHXB1B)	Enfermedad de Hirschsprung, ACC	Hiperglucemia no cetósica (GLDC, GCST, GCSH)	Microftalmía, marcas cutáneas lineales, crisis comiciales
Epilepsia dependiente de piridoxina (ALDH7A1)	ACC, crisis comiciales, otras malformaciones encefálicas	Microftalmía con defectos cutáneos lineales	Hendidura faríngea, alteraciones craneofaciales, ACC, RM
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa (PDHA1, PDHB, PDHX)	ACC con otras alteraciones encefálicas	Síndrome de Opitz G	Hamartoma lingual, microretrognatia, clinodactilia
ACC con acidosis láctica mortal (MRPS16)	Deficiencia de los complejos I y IV, ACC, malformaciones encefálicas	Síndrome orofaciocutánea	Acidosis láctica, crisis comiciales, RM profundo y espasticidad
Síndromes HSAS/MASA (L1CAM)	Hidrocefalia, pulgares aducidos, ACC, RM	Deficiencia de piruvato descarboxilasa	Pulgares y dedos gordos de los pies anchos, RM, microcefalia
ACC VISTA SIEMPRE (SIN GEN IDENTIFICADO TODAVÍA)		Síndrome de Rubinstein-Taybi	Hipoplásia del septum pellucidum y del quiasma óptico
Síndrome acrocálcico	ACC, polidactilia, alteraciones craneofaciales, RM	Displasia septoóptica (síndrome de Morsier)	Hipercrecimiento físico, RM, alteraciones craneofaciales
Síndrome de Aicardi	ACC, lagunas coriorretinianas, espasmos del lactante, RM	Síndrome de Sotos	Microcefalia, microftalmía, microgenitales, RM
Síndrome de Chudley-McCullough	Sordera, hidrocefalia, ACC, colpocefalia	Síndrome de Warburg micro	Microcefalia, crisis comiciales, malformaciones cardíacas, 4p-
Síndrome FG	RM, ACC, alteraciones craneofaciales, macrocefalia	Síndrome de Wolf-Hirschhorn	
Síndrome genitorrotuliano	Ausencia de rótulas, malformaciones urogenitales, ACC		
Síndrome de Temtamy	ACC, coloboma óptico, alteraciones craneofaciales, RM		
Síndrome de Toriello-Carey	ACC, alteraciones craneofaciales, malformaciones cardíacas, RM		
Síndrome de Vici	ACC, albinismo, infecciones recidivantes, RM		

*No se dispone de datos de incidencia fiable para estos síndromes muy infrecuentes.

[†]Símbolos de los genes entre paréntesis.

[‡]Muchos de estos casos pueden tener también siempre un cuerpo calloso delgado y displásico, como el síndrome de Sotos o la agenesia del cuerpo calloso (ACC) con paraparesia espástica (SPG11). El solapamiento entre la ACC y estas afecciones aún se está evaluando. Otros símbolos de genes se omiten en esta sección.

4p-, delección de la región terminal del brazo corto del cromosoma 4; define el genotipo de los pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn; ACC, agenesia del cuerpo calloso; ARX, gen homeodominio relacionado con aristaless; HDC, hernia diafragmática congénita; HSAS/MASA, hidrocefalia ligada al cromosoma X/retraso mental, afasia, marcha arrastrando los pies y pulgares aducidos; KCC3, cotransportador KCl 3; L1CAM, molécula de adhesión celular L1; MRPS16, proteína ribosómica mitocondrial S16; RM, retraso mental; SPG11, paraparesia espástica 11; XLAG, lisencefalía ligada al cromosoma X con ausencia de cuerpo calloso y genitales ambiguos; ZFHXB1B, homeodominio de dedo de zinc 1b.

De Sheri EH, Hahn JS: Disorders of forebrain development. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editors: *Swaiman's pediatric neurology*, 5th ed., Philadelphia, 2012, WB Saunders, Table 23-2.

atresia de coanas, un incisivo central único y agenesia premaxilar, ya que el mesodermo precordial que induce el prosencéfalo ventral también es responsable de la inducción de las estructuras faciales mediales. En las formas más leves se observan anomalías faciales menos marcadas. La holoprosencefalia aloocular se caracteriza por la presencia de un ventrículo único, ausencia de la hoz y fusión de los ganglios basales. Hay que tener cuidado en no sobrediagnosticar este trastorno basándose solo en las anomalías ventriculares. Para el diagnóstico es fundamental observar que otras estructuras profundas de línea media, como el n úcleo caudado, el putamen, el globo pálido o el hipotálamo, también presenten defectos de división.

Los niños afectados con esta forma aloocular tienen una elevada tasa de mortalidad, pero algunos niños viven durante años. La mortalidad y la morbilidad en las formas leves son variables. El pronóstico en estos casos debe hacerse con precaución. La incidencia de la holoprosencefalia oscila entre 1/5.000 y 1/16.000 nacidos vivos. El diagnóstico prenatal puede confirmarse mediante ecografía después de la 10.^a semana de gestación en las formas más graves, pero la RM fetal en edades gestacionales posteriores proporciona más información anatómica y, por tanto, precisión diagnóstica.

La causa de la holoprosencefalia generalmente no se identifica, aunque parece existir una asociación con diabetes materna en muchos casos. Algu-

nas anomalías cromosómicas, las delecciones en los cromosomas 7q y 3p, 21q, 2p, 18p y 13q, así como la trisomía 13 y 18, representan más del 50% de todos los casos. Se ha demostrado que las mutaciones en el gen *sonic hedgehog* del cromosoma 7q causan holoprosencefalia. En *Gene Reviews* se recogen 14 causas monogénicas. Clínicamente es importante buscar otras anomalías asociadas, ya que muchos síndromes pueden presentar holoprosencefalia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

609.9 Agenesia de los nervios craneales y disgenesia de la fosa posterior

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

La clasificación de los trastornos del desarrollo de los pares craneales, del tronco cerebral y del cerebelo sigue basándose en criterios anatómicos, pero es probable que los futuros sistemas de clasificación estén basados en la

biología molecular, en los genes implicados y en la función que desempeñan en el desarrollo de la arquitectura cerebral.

TRASTORNOS CONGÉNITOS DE DENERVACIÓN CRANEAL

La ausencia de los nervios craneales o de sus correspondientes núcleos centrales ha sido descrita en varios trastornos e incluye defectos del nervio óptico, la ptosis congénita, el fenómeno de Marcus Gunn (los movimientos mandibulares de succión causan simultáneamente movimientos de parpadeo; esta sincinesia congénita deriva de una inervación anómala de los nervios trigémino y oculomotor), defectos de los nervios trigémino, auditivo y defectos de los nervios IX, X, XI y XII. El mejor conocimiento de estos trastornos y de sus causas genéticas ha dado lugar al término *trastornos congénitos de denervación craneal*.

La hipoplasia del nervio óptico puede darse de forma aislada o como parte del complejo displasia septoóptica (síndrome de De Morsier). La displasia septoóptica puede deberse a una mutación del gen *HESX1*. El **síndrome de Möbius** se caracteriza por debilidad muscular facial bilateral, que con frecuencia se asocia a una parálisis del nervio oculomotor externo. Se ha descrito una hipoplasia o agenesia de los núcleos del tronco del encéfalo, así como ausencia o disminución del número de fibras musculares. Los niños afectados presentan debilidad muscular facial en el período neonatal que causa dificultades para la alimentación por no poder succionar de forma adecuada. La facies inmóvil e inexpresiva de estos niños puede dar la falsa impresión de discapacidad intelectual; la mayoría de los casos tendrá un desarrollo neurológico normal. El aspecto facial del síndrome de Möbius se puede mejorar mediante cirugía.

El **síndrome de retracción de Duane** se caracteriza por una limitación congénita del movimiento horizontal del globo ocular y en algunos casos por retracción al intentar la aducción del ojo, que según se cree se debe a una inervación anómala del músculo recto lateral por parte del nervio oculomotor común. En este síndrome también se han demostrado alteraciones del desarrollo de los pares craneales.

Menos frecuente que los síndromes de Duane y de Möbius es el grupo de trastornos conocido como **fibrosis congénita de los músculos extraoculares**, que se caracteriza por una marcada restricción de los movimientos oculares y ptosis palpebral por alteración del desarrollo del nervio oculomotor común y troclear y/o alteraciones en la inervación de los músculos extraoculares.

TRASTORNOS DEL TRONCO DEL ENCÉFALO Y DEL CEREBELO

Los trastornos de las estructuras de la fosa posterior incluyen no solo las malformaciones del tronco del encéfalo y del cerebro sino también las anomalías de los compartimentos del LCR. Las malformaciones más frecuentes son la malformación de Chiari, la malformación de Dandy-Walker, los quistes aracnoides, la megacisterna magna, la persistencia de la bolsa de Blake, el síndrome de Joubert, la rombencefalosinapsis, la enfermedad de Lhermitte-Duclos e hipoplásias pontocerebelosas.

La **malformación de Chiari** es la malformación más frecuente de la fosa posterior y del tronco del encéfalo. Consiste en la herniación de las amigdalas cerebelosas a través del *foramen magnum* (v. fig. 609.14). A menudo también se asocia una alteración del desarrollo de los huesos de la base del cráneo que origina una fosa posterior pequeña. Los pacientes pueden estar sintomáticos o asintomáticos. Las malformaciones de Chiari pueden aparecer de forma aislada u observarse en pacientes con el síndrome de Ehlers-Danlos, cistinosis u otros trastornos óseos del tejido conectivo. Las formas sintomáticas suelen hacerlo al final de la infancia. Uno de los síntomas puede ser una cefalea que empeora con el esfuerzo y otras maniobras que aumentan la presión intracranial. Pueden producirse síntomas de compresión del tronco del encéfalo, como diplopía, disfunción orofaringea, espasticidad, acúfenos o vértigo. También puede haber hidrocefalia obstructiva y/o siringomielia (v. fig. 609.14).

La **malformación de Dandy-Walker** es parte de un *continuum* de las anomalías de fosa posterior que incluye la dilatación quística del cuarto ventrículo, hipoplasia del vermis cerebeloso, hidrocefalia y agrandamiento de la fosa posterior con elevación de los senos venosos laterales y del tentorio. También puede haber anomalías extracraneales. Habitualmente se acompaña de alteraciones neurológicas con una repercisión variable. La malformación de Dandy-Walker puede deberse a anomalías cromosómicas, a alteraciones de un único gen y por exposición a teratógenos.

Los **quistes aracnoides** de la fosa posterior pueden asociarse con hidrocefalia. La megacisterna magna se caracteriza por un aumento del espacio del LCR en la región inferior y dorsal al vermis cerebeloso. Cuando se presenta de forma aislada, se considera una variante de la normalidad. La bolsa de

Blake persistente es un quiste que obstruye el espacio subaracnoideo y se asocia con hidrocefalia.

El **síndrome de Joubert** es un trastorno autosómico recesivo (ciliopatía) con una marcada heterogeneidad genética que se caracteriza por hipoplasia del vermis cerebeloso y el **signo de la muela** pontomesencefálica (una fosa interpeduncular profunda con unos pedúnculos cerebelosos superiores gruesos y rectos) (fig. 609.12). Se puede asociar hipotonía, ataxia (en la primera infancia), alteraciones características de la respiración, como apnea episódica y hiperpnea (que mejora con la edad), retraso global de neurodesarrollo, nistagmo, estrabismo, ptosis y apraxia oculomotora. Puede haber muchas anomalías sistémicas asociadas (síndrome de Joubert y trastornos relacionados), como displasia progresiva de la retina (amaurosis congénita de Leber), coloboma, cardiopatía congénita, riñón microquístico, fibrosis hepática, polidactilia, protrusión de la lengua y tumores de los tejidos blandos de la lengua (fig. 609.13).

La **rombencefalosinapsis** se define por ausencia o hipoplasia de vermis junto con fusión o ausencia de separación de las estructuras profundas del cerebelo en la línea media. Con frecuencia se acompaña de ventriculomegalia e hidrocefalia. Las manifestaciones clínicas son variables, puede ser asintomática o puede haber deterioro cognitivo, alteración del desarrollo del lenguaje, epilepsia y espasticidad. La **enfermedad de Lhermitte-Duclos** es un gangliocitoma displásico del cerebelo que origina un aumento de volumen localizado del cerebelo, macrocefalia, signos cerebelosos y crisis convulsivas.

Las **hipoplásias pontocerebelosas** son un grupo de trastornos caracterizados por la alteración del desarrollo del cerebelo y de la protuberancia que se acompañan de signos histopatológicos de muerte neuronal y proliferación de glía que sustituye al tejido neuronal. Las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas; se puede observar hipotonía, dificultades de la alimentación, retraso del neurodesarrollo y alteraciones respiratorias. Se reconocen dos formas clínicas, el tipo I (con signos de afectación de la motoneurona del asta anterior) y el tipo II (con signos extrapiramidales, crisis comiciales y microcefalia adquirida), que pueden verse en el contexto del síndrome de Walker-Warburg, la enfermedad músculo-ojo-cerebro, los trastornos congénitos de la glucosilación de tipo 1A, las citopatías mitocondriales, la exposición a teratógenos, la infección congénita por citomegalovirus, la aciduria 3-metilglutacónica, el síndrome PEHO (encefalopatía progresiva con edema, hipsarritmia y atrofia óptica), la hipoplásia cerebelosa autosómica recesiva y en otros subtipos de hipoplásia cerebelosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

609.10 Microcefalia

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

Cuando el perímetro craneal de un niño está más de tres desviaciones estándar (DE) por debajo de la media para la edad y el sexo, se considera que dicho niño padece una microcefalia. Este hallazgo es relativamente frecuente entre niños con retraso del desarrollo neurocognitivo. Aunque existen muchas causas de microcefalia, en la mayoría de los cerebros se encuentran anomalías de la migración neuronal durante el desarrollo fetal, incluyendo heterotopias de las células neuronales y trastornos de su citoarquitectura. La microcefalia puede dividirse en dos grupos principales: microcefalia primaria (genética) y microcefalia secundaria (no genética). El diagnóstico preciso es importante para el consejo genético y para el pronóstico en futuras gestaciones.

ETIOLOGÍA

La microcefalia primaria comprende un grupo de trastornos que generalmente no asocian otras malformaciones y que siguen un patrón mendeliano de herencia o que se asocian a un síndrome genético específico. Los lactantes afectados se suelen identificar al nacer por su pequeño perímetro craneal. Los tipos más frecuentes son la microcefalia familiar autosómica dominante y una serie de síndromes cromosómicos que se resumen en la tabla 609.4. La microcefalia primaria también se asocia con siete loci génicos y se han identificado, al menos, siete genes etiológicos únicos; el trastorno tiene una herencia autosómica recesiva. Bastantes causas de microcefalia ligadas al cromosoma X son debidas a mutaciones genéticas, generalmente se acompañan de malformaciones estructurales graves, como lisencefalia, holoprosencéfalia, polimicrogiria, displasia en empedrado, heterotopia neuronal e hipoplásia pontocerebelosa, que se deben investigar mediante un estudio de RM cerebral. La microcefalia secundaria se debe a un gran número de agentes nocivos que pueden afectar al feto intraútero o al lactante durante el

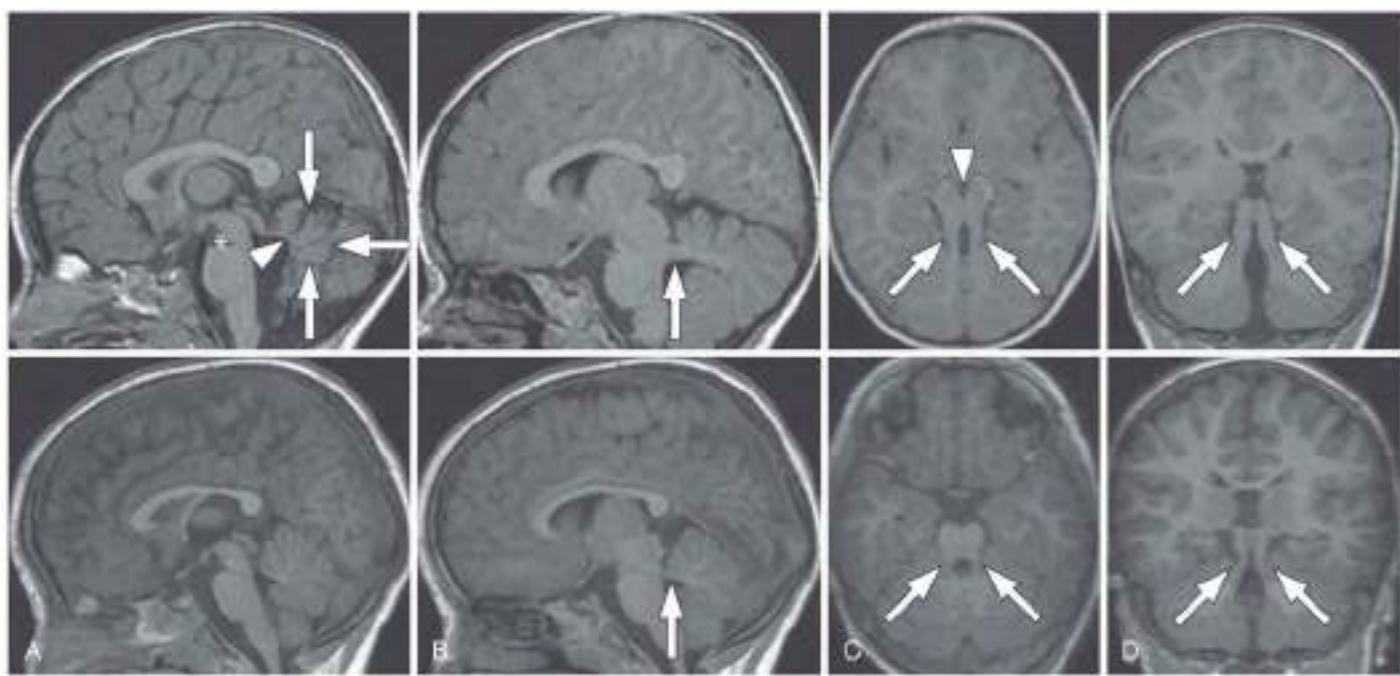


Fig. 609.12 Hallazgos en las pruebas de neuroimagen en un niño de 2 años con síndrome de Joubert puro (imágenes superiores) en comparación con un control sano (imágenes inferiores). **A**, La RM ponderada en T1 en corte mediosagital muestra hipoplasia y displasia moderadas del vermis cerebeloso (flechas blancas) con distorsión y dilatación secundarias del cuarto ventrículo y desplazamiento rostral del fastigium (punta de flecha blanca). También se observa una fosa interpeduncular más profunda (asterisco). **B**, La RM ponderada en T1 en corte parasagital muestra los pedúnculos cerebelosos superiores engrosados, elongados y con una orientación horizontal (flecha). **C**, La RM ponderada en T1 en corte axial a la altura de la unión pontomesencefálica muestra el signo de la muela con mayor profundidad de la fosa interpeduncular (punta de flecha blanca) y unos pedúnculos cerebelosos superiores engrosados, elongados y con una orientación horizontal (flechas blancas). Además, el vermis cerebeloso parece estar hipoplásico y sus vestigios displásicos. **D**, La RM ponderada en T1 en corte coronal muestra los pedúnculos cerebelosos superiores engrosados (flechas blancas). (De Romani M, Micalizzi A, Valente EM: Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth, Lancet Neurol 12:894-905, 2013, Fig 1.)

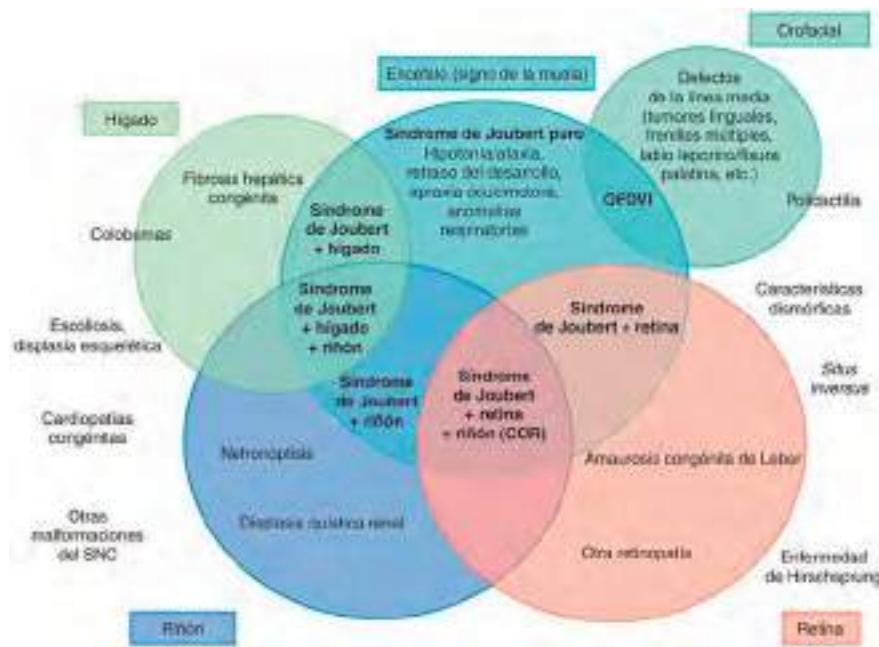


Fig. 609.13 Espectro de afectación orgánica en el síndrome de Joubert y clasificación en subgrupos clínicos (en negrita). Los colobomas coriorretinianos se observan con más frecuencia en el subgrupo del síndrome de Joubert con afectación hepática, pero también pueden aparecer en otros subgrupos. De forma similar, la polidactilia (en especial si es preaxial o mesoaxial) está presente en todos los casos del subgrupo del síndrome orofaciocigital de tipo VI, pero la polidactilia postaxial se observa con frecuencia también en asociación con otros fenotipos del síndrome de Joubert. Otras características clínicas fuera de los círculos son menos frecuentes, sin una asociación específica con un subgrupo clínico. COR, cerebelo oculorrenal; OFDVI, síndrome orofaciocigital de tipo VI; SNC, sistema nervioso central. (De Romani M, Micalizzi A, Valente EM: Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. Lancet Neurol 12:894-905, 2013, Fig 3.)

Tabla 609.4 Causas de microcefalia

CAUSAS	HALLAZGOS CARACTERÍSTICOS
PRIMARIA (GENÉTICA)	
Familiar (autosómica recesiva)	Incidencia: 1/40.000 nacidos vivos Aspecto típico con frente inclinada, nariz y pabellones auriculares grandes; retraso mental grave y convulsiones frecuentes; superficie de las circunvoluciones poco diferenciada y citoarquitectura desorganizada
Autosómica dominante	Facies no distintiva, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, frente levemente inclinada y pabellones auriculares grandes Crecimiento lineal normal, crisis comiciales de fácil control y retraso mental leve o límite
Síndromes	
Down (trisomía 21)	Incidencia: 1/800 nacidos vivos Forma anormalmente redondeada de los lóbulos occipitales y frontales, y cerebro pequeño; circunvolución temporal superior estrecha, alteraciones neurofibrilares similares a las de la enfermedad de Alzheimer y anomalías ultraestructurales de la corteza cerebral
Edward (trisomía 18)	Incidencia: 1/6.500 nacidos vivos Bajo peso al nacer, microstomía, micrognatia, pabellones auriculares malformados de implantación baja, occipucio prominente, pies en mecedora, deformidades en flexión de los dedos de las manos, cardiopatía congénita, paquigiria, heterotopias neuronales
Maullido de gato (5 p-)	Incidencia: 1/50.000 nacidos vivos Facies redondeada, pliegue epicanto, pabellones auriculares de implantación baja, hipertelorismo y llanto característico
Cornelia de Lange	Sin neuropatología específica Retraso del crecimiento prenatal y posnatal, sinofridia, labio inferior fino y vuelto hacia abajo
Rubinstein-Taybi	Pulgares de implantación proximal Nariz ganchuda, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, pliegue epicanto, talla baja con pulgares y dedos de los pies anchos
Smith-Lemli-Opitz	Ptosis, escafocefalia, pliegue epicanto interno, orificios nasales en anteversión Bajo peso al nacer, importantes problemas para la alimentación
SECUNDARIA (NO GENÉTICA)	
Infecciones congénitas	
Virus Zika	Bajo peso al nacer para la edad gestacional, alteraciones oculares
Citomegalovirus	Bajo peso al nacer para la edad gestacional, exantema petequial, hepatoesplenomegalia, coriorretinitis, sordera, retraso mental y crisis convulsivas
Rubéola	Calcificaciones del SNC y microgiria Retraso del crecimiento, púrpura, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, cardiopatía congénita, coriorretinitis, cataratas y sordera
Toxoplasmosis	Áreas necróticas perivasculares, polimicrogiria, heterotopias, cavitaciones subependimarias Púrpura, hepatoesplenomegalia, ictericia, convulsiones, hidrocefalia, coriorretinitis y calcificaciones cerebrales
Fármacos/drogas	
Síndrome alcohólico fetal	Retraso del crecimiento, ptosis, ausencia de <i>filtrum</i> y labio superior hipoplásico, cardiopatía congénita, problemas para la alimentación, heterotopia neuroglial y desorganización neuronal
Síndrome hidantoínico fetal	Retraso del crecimiento, hipoplasia de las falanges distales, pliegue epicanto interno, raíz nasal ancha y anteversión de los orificios
Otras causas	
Radiaciones	Microcefalia y retraso mental más graves si la exposición es anterior a las 15 semanas de gestación
Meningitis/encefalitis	Infartos cerebrales, cavitación quística, pérdida neuronal difusa
Malnutrición	Causa controvertida de microcefalia
Metabólica	Diabetes mellitus materna e hiperfenilalaninemia materna
Hipertermia	Se ha descrito que la fiebre alta durante las primeras 4-6 semanas causa microcefalia, crisis comiciales y anomalías faciales
Encefalopatía hipóxico-isquémica	Los estudios anatómopatológicos muestran heterotopias neuronales Los estudios recientes no han demostrado anomalías en caso de fiebre materna Inicialmente edema cerebral difuso; los estadios tardíos se caracterizan por atrofia cerebral y señales anormales en la RM

periodo de rápido crecimiento cerebral, sobre todo en los primeros 2 años de vida, y el ejemplo más reciente es la infección por el virus Zika durante el embarazo.

Se puede apreciar microcefalia en algunos procesos específicos, como los síndromes de Rett, Seckel y Angelman, así como en los síndromes de encefalopatía asociados a trastornos comiciales graves.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Deben recogerse todos los antecedentes familiares, buscando otros casos de microcefalia o de trastornos que afectan al sistema nervioso. Es importante medir la circunferencia craneal del paciente al nacer. Una circunferencia craneal muy pequeña implica un proceso que comenzó en una fase precoz del desarrollo embrionario o fetal. Cualquier proceso que afecte al cerebro tardíamente en la vida, en especial después de los 2 años, es menos probable que produzca una microcefalia grave. Las mediciones seriadas del perímetro cefálico son más significativas que una determinación aislada, sobre todo cuando la anomalía es mínima o la microcefalia es adquirida. También debe registrarse el perímetro craneal de los padres y hermanos.

Las pruebas de laboratorio que deben solicitarse a un niño con microcefalia dependen de la historia y la exploración física. Cuando se desconoce la causa de la microcefalia, debe determinarse el nivel de fenilalanina sérica en la madre. Los niveles séricos elevados de fenilalanina durante la gestación en una madre asintomática pueden producir una grave lesión cerebral en un niño no fenilcetonúrico y, por lo demás, normal. El cribaje neonatal en Estados Unidos detecta la mayor parte de estos casos. Debe realizarse un cariotipo y/o un estudio de una batería de hibridación genómica (microarray cromosómico) si se sospecha un síndrome cromosómico o si el niño tiene alteraciones faciales, talla baja y anomalías congénitas asociadas. La RM puede ser útil para identificar anomalías estructurales del encéfalo, como lisencefalia, paquigiria o polimicrogiria, y la TC para detectar calcificaciones intracerebrales. Otros estudios adicionales pueden ser el análisis de aminoácidos en plasma y orina, y de ácidos orgánicos en ayunas, la determinación del amonio sérico, los títulos de anticuerpos contra *toxoplasmosis*, rubéola, citomegalovirus y *herpes simple* (TORCH), así como pruebas para el VIH en la madre y el niño, y una muestra de orina para el cultivo de citomegalovirus. También está indicada la determinación específica del virus Zika cuando el

recién nacido procede de un entorno de riesgo o uno de los progenitores tiene antecedentes de viajes a zonas endémicas. Se ha incrementado la identificación de mutaciones de un solo gen que pueden ser responsables tanto de una microcefalia primaria como de una microcefalia sindrómica.

TRATAMIENTO

Una vez establecida la causa de la microcefalia, el médico debe proporcionar un adecuado consejo genético y familiar. Puesto que muchos niños con microcefalia también tienen discapacidad intelectual, el médico debe ayudar a incluirlos en un programa terapéutico que permita el máximo desarrollo neurológico del niño (v. cap. 53).

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

609.11 Hidrocefalia

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

La hidrocefalia no es una enfermedad específica, sino un grupo de trastornos que derivan de una alteración de la circulación y/o la absorción del LCR o, en raras circunstancias, de un aumento de su producción por un papiloma del plexo coroideo ([tablas 609.5 y 609.6](#)). Se ha incluido en esta sección la megalecefalia dado que a menudo se detecta durante la evaluación de una hidrocefalia en niños con macrocefalia.

FISIOLOGÍA

El LCR se forma, sobre todo, en el sistema ventricular por los plexos coroideos que se sitúan en los ventrículos laterales y en el tercer y cuarto ventrículos. Aunque la mayor parte del LCR se produce en los ventrículos laterales, alrededor del 25% deriva de un origen extracoroideo que incluye el endotelio capilar del parénquima cerebral. La formación del LCR está regulada de forma activa por el sistema nervioso, ya que el plexo coroideo está inervado por nervios adrenérgicos y colinérgicos. La estimulación del sistema adrenérgico disminuye la producción de LCR, mientras que la activación de los nervios colinérgicos puede duplicar la tasa normal de producción del LCR. En un niño normal, se producen alrededor de 20 ml/

hora de LCR. El volumen total de LCR se aproxima a 50 ml en el lactante y a 150 ml en el adulto. La mayor parte del LCR es extraventricular. El LCR se forma por el plexo coroideo en varias fases a través de una serie de intrincados pasos; finalmente, un ultrafiltrado del plasma se procesa para dar lugar a una secreción, el LCR.

El flujo de LCR se origina por el gradiente de presión que existe entre el sistema ventricular y el sistema venoso. La presión intraventricular puede ser de unos 180 mmH₂O en condiciones normales, mientras que la presión en el seno sagital superior se encuentra alrededor de los 90 mmH₂O. Normalmente, el LCR fluye desde los ventrículos laterales hacia el tercer ventrículo a través de los agujeros de Monro. Despues atravesia el estrecho acueducto de Silvio, que tiene alrededor de 3 mm de longitud y 2 mm de diámetro en el niño, para entrar en el cuarto ventrículo. El LCR sale del cuarto ventrículo a través de los agujeros laterales de Luschka y el agujero de Magendie en la línea media hacia las cisternas de la base del cerebro. La hidrocefalia secundaria a una obstrucción del sistema ventricular se denomina hidrocefalia obstructiva o no comunicante. Despues, el LCR circula desde las cisternas basales a través del sistema cisternal y sobre las convexidades de los hemisferios cerebrales. El LCR es absorbido fundamentalmente por las vellosidades aracnoideas mediante las uniones estrechas de su endotelio gracias al gradiente de presión al que nos hemos referido previamente. Se absorbe en cantidad mucho menor por los conductos linfáticos que se dirigen a los senos paranasales, junto con la vaina de las raíces nerviosas y el propio plexo coroideo. La hidrocefalia secundaria a la obliteración de las cisternas subaracnoideas o a disfunción de las vellosidades aracnoideas se denomina hidrocefalia no obstructiva o comunicante.

ETILOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La hidrocefalia obstructiva o no comunicante en el niño se produce, sobre todo, por anomalías del acueducto de Silvio o lesiones del cuarto ventrículo. La estenosis del acueducto consiste en un acueducto de Silvio anormalmente estrecho que suele estar ramificado. En un pequeño porcentaje de casos, la estenosis del acueducto se hereda como un rasgo recesivo ligado al sexo. Estos pacientes presentan, en ocasiones, defectos menores de cierre del tubo neural, como una espina bifida oculta. En alguna ocasión puede observarse estenosis del acueducto en la neurofibromatosis. La gliosis del acueducto también puede dar lugar a hidrocefalia. Como consecuencia de una meningitis o una hemorragia subaracnoidea neonatal en un niño prematuro, el

Tabla 609.5 Causas de hidrocefalia pediátrica

	CAUSA	MECANISMO PROPUESTO
HIDROCEFALIA ADQUIRIDA		
Inflamatoria		
Hemorragia subaracnoidea o infección	Cicatriz aracnoidea	Espacio subaracnoideo disfuncional
Hemorragia intraventricular o infección	Cicatriz ependimaria	Obstrucción ventricular
Neoplasia		
Tumor cerebral parenquimatoso	Efecto de masa	Obstrucción ventricular
Tumor de médula espinal	Composición de LCR alterada	Espacio subaracnoideo disfuncional
Tumor diseminado	Tumores con infiltración meníngea, como tumor neuroectodérmico primitivo	Espacio subaracnoideo disfuncional
Tumor del plexo coroideo 1	Composición alterada de LCR	Espacio subaracnoideo disfuncional
Tumor del plexo coroideo	Efecto de masa	Obstrucción ventricular
Tumor o hiperplasia del plexo coroideo	Función del plexo coroideo alterada	Sobreproducción de LCR o pulsaciones intraventriculares hiperdinámicas
Vascular		
Malformación vascular	Obstrucción ventricular, como malformación de Galeno; malformación venosa, hipertensión, como malformación arteriovenosa	Obstrucción ventricular; distensibilidad venosa disminuida o absorción de LCR disminuida
Función venosa cerebral alterada	Obstrucción venosa extrínseca, como displasias esqueléticas; obstrucción venosa intrínseca, como trombosis de senos venosos; disfunción venosa idiopática, como hidrocefalia idiopática congénita	Distensibilidad venosa disminuida o absorción de LCR disminuida
HIDROCEFALIA CONGÉNITA O DEL DESARROLLO		
Estenosis acueductal congénita	Obstrucción en la salida del tercer ventrículo	Obstrucción ventricular
Defectos del tubo neural, como mielomeningocele y malformación de Chiari II	Obstrucción en la salida del tercer o cuarto ventrículo; distensibilidad venosa alterada; cicatriz aracnoidea o ependimaria	Variable
Malformaciones de fosa posterior	Obstrucción en la salida del cuarto ventrículo, como complejo de Dandy-Walker; malformación Chiari I	Obstrucción ventricular
Quistes del desarrollo	Efecto de masa	Obstrucción ventricular
Atresia congénita del foramen de Monro	Obstrucción en la salida del ventrículo lateral	Obstrucción ventricular

De Kahle KT, Kulkarni AV, Limbick Jr DD, Warf BC: Hydrocephalus in children. *Lancet* 387:788-798, 2016, Table 1.

Tabla 609.6 Anomalías genéticas asociadas a hidrocefalia pediátrica

RELACIÓN GENÉTICA PUTATIVA	
Hidrocefalia con estenosis acueductal ligada a X (307000)	L1CAM
Hidrocefalia no sindrómica autosómica recesiva (HYC; 236600 [HYC1]; 615219 [HYC2])	CCDC88C; MPDZ
Retraso mental sindrómico de tipo Fried (304340)	AP1S2
Síndrome de Walker-Warburg (múltiples subtipos)	POMT1; POMT2; POMGNT1 y otros
Defectos del tubo neural (formas sensibles a folato [601634] y formas insensibles [182940])	Múltiples genes de susceptibilidad involucrados en la polaridad planar celular, como FUJ, VANG1/2, CCL2 y otros defectos del tubo neural sensibles a folato asociados a genes en la vía de la síntesis de folato (MTR, MTRR, MTHFR, MTHFD)
Discinesia ciliar primaria y otras ciliopatías (incluidos los diversos subtipos heterogéneos de síndrome de Meckel-Gruber y de síndrome de Joubert)	Múltiple genes implicados en la estructura, función y regulación ciliar, como CC2D2A, TMEM67, MKS1 y otros
RAS-patías, como neurofibromatosis de tipo 1, síndrome de Noonan, síndrome de Costello, síndrome cardio-facio-cutáneo	NF1; vía de los genes Ras-Raf-MEK-ERK, como KRAS, BRAF, PTPN11 y otras
VACTERL-H (asociación de anomalías vertebrales, anales, cardiacas, traqueoesofágicas, renales y de extremidades más hidrocefalia; 276950)	PTEN
VACTERL-H ligado a X (300515)	FANCB

Los números dados corresponden a los identificadores de Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM).

De Kahle KT, Kulkarni AV, Limbick Jr DD, Warf BC: Hydrocephalus in children. Lancet 387:788-798, 2016, Table 2.

recubrimiento ependimario del acueducto se interrumpe por una respuesta glial intensa que provoca una obstrucción completa. Las infecciones víricas intrauterinas también pueden producir estenosis acueductal seguida de hidrocefalia y se ha descrito un caso en relación con meningoencefalitis por el virus de la parotiditis. La malformación de la vena de Galeno puede expandirse hasta alcanzar un gran tamaño y, debido a su posición en la línea media, obstruir el flujo del LCR. Las lesiones o malformaciones de la fosa posterior son causas importantes de hidrocefalia, incluyendo los tumores cerebrales de la fosa posterior, la malformación de Chiari y el síndrome de Dandy-Walker.

La hidrocefalia no obstructiva o comunicante se produce generalmente después de una hemorragia subaracnoidea secundaria a una hemorragia intraventricular en el prematuro. La sangre en los espacios subaracnoides puede causar una obliteración de las cisternas o de las vellosidades aracnoides y una obstrucción al flujo del LCR. Las meningitis neumocócica y tuberculosa pueden producir un exudado denso y adherente que obstruye las cisternas basales, y las infecciones intrauterinas también pueden destruir las vías de circulación del LCR. Por último, los procesos leucémicos pueden producir una infiltración meníngea y diseminarse en el espacio subaracnoidal causando una hidrocefalia comunicante. Los tumores o malformaciones arteriovenosas de la médula espinal o de la cola de caballo son causas poco frecuentes de hidrocefalia comunicante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hidrocefalia puede manifestarse clínicamente de forma variable dependiendo de diferentes factores, como la edad de comienzo, la naturaleza de la lesión causante de la obstrucción y la duración y el ritmo de incremento de la presión intracranal. En el lactante, el signo más evidente es un aumento excesivo de la velocidad de crecimiento del perímetro craneal. Además, la fontanela anterior está ampliamente abierta y bulbosa, y las venas del cuero cabelludo pueden estar dilatadas. La frente es amplia y los ojos pueden desviarse hacia abajo debido a la impronta del receso suprapineal dilatado sobre el techo troncoencefálico, lo que produce el signo de los «ojos en puesta de sol». Los signos de afectación de vías largas, incluyendo reflejos tendinosos exaltados, espasticidad, clonus (sobre todo en las extremidades inferiores) y Babinski, son frecuentes debido a la distensión y alteración de las fibras corticoespinales que se originan en la corteza motora. En el niño mayor, las suturas craneales son menos distensibles, por lo que los signos de hidrocefalia pueden ser más sutiles. En ambos grupos de edad son frecuentes los síntomas de irritabilidad, letargo, pérdida de apetito y vómitos; la cefalea es un síntoma más importante en pacientes mayores. Un cambio gradual de personalidad y un deterioro del rendimiento académico sugieren una forma lentamente progresiva de hidrocefalia. Respecto a

otros signos clínicos, la medición seriada del perímetro craneal indica una velocidad de crecimiento acelerada. La percusión del cráneo puede producir un sonido de «olla cascada» o signo de Macewen que indica una separación de las suturas. Un occipucio aplanoado puede sugerir una malformación de Chiari y un occipucio prominente, una malformación de Dandy-Walker. En la mayoría de los casos puede observarse edema de papila, parálisis del VI par craneal y signos piramidales, que son más evidentes en las extremidades inferiores.

La **malformación de Chiari** se divide en dos subgrupos principales. El tipo I produce típicamente síntomas durante la adolescencia o la vida adulta y generalmente no se asocia a hidrocefalia. Los pacientes refieren cefalea recurrente, dolor cervical, polaquiuria y espasticidad progresiva de las extremidades inferiores. La anomalía consiste en un desplazamiento de las amígdalas cerebelosas hacia el interior del canal cervical (fig. 609.14). Se debería buscar una siringomielia de la médula espinal mediante RM, sobre todo en la región cervical. Aunque la patogenia es desconocida, la hipótesis más aceptada es una obstrucción de la porción caudal del cuarto ventrículo durante el desarrollo fetal.

La malformación de Chiari de tipo II se caracteriza por hidrocefalia progresiva asociada a un mielomeningocele. Esta lesión representa una anomalía del rombencéfalo, probablemente debida a una alteración del desarrollo de la flexura pontina durante la embriogénesis, y da lugar a una elongación del cuarto ventrículo e incurvación del tronco del encéfalo con desplazamiento del vermis inferior, la protuberancia y el bulbo raquídeo hacia el canal cervical (fig. 609.15). Alrededor del 10% de los niños con una malformación de tipo II tiene síntomas en el periodo de lactante, consistentes en estridor, llanto débil y apnea que pueden aliviarse mediante derivación o descompresión de la fosa posterior. Existe una forma menos grave que produce anomalías de la marcha, espasticidad y descoordinación progresivas (incluidos los brazos y las manos) durante la infancia.

Las radiografías simples de cráneo muestran una fosa posterior pequeña y un canal cervical ensanchado. La TC con contraste y la RM detectan la protrusión de las amígdalas cerebelosas hacia el canal cervical y las anomalías del tronco del encéfalo. La anomalía se trata mediante descompresión quirúrgica, pero los pacientes asintomáticos o con síntomas leves pueden ser manejados de forma conservadora.

La malformación de Dandy-Walker consiste en una expansión quística del cuarto ventrículo en la fosa posterior e hipoplasia del vermis cerebeloso como consecuencia de una anomalía en la formación del techo del cuarto ventrículo durante la embriogénesis (fig. 609.16). Alrededor del 90% de los pacientes desarrolla hidrocefalia y un número significativo de estos niños tiene anomalías asociadas, incluyendo agenesia del vermis cerebeloso posterior y del cuerpo calloso. Los lactantes presentan un rápido incremento del tamaño de la cabeza y un occipucio prominente. La mayor parte de los niños



Fig. 609.14 RM sagital en un paciente con malformación de Chiari de tipo I. Las amígdalas cerebelosas están descendidas a través del foramen magnum (barra blanca) por debajo de C2 con un claro ensanchamiento del foramen. También se observa una siringomielia (asterisco blanco) que se extiende desde C3 hasta T2. (De Yassari R, Frim D: Evaluation and management of the Chiari malformation type 1 for the primary care pediatrician, Pediatr Clin North Am 51:477-490, 2004.)



Fig. 609.15 RM mediosagital ponderada en T1 de un paciente con malformación de Chiari de tipo II. Las amígdalas cerebelosas (flecha blanca) han descendido por debajo del foramen magnum (flecha negra). Obsérvese el cuarto ventrículo pequeño en forma de hendidura, que ha sido elongado en una posición vertical.

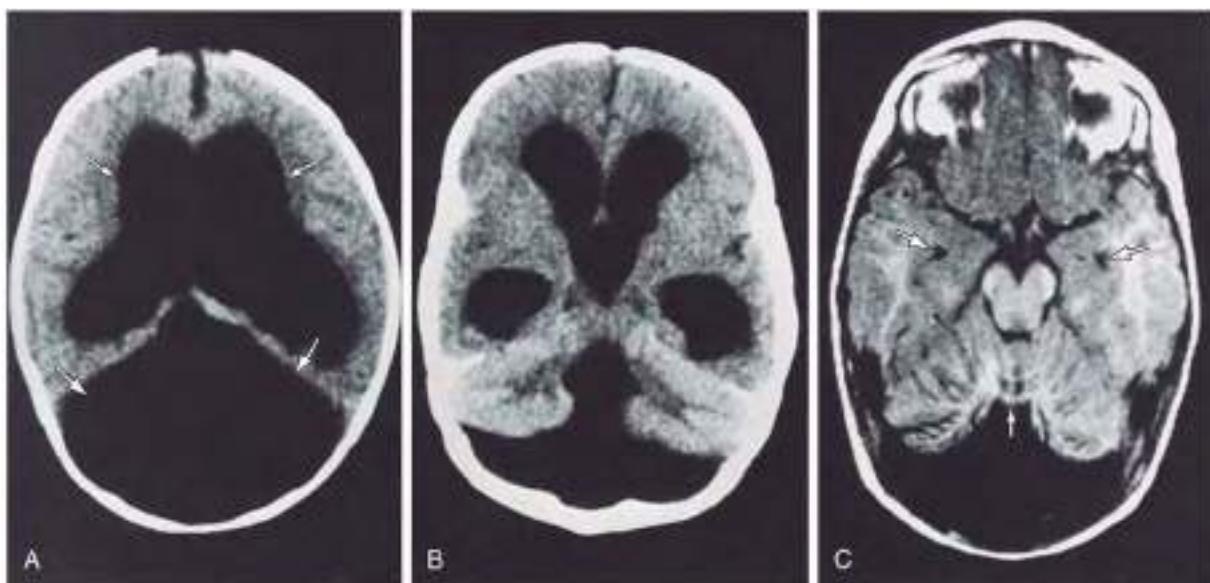


Fig. 609.16 Quiste de Dandy-Walker. **A:** TC axial (preoperatoria) que muestra un gran quiste en la fosa posterior (quiste de Dandy-Walker; flechas grandes) y dilatación de los ventrículos laterales (flechas pequeñas), una complicación secundaria a la obstrucción de la vía del LCR a la altura de la salida del cuarto ventrículo. **B:** El mismo paciente con una TC axial baja que muestra la separación de los hemisferios cerebelosos por el cuarto ventrículo dilatado (quiste de Dandy-Walker). Los ventrículos dilatados en situación proximal al cuarto ventrículo nuevamente muestran la obstrucción del LCR debido al quiste de Dandy-Walker. **C:** RM del mismo paciente que muestra una reducción del tamaño del quiste de Dandy-Walker y de las astas temporales (flechas) tras la derivación. El vermis incompleto (flecha pequeña) puede verse ahora.

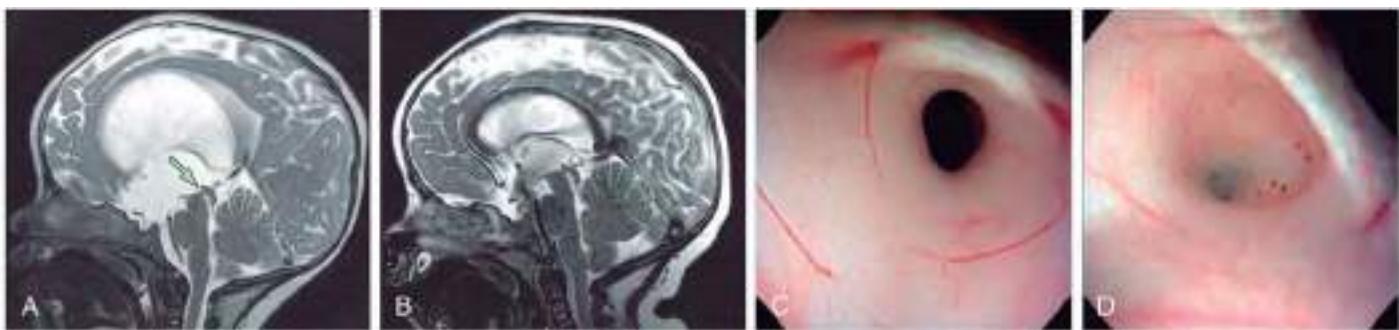


Fig. 609.17 Estenosis del acueducto. **A**, Imagen por RM sagital ponderada en T2 del cerebro de un neonato con hidrocefalia secundaria a una estenosis congénita del acueducto. La flecha indica el punto de obstrucción. **B**, El mismo paciente tras una ventriculostomía endoscópica del tercer ventrículo; obsérvese que el vacío de flujo negro indica flujo a través de la ventriculostomía endoscópica del tercer ventrículo. **C**, Vista endoscópica del acueducto en un paciente sano. **D**, Vista endoscópica de un acueducto obstruido en una estenosis acueductal; obsérvese la comisura posterior en el borde dorsal del agujero del acueducto tanto en A como en B. (De Kahle KT, Kulkarni AV, Limbick Jr DD, Warf BC: Hydrocephalus in children, Lancet 387:788-798, 2016, Fig 1.)

tiene signos de afectación de vías largas, ataxia cerebelosa y retrasos madurativos motor y cognitivo, probablemente debidos a las anomalías estructurales asociadas. La malformación de Dandy-Walker se trata mediante derivación de la cavidad quística (y, en ocasiones, también de los ventrículos) cuando existe hidrocefalia.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La valoración de un niño con hidrocefalia comienza con la historia clínica. Los casos familiares sugieren una hidrocefalia ligada al cromosoma X o autosómica, secundaria a estenosis del acueducto (fig. 609.17). Pueden ser importantes los antecedentes de prematuridad con hemorragia intracranal, meningitis o encefalitis por el virus de la parotiditis. Múltiples manchas café con leche y otras características clínicas de neurofibromatosis apuntarán a una estenosis del acueducto como causa de la hidrocefalia.

La exploración debe incluir una inspección, la palpación y la auscultación cuidadosas del cráneo y de la columna vertebral. El perímetro craneal debe registrarse y compararse con mediciones previas. Se debe observar el tamaño y la configuración de la fontanela anterior e inspeccionar la espalda en busca de lesiones cutáneas anómalas en la línea media, incluyendo mechones de pelo, lipomas o angiomas que pueden sugerir un disrafismo espinal. La presencia de una frente prominente o de anomalías de la forma del occipucio puede sugerir la causa de la hidrocefalia. En muchos casos de malformación arteriovenosa de la vena de Galeno puede existir un soplo craneal audible. La transiluminación del cráneo es positiva si hay una dilatación masiva del sistema ventricular o en el síndrome de Dandy-Walker. La inspección del fondo de ojo es imprescindible porque el hallazgo de una coriorretinitis puede sugerir una infección intrauterina por toxoplasma como causa de la hidrocefalia. En niños mayores suele observarse edema de papila, pero es raro en lactantes porque las suturas craneales se separan como consecuencia del aumento de la PIC.

Las radiografías simples de cráneo muestran típicamente dilatación de suturas, erosión de las clinoides posteriores en el niño mayor y un aumento de las marcas de las circunvoluciones (aspecto de plata batida) en el interior del cráneo debido a la hipertensión intracranal de larga evolución. La TC y/o la RM junto con la ecografía en el lactante son los estudios diagnósticos más importantes para identificar la causa específica y la intensidad de la hidrocefalia.

La cabeza puede aumentar de tamaño (y confundirse con una hidrocefalia) por el engrosamiento de los huesos del cráneo en una anemia crónica, un raquitismo, una osteogénesis imperfecta o una displasia epifisaria. Las colecciones subdurales crónicas pueden producir una prominencia ósea parietal bilateral. La RM ha mostrado la existencia frecuente de hidrocefalia externa benigna, una afección limitada por el crecimiento que pocas veces requiere tratamiento. Varios trastornos metabólicos y degenerativos del SNC producen macrocefalia debido al almacenamiento anormal de sustancias en el parénquima cerebral. Estas enfermedades incluyen los trastornos lisosomales (p. ej., enfermedad de Tay-Sachs, gangliosidosis y mucopolisacaridosis), las aminoacidurias (p. ej., enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce) y las leucodistrofias (p. ej., leucodistrofia metacromática, enfermedad de Alexander y enfermedad de Canavan). Además, el gigantismo cerebral (síndrome de Sotos), otros síndromes con hipercrecimiento y la neurofibromatosis se caracterizan por un aumento de la masa encefálica. La macrocefalia familiar se hereda como rasgo autosómico dominante y se caracteriza por un retraso en la adquisición de los hitos motores e hipotonía,

pero con una inteligencia normal o casi normal. Para establecer el diagnóstico, es necesario determinar el perímetro craneal de los progenitores.

MEGALENCÉFALIA

La megalencefalía es un trastorno anatómico del crecimiento cerebral que se caracteriza por un cociente peso/volumen cerebral superior al percentil 98 correspondiente para la edad ($\sigma \geq 2$ DE por encima de la media), que generalmente se acompaña de macrocefalia (perímetro craneal por encima del percentil 98). Algunas enfermedades neurodegenerativas de depósito se acompañan de megalencefalía, pero también hay causas anatómicas y genéticas. La causa más habitual de megalencefalía anatómica es la megalencefalía familiar benigna. Esta entidad puede diagnosticarse fácilmente mediante la historia familiar y la medición del perímetro craneal de los progenitores (perímetro occipitofrontal). No obstante, hay más de 100 síndromes que se acompañan de macrocefalia.

La megalencefalía anatómica suele ser evidente al nacer y el crecimiento de la cabeza suele mantenerse en paralelo al percentil más alto. A veces, un aumento del perímetro occipitofrontal puede ser la forma de presentación de algunos síndromes. Los estudios de neuroimagen son fundamentales para identificar las alteraciones estructurales y de las circunvoluciones que se observan en algunas formas de macrocefalia sindrómica y para determinar si existe megalencefalía anatómica.

Los síndromes que suelen presentar macrocefalia con megalencefalía asociada pueden cursar con sobrecrecimiento somático prenatal y/o posnatal, como el síndrome de Sotos, el de Simpson-Golabi-Behmel, el X frágil, el de Weaver, el de macrocefalia-cutis marmorata telangiectásica congénita y el de Bannayan-Ruvalcaba-Riley, y los síndromes sin sobrecrecimiento somático posnatal, como el FG, el de céfalopolisíndactilia de Greig, el acrocálosis y el síndrome de Gorlin.

El síndrome de Sotos (gigantismo cerebral) es el síndrome megalencefálico más frecuente, el 50% de los pacientes tiene macrocefalia prenatal y el 100% de los pacientes tiene macrocefalia al año de vida. El sobrecrecimiento posnatal precoz se normaliza en la edad adulta. A nivel facial se observa frente alta con abombamiento frontal, cabello ralo en la región frontoparietal, fisuras palpebrales de inclinación mongoloide, hipertelorismo, cara alargada y estrecha, mandíbula prominente y rubefacción malar. Estos niños suelen ser hipotónicos, con defectos de la coordinación motora y retraso del desarrollo del lenguaje, y la mayoría de ellos tiene una discapacidad cognitiva que puede ser leve o profunda.

HIDRANENCEFALIA

La hidranencefalia puede confundirse con la hidrocefalia. No hay hemisferios cerebrales o están representados por sacos membranosos con restos de corteza frontal, temporal u occipital dispersos sobre la membrana. El diencéfalo y el tronco del encéfalo están relativamente intactos (fig. 609.18). No se conoce la causa de la hidranencefalia, pero una oclusión bilateral de las arterias carótidas internas durante el desarrollo fetal precoz podría explicar la mayoría de las anomalías patológicas. Los lactantes afectados pueden tener una circunferencia craneal normal o aumentada al nacer que crece a una velocidad excesiva durante el desarrollo posnatal. La transiluminación muestra una ausencia de los hemisferios cerebrales. El niño se encuentra irritable, se alimenta con dificultad, presenta convulsiones y cuadriparese espástica, y su desarrollo cognitivo es mínimo o nulo. La derivación ventriculoperitoneal evita el crecimiento masivo del cráneo.



Fig. 609.18 Hidranencefalia. RM que muestra el tronco del encéfalo y la médula espinal con restos de cerebelo y de la corteza cerebral. El resto del cráneo está ocupado por LCR.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hidrocefalia depende de su causa. El tratamiento médico, incluyendo la utilización de acetazolamida y furosemida, puede proporcionar un alivio transitorio al reducir la tasa de producción de LCR, pero los resultados a largo plazo no son satisfactorios. La mayoría de los casos de hidrocefalia requieren una derivación extracraneal, sobre todo una derivación ventriculoperitoneal. Se ha desarrollado la ventriculostomía endoscópica del tercer ventrículo como una alternativa viable y se han establecido los criterios de su indicación, pero a veces es necesario repetir la técnica para que sea efectiva. Con este método podría evitarse la derivación ventricular. Las complicaciones más importantes de las derivaciones son la oclusión (caracterizada por cefalea, papiledema, vómitos, alteraciones del nivel de conciencia) y la infección bacteriana (fiebre, cefalea, meningismo), generalmente debida a *Staphylococcus epidermidis*. Con una preparación meticulosa puede reducirse la frecuencia de infección de la derivación a menos del 5%. Los resultados del tratamiento quirúrgico intrauterino de la hidrocefalia fetal no han sido buenos, posiblemente debido a la elevada frecuencia de malformaciones cerebrales asociadas a la hidrocefalia, con excepción de algún caso prometedor de hidrocefalia fetal asociada a mielomeningocele.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la causa de la dilatación de los ventrículos y no del tamaño del manto cortical en el momento de la intervención quirúrgica, excepto en los casos en que la corteza cerebral ha sido severamente comprimida y adelgazada. Los niños con hidrocefalia tienen un riesgo elevado de tener dificultades en su desarrollo neurocognitivo. El coeficiente intelectual medio es bajo en relación con la población general, más para la ejecución de tareas que en habilidades verbales. Algunos niños tienen alteraciones de memoria. El aumento de la PIC va a originar con frecuencia problemas visuales como estrabismo, anomalías visuoespaciales, defectos campimétricos y atrofia óptica con disminución de la agudeza visual. Las latencias de los potenciales evocados visuales están aumentadas y tardan algún tiempo en normalizarse tras la corrección de la hidrocefalia. Aunque la mayor parte de los niños con hidrocefalia son afables y tranquilos, algunos muestran una conducta agresiva e incluso delincuente. En pacientes con hidrocefalia tratada con derivación o mielomeningocele es relativamente frecuente observar una pubertad precoz, posiblemente debida al aumento de secreción de gonadotropina en respuesta al incremento de la PIC. Los niños con hidrocefalia deben ser seguidos a largo plazo por un equipo multidisciplinario.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Tabla 609.7 Clasificación de craneosinostosis comúnmente utilizada en genética clínica

TRASTORNO	CAUSA
CRANEOSINOSTOSIS AISLADAS	
Describa morfológicamente	Desconocida, aislada, moldeamiento intraútero o mutación en <i>FGFR3</i>
CRANEOSINOSTOSIS SINDRÓMICAS	
Síndrome de Antler-Bixler	<i>FGFR2, POR</i>
Síndrome de Apert	Habitualmente, una o dos mutaciones en <i>FGFR2</i>
Síndrome de Beare-Stevenson	Mutación en <i>GFGR2</i> o <i>GFGR3</i>
Síndrome de Baller-Gerold	Mutaciones heterogéneas en <i>TWIST</i>
Síndrome de Carpenter	<i>RAB23</i> en la mayoría
Displasia craneofrontonasal	<i>EFNB1</i>
Síndrome de Crouzon	Numerosas mutaciones diferentes en <i>FGFR2</i>
Síndrome Crouzon o mesodermoesquelético	Mutación en <i>FGFR3</i>
Síndrome de Jackson-Weiss	Mutación en <i>FGFR2</i>
Síndrome de Muenke	Mutación en <i>FGFR1</i> o numerosas mutaciones en <i>FGFR2</i>
Síndrome de Pfeiffer	Mutación en <i>FGFR3</i>
Síndrome de Saethre-Chotzen	Mutación en <i>TWIST</i>
Síndrome de Shprintzen-Goldberg	Mutación en <i>FBEN1</i>

Modificada de Ridgway EB, Weiner HL: Skull deformities, *Pediatr Clin North Am* 51:359-387, 2004.

609.12 Craneosinostosis

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

La craneosinostosis consiste en el cierre prematuro de las suturas craneales y puede ser primaria o secundaria. Se puede acompañar de diversos tipos de forma anormal del cráneo. La craneosinostosis primaria se refiere al cierre de una o más suturas debido a anomalías del desarrollo craneal, mientras que la craneosinostosis secundaria se produce por fracaso del crecimiento cerebral y no se trata aquí. La incidencia de craneosinostosis primaria se aproxima a 1/2.000 nacidos vivos. La causa se desconoce en la mayoría de los niños; sin embargo, los síndromes genéticos suponen el 10-20% de los casos. Parece que las fuerzas de deformación son importantes en algunos casos de plagiocefalia occipital y frontal. Es muy importante la detección precoz de una posible anomalía posterior de la forma del cráneo, ya que permitirá establecer un tratamiento físico precoz en la torticolis y en otras anomalías de postura asimétricas que provocan plagiocefalia.

DESARROLLO Y ETILOGÍA

Los huesos del cráneo se encuentran bien desarrollados hacia el 5.º mes de la gestación (frontales, parietales, temporales y occipitales) y están separados por las suturas y las fontanelas. El cerebro crece rápidamente durante los primeros años de vida y normalmente este crecimiento es permitido por el crecimiento equivalente de los huesos del cráneo a lo largo de las suturas. La causa de la craneosinostosis es desconocida, pero prevalece la hipótesis de que un desarrollo anormal de la base del cráneo crearía unas fuerzas excesivas en la duramadre que actuarían alterando el desarrollo normal de las suturas craneales. No se ha demostrado que una disfunción de los osteoblastos ni de los osteoclastos origine la craneosinostosis. Se han identificado factores genéticos en formas aisladas y en formas sindrómicas de craneosinostosis (tabla 609.7 y fig. 609.19). También se asocia a craneosinostosis el hipertiroidismo materno no tratado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

La mayoría de los casos de craneosinostosis son evidentes al nacer y se caracterizan por una deformidad del cráneo que se debe a una fusión prematura de las suturas. La palpación de la suture revela un reborde óseo prominente y la fusión de las suturas puede confirmarse mediante las radiografías simples craneales o mediante TC en los casos dudosos (tabla 609.8).

El cierre prematuro de la sutura sagital produce un cráneo alargado y estrecho, o **escafocefalia**, la forma más frecuente de craneosinostosis. La

escafocefalia se asocia a un occipucio prominente, frente amplia y una fontanela anterior pequeña o ausente. El trastorno es esporádico y más frecuente en varones, lo que suele causar dificultades durante el parto debido a desproporción pelvicocefálica. La escafocefalia no produce hipertensión intracranal ni hidrocefalia y la exploración neurológica en los pacientes afectados es normal.

La **plagiocefalia frontal** es la siguiente forma más frecuente de craneosinostosis y se caracteriza por aplanamiento unilateral de la frente, elevación de la órbita y la ceja ipsilaterales, y elevación del pabellón auricular del mismo lado. Este trastorno es más frecuente en niñas y se debe a una fusión prematura de la sutura coronal y esfenofrontal. La intervención quirúrgica tiene buenos resultados estéticos. Cuando en los estudios de imagen no se observa el cierre de la sutura, son muy importantes las medidas posturales.

La **plagiocefalia occipital** suele deberse a una postura durante la lactancia y es más frecuente en los niños con una disminución de movimientos

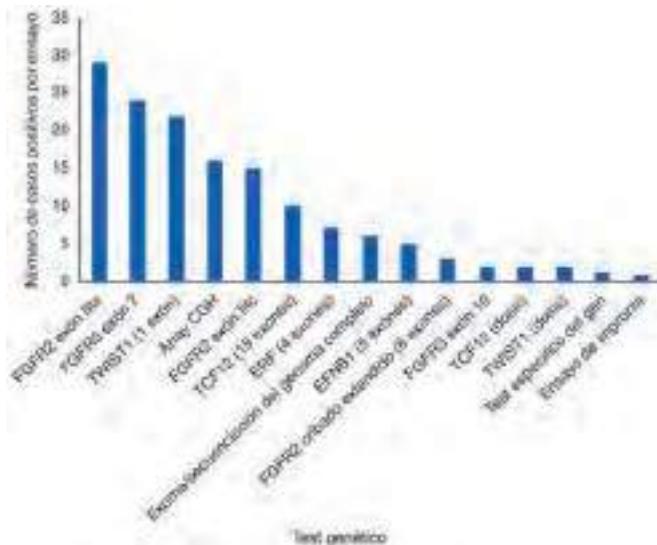


Fig. 609.19 Pruebas genéticas en craneosinostosis. Las pruebas están organizadas jerárquicamente, aquellas con un rendimiento diagnóstico más alto a la izquierda. (De Wilkie AOM, Johnson D, Wall SA: Clinical genetics of craniosynostosis, Curr Opin Pediatr 29:622-628, 2017, Fig. 2.)

espontáneos o con un trastorno del desarrollo, aunque la fusión o esclerosis de la sutura lambdoidea puede causar un aplanamiento occipital unilateral y un abultamiento ipsilateral del hueso frontal.

La **trigonocefalia** es una forma rara de craneosinostosis causada por la fusión prematura de la sutura metópica. Estos niños tienen una frente en forma de quilla e hipotelorismo, y tienen riesgo de anomalías asociadas del desarrollo del prosencéfalo. Habitualmente se observan formas leves de trigonocefalia.

La **turricefalia** se caracteriza por una cabeza de forma cónica debido a la fusión prematura de la sutura coronal y con frecuencia de las suturas esfenofrontal y frontoetmoidal. La **deformidad kleeblattschädel** es un cráneo de forma peculiar que recuerda a una hoja de trébol. Los niños afectados tienen los huesos temporales muy prominentes y el resto del cráneo está estrechado. Suele cursar con hidrocefalia.

La fusión prematura de una única sutura raramente causa un déficit neurológico. En esta situación, la única indicación de cirugía es mejorar el aspecto estético del niño y el pronóstico depende de la sutura afectada y del grado de deformidad. Las complicaciones neurológicas, como hidrocefalia y aumento de la PIC, son más probables cuando se fusionan prematuramente dos o más suturas, en cuyo caso es necesaria la intervención quirúrgica. El papel de las medidas precoces de modificación postural y el tratamiento de la torticis, así como el uso de métodos de moldeamiento craneal, están fuera del alcance de esta revisión.

Los trastornos genéticos más prevalentes asociados a craneosinostosis incluyen los síndromes de Crouzon, de Apert, de Carpenter, de Chotzen y de Pfeiffer. El **síndrome de Crouzon** se caracteriza por craneosinostosis prematura y se hereda como un rasgo autosómico dominante. La forma de la cabeza depende del momento y del orden de fusión de las suturas, pero suele consistir en una disminución del diámetro posteroanterior o **braquicefalia** debido al cierre bilateral de las suturas coronales. Las órbitas están poco desarrolladas y hay una llamativa proptosis ocular. También es característico observar hipoplasia maxilar e hipotelorismo orbitario.

El **síndrome de Apert** tiene muchas características en común con el síndrome de Crouzon. Sin embargo, el síndrome de Apert generalmente es un trastorno esporádico, aunque puede heredarse con carácter autosómico dominante. Se asocia a una fusión prematura de múltiples suturas, incluyendo las suturas coronal, sagital, escamosa y lambdoidea. La cara tiende a ser asimétrica y hay menos proptosis ocular que en el síndrome de Crouzon. El síndrome de Apert se caracteriza por sindactilia del 2.^º, 3.^º y 4.^º dedos de la mano que pueden estar unidos al pulgar y al 5.^º dedo. A menudo existen anomalías similares en los pies. Todos los pacientes presentan una calcificación progresiva y fusión de los huesos de las manos, los pies y la columna cervical.

Tabla 609.8 Características clínicas y epidemiológicas de las craneosinostosis más frecuentes

TIPO	EPIDEMIOLOGÍA	DEFORMIDAD CRANEAL	PRESENTACIÓN CLÍNICA
Sagital	CS más frecuente por afectación aislada de una sutura, el 80% varones	Dolicocefalia o escafocefalia (forma de barco)	Frontal abombado, occipucio prominente, sutura palpable y elevada, PC normal y diámetro biparietal disminuido
Coronal	El 18% de CS, más frecuente en mujeres Se asocia al síndrome de Apert (con sindactilia) y enfermedad de Crouzon que incluye anomalías del esfenoides y de los huesos faciales y orbitarios (hipoplasia facial media)	Unilateral: plagiocefalia Bilateral: braquicefalia, acrocefalia	Unilateral: aplanamiento frontal del lado afectado, mejillas aplastadas, desviación nasal al lado normal, mayor margen supraorbitario que origina el signo del arlequín en la radiografía y rotación externa de la órbita que puede producir ambliopía Bilateral: aplanamiento frontal extenso. En el síndrome de Apert se acompaña de sindactilia y en la enfermedad de Crouzon, de hipoplasia facial media y proptosis progresiva
Lambdoidea	El 10-20% de CS, proporción V:M 4:1	Lambdoidea/plagiocefalia occipital; el lado derecho está afectado el 70% de los casos	Unilateral: aplanamiento de occipucio, hendidura a lo largo de la sutura sinostósica, abombamiento frontal ipsilateral que origina un cráneo romboidal, el pabellón auricular ipsilateral está en situación anteroinferior Bilateral: braquicefalia con desplazamiento bilateral de los pabellones auriculares hacia delante y hacia abajo
Metópica	Asociado con anomalías del cromosoma 19p	Trigonocefalia	Frente puntiaguda y prominente en línea media, hipotelorismo
Múltiple		Oxicefalia	Turricefalia con senos hipodesarrollados y órbitas superficiales, presión intracranal elevada

CS, craneosinostosis; PC, perímetro craneal.

De Ridgway EB, Weiner HL: Skull deformities, Pediatr Clin North Am 51:359-387, 2004.

El **síndrome de Carpenter** se hereda siguiendo un patrón autosómico recesivo y se caracteriza por presentar una deformidad del cráneo en forma de hoja de trébol debido a la fusión de múltiples suturas. En todos los casos hay sindactilia de partes blandas en las manos y los pies, y es frecuente la discapacidad intelectual. En algunas ocasiones se pueden asociar cardiopatía congénita, opacidad corneal, coxa valga y genu valgum.

El **síndrome de Chotzen** se caracteriza por craneosinostosis asimétrica y plagiocefalia. Es el más prevalente de los síndromes genéticos y se transmite con carácter autosómico dominante. Se caracteriza por asimetría facial, ptosis palpebral bilateral, braquidactilia y sindactilia de partes blandas del 2.^º y 3.^{er} dedo de las manos.

El **síndrome de Pfeiffer** suele cursar con turricefalia. Los ojos son prominentes y están muy separados, y los pulgares y los dedos gordos de los pies son cortos y anchos. Puede observarse sindactilia parcial de partes blandas. La mayoría de los casos son esporádicos, pero se han comunicado casos hereditarios autosómicos dominantes.

Se ha demostrado que existen mutaciones familiares en el gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) asociadas a tipos fenotípicamente específicos de craneosinostosis. Las mutaciones del gen *FGFR1* localizado en el cromosoma 8 dan lugar al síndrome de Pfeiffer; una mutación similar del gen *FGFR2* causa el síndrome de Apert. Mutaciones idénticas del gen *FGFR2* pueden dar lugar tanto al fenotipo de Pfeiffer como al de Crouzon.

Cada síndrome genético tiene riesgo de anomalías adicionales, incluyendo hidrocefalia, hipertensión intracraneal, edema de papila, atrofia óptica debida a anomalías de los agujeros ópticos, problemas respiratorios secundarios a desviación del tabique nasal o atresia de coanas, trastornos del lenguaje y sordera. La craniectomía es necesaria para el tratamiento de la hipertensión intracraneal y es esencial un equipo multidisciplinario craneofacial para el seguimiento a largo plazo de los niños afectados. La craneosinostosis puede corregirse quirúrgicamente con buenos resultados y una morbilidad y mortalidad relativamente bajas, en especial en los niños que no tienen un cuadro sindrómico.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 610

Plagiocefalia deformativa

Matthew P. Fahrenkopf, Nicholas S. Adams,
Robert J. Mann y John A. Girotto

La plagiocefalia deformativa (PD), también denominada plagiocefalia posicional, es el desarrollo de un aplanamiento y una asimetría craneales en el lactante *debido a fuerzas extrínsecas de moldeado aplicadas sobre el cráneo, como dormir siempre sobre la misma zona de la cabeza*. Desde que se hubo recomendado colocar a los lactantes en decúbito supino para dormir con el fin de prevenir el síndrome de muerte súbita del lactante, la incidencia de PD ha aumentado drásticamente, lo que ha generado inquietud entre padres y médicos de atención primaria.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETILOGÍA

Incidencia

La incidencia es del 46,6% al utilizar la clasificación de Argenta en una población de pacientes diversa socioeconómica y étnicamente, con una media de edad de 2,25 meses. Esta incidencia es más alta que en los informes previos, donde se observó un pico entre las 7 semanas (22,1%) y los 4 meses (19,7%) y luego disminuía en los 3 años siguientes (el 7% a los 12 meses y el 3,3% a los 24 meses). Suele resolverse por completo a los 2-3 años.

Los lactantes no pueden repositionar su cabeza en las primeras semanas de vida y no desarrollan el sostén cefálico hasta alrededor de los 4 meses. Por este motivo, la PD es más grave hasta alrededor de los 4 meses. Además, durante este periodo el perímetro cefálico del lactante aumenta con

Tabla 610.1

Factores que aumentan el riesgo de plagiocefalia deformativa

- Varón
- Hijo primogénito
- Prematuridad
- Rotación pasiva del cuello limitada al nacer (p. ej., torticollis congénita)
- Retraso del desarrollo
- Posición al dormir en decúbito supino al nacer y a las 6 semanas
- Solo alimentación con biberón
- Tiempo en decúbito prono <3 veces/día
- Menor nivel de actividad, los hitos se logran más despacio
- Dormir con la cabeza hacia el mismo lado, preferencia posicional

rapidez: alrededor de 2 cm/mes en los primeros 3 meses, 1 cm/mes de los 4 a los 6 meses y 0,5 cm/mes después de los 6 meses. Alrededor de los 6 meses, los lactantes han adquirido el sostén cefálico y esta capacidad de reposicionar activamente su cabeza permite la mejora gradual de la forma del cráneo debido a la descarga de la presión y al continuo crecimiento cerebral.

Factores de riesgo

La torticollis congénita, la preferencia posicional al dormir y los niveles más bajos de actividad son especialmente marcados en pacientes con PD. En la **tabla 610.1** se recogen otros factores de riesgo. Muchos de estos factores de riesgo no se pueden prevenir, pero dormir en decúbito supino con la cabeza girada siempre hacia el mismo lado es un factor pronóstico de PD independiente de los otros factores que se *puede* evitar. Puede haber una asociación entre el retraso del desarrollo y la PD. Aunque no hay una relación causal, en varios estudios se han observado diferencias significativas en el desarrollo motor grueso, como sentarse, gatear y girarse hacia un lado en decúbito entre los lactantes con y sin PD. Los antecedentes demográficos familiares, como una educación materna más baja, mayor educación prenatal y hermanos con asimetrías craneales, también pueden predecir el desarrollo de PD. El aumento de PD en los que sus madres recibieron mayor educación prenatal se considera relacionado con el énfasis puesto en el síndrome de muerte súbita del lactante y la campaña para dormir en decúbito supino.

Causas

Entre las causas prenatales de PD hay que citar la compresión uterina y la posición intrauterina restrictiva, como en el oligohidramnios o la gestación múltiple. Las causas posnatales de PD son la posición en la que duerme el lactante y la torticollis muscular congénita.

La **torticollis muscular** es una afección que se observa hasta en 1 de cada 6 recién nacidos y provoca una tensión constante de los músculos del cuello, lo que impide la rotación pasiva. Se cree que esta afección suele preceder al desarrollo de la deformidad craneal. Sin embargo, la posición cefálica preferida puede deberse a una asimetría cervical causante de torticollis con el posterior aplastamiento de un lado del cráneo debido a la preferencia posicional adquirida (v. cap. 700.1). Los problemas muscular y posicional conducen a una plagiocefalia no sinostósica más que a lo contrario. Dado que la PD se produce por estar más tiempo sobre un lado de la cabeza y que la torticollis (y otros desequilibrios musculares del cuello) es probable que conduzca a esta desproporción en el reparto del tiempo, son con mayor probabilidad causas, no efectos, de la PD.

La posición al dormir es fundamental en la incidencia de PD. Cuando un lactante duerme siempre con la misma parte del cráneo apoyada sobre una superficie plana, se aplica una fuerza continua en esa zona. Durante este periodo de desarrollo craneal rápido, el crecimiento se inhibe en la zona apoyada sobre una superficie dura, lo que causa una zona aplanada. Debido a esta inhibición, el crecimiento aumenta en direcciones opuestas y provoca una deformación que se puede distinguir de otros tipos de plagiocefalia.

EXPLORACIÓN Y DIFERENCIACIÓN ENTRE PLAGIOCEFALIA DEFORMATIVA Y CRANEOSINOSTOSIS

Una anomalía morfológica de la cabeza del lactante genera angustia a los progenitores. El diagnóstico de PD es clínico. El tratamiento también requiere un asesoramiento preciso sobre su causa y tratamiento. Es fundamental poder

descartar la **craneosinostosis** como causa primaria de la asimetría craneal en los lactantes, porque el tratamiento de esta anomalía es muy diferente del de la PD y requiere la derivación inmediata a un cirujano craneofacial para su evaluación (v. cap. 609.12). La craneosinostosis afecta a alrededor de 1 de cada 2.000 nacidos vivos y provoca plagiocefalia por el cierre prematuro de las suturas craneales. La craneosinostosis debe distinguirse de la PD porque el tratamiento es diferente. La craneosinostosis lambdoidea es excepcional (1/300.000 nacidos vivos), pero se presenta con características muy similares a las de la PD, de la que se puede distinguir por diversos datos de la anamnesis y la exploración física. La sinostosis coronal bilateral también tiene una semiología muy similar a la PD posterior.

Anamnesis y exploración física

En las tablas 610.2 y 610.3 se resumen los componentes clave de la anamnesis y la exploración física.

La observación de la forma del cráneo, así como el desplazamiento del pabellón auricular son los primeros pasos. Es fundamental observar al niño en la vista frontal, lateral y del vértex. Cuando la forma craneal se ve desde arriba la PD suele parecer un **paralelogramo** y la oreja ipsilateral a la zona aplanada o alopecia está **desplazada en sentido anterior**. En la craneosinostosis lambdoidea, la cabeza tiene una forma trapezoidal y la oreja del mismo lado que la zona aplanada está desplazada en sentido posterior (fig. 610.1). Es importante observar que la posición de la oreja, aunque con mayor probabilidad sea anterior en la PD y posterior en la craneosinostosis lambdoidea, puede situarse a nivel anterior en ambas condiciones.

La palpación ayudará a diferenciar estas dos afecciones. En la craneosinostosis se palpan unas crestas a lo largo de la suture, mientras que en la PD no se palpan. Además, los huesos craneales no pueden movilizarse en los pacientes con craneosinostosis. Esto se puede comprobar mediante la aplicación de una presión suave en dos huesos del cráneo adyacentes separados por una suture con sospecha de sinostosis. Si los huesos no se mueven uno respecto al otro, se sospechará una craneosinostosis.

La verificación del tono de los músculos cervicales y del rango de movimiento es una parte clave de la exploración, porque ayuda a evaluar el desarrollo motor y a diagnosticar la torticollis congénita. La resistencia al movimiento pasivo aumenta la sospecha de torticollis. La disminución del tono obliga a evaluar con más detalle el desarrollo motor. Los lactantes no adquieren el control muscular para girar o levantar la cabeza hasta alrededor de los 4 meses y los retrasos del desarrollo motor podrían aumentar el riesgo de que el lactante desarrolle PD a una edad más avanzada de lo habitual. La disminución del rango de movimiento también se puede observar en las malformaciones de la columna cervical, aunque esto es infrecuente. El diagnóstico temprano de estas afecciones es fundamental para el tratamiento, el manejo y el pronóstico.

Las mediciones precisas y reiteradas ayudan a distinguir las etiologías y a tratar a los lactantes con un cráneo de forma anómala. Junto con las mediciones habituales del perímetro céfálico también se debe medir la anchura craneal, la longitud y el diámetro transcranial diagonal (como se muestra en la fig. 610.2), lo que se realiza mejor con calibres. Estas mediciones permiten al clínico diagnosticar, determinar la gravedad y controlar la plagiocefalia:

Tabla 610.2 Factores importantes en la anamnesis y la exploración física en la evaluación de un paciente con plagiocefalia

	DEFORMATIVA	SINOSTÓSICA
Antecedentes obstétricos	Compresión intrauterina Hijo primogénito	Por lo general, sin complicaciones
Forma de la cabeza al nacer	Por lo general, normal	Puede ser irregular
Edad a la que se notó la irregularidad de forma por primera vez	Por lo general, en los primeros meses de vida	Puede ser al nacer
Preferencia del paciente a la hora de dormir	Mismo lado, misma posición Igual incluso en las siestas	Variable
Zona alopecia	Sí	No
Desarrollo motor para la edad	Si la edad es atípica para la plagiocefalia deformativa, suele haber un desarrollo motor lento para la edad Presencia de torticollis Antecedentes de actividad o movilidad disminuida	Varía dependiendo de la presencia de un síndrome concomitante
Tiempo en decúbito prono	Disminuido	Tiempo aconsejado
Signos o síntomas de hipertensión intracraneal	No	Posibles

Tabla 610.3 Diferencias fundamentales entre la plagiocefalia sinostósica (craneosinostosis) y la plagiocefalia deformativa

	PLAGIOCEFALIA DEFORMATIVA	CRANEOSINOSTOSIS
Causas	Fuerzas externas aplicadas al cráneo Prenatales: compresión uterina, posición intrauterina restrictiva Posnatales: torticollis congénita, posición durante el sueño	Fusión prematura de una o más suturas craneales
Tipos frecuentes	Lateral Posterior	Coronal bilateral Sagital Metópica
Características distintivas frecuentes	Forma de la cabeza normal al nacer Cabeza con forma de paralelogramo Desplazamiento anterior de la oreja ipsilateral No se palpan crestas óseas o fontanelas abiertas	La cabeza puede tener una forma anormal al nacer Cabeza con forma trapezoidal Desplazamiento posterior de la oreja ipsilateral Crestas óseas palpables
Tratamiento	Reposición Fisioterapia Casco en algunos casos	Cirugía Casco en algunos casos

Adaptada de Nield LS, Brunner MD, Kamat D: The infant with a misshapen head, *Clin Pediatr (Phila)* 46:292-298, 2007, Tables 1 y 2.

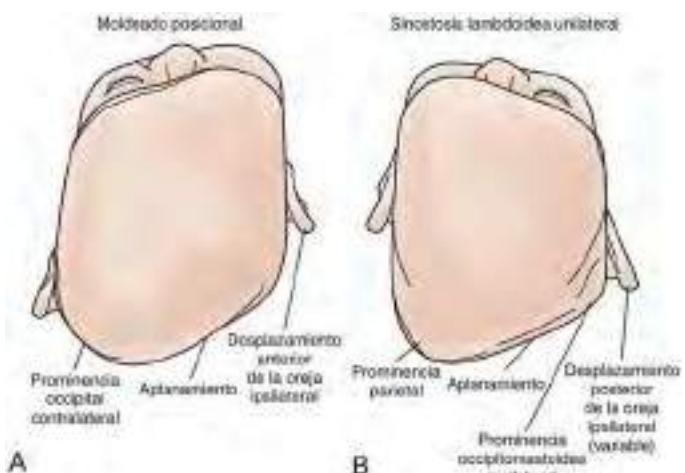


Fig. 610.1 Signos físicos que permiten distinguir la plagiocefalia deformativa de la craneosinostosis. Vistas del vértex. **A**, Plagiocefalia deformativa derecha con la cabeza en forma de paralelogramo. **B**, Craneosinostosis lambdoidea derecha con la cabeza en forma trapezoidal. (De Lin AY, Losee JE: *Pediatric plastic surgery*. En Zitelli BJ, McIntire SC, Norwalk AJ, editors: *Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis*, 6th ed, Philadelphia, 2012, Elsevier, Fig 22-5.)

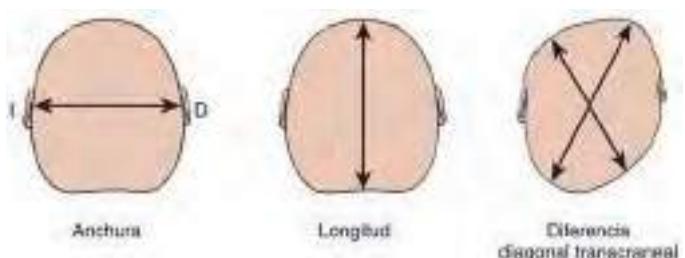


Fig. 610.2 Dimensiones craneales. (Modificada de Looman WS, Flannery AB: Evidence-based care of the child with deformational plagiocephaly, part I: assessment and diagnosis, J Pediatr Health Care 26:242-250, 2012, Table 1.)

- ◆ **Longitud craneal:** distancia desde el punto más prominente entre las cejas hasta el punto más prominente del occipucio.?
- ◆ **Anchura:** diámetro transversal máximo, horizontal.?
- ◆ **Índice cefálico** (índice craneal): proporción entre la anchura y la longitud craneales.?
- ◆ **Diámetro transcraveal occipital-frontal:** se determinan los puntos a cada lado de la cabeza donde la deformación es más marcada (dos a la derecha, dos a la izquierda) y luego se miden las distancias diagonales entre estos puntos.?
- ◆ **Diferencia transdiagonal** (diferencia diagonal transcraanal): diferencia entre los dos diámetros transcraneales diagonales.?
- ◆ **Asimetría de la bóveda craneal:** proporción entre las dimensiones oblicuas. Esto es difícil de determinar ya que los distintos médicos y autores proponen utilizar diferentes puntos para estas mediciones.

Una tecnología para evaluar la gravedad y la mejora a lo largo del tiempo de la PD es el sistema fotográfico tridimensional, que proporciona la ventaja de obtener las imágenes de un modo sencillo y cómodo, evitando los sesgos. Asimismo, los ortesistas utilizan con frecuencia escáneres láser para las exploraciones previas a la fabricación de los cascos.

Después de las observaciones y mediciones, el clínico puede determinar el tipo y la gravedad de la PD (tabla 610.4 y fig. 610.3). En la PD lateral existe una prominencia del occipucio en la zona opuesta a la deformidad aplana y la oreja del mismo lado que el área aplana puede estar desplazada en sentido anterior. Este tipo de PD suele producirse en los niños que tienen torticolis o una preferencia posicional de la cabeza hacia un lado. El diámetro transdiagonal suele ser anormal en este tipo de plagiocefalia y este parámetro es el método de referencia para determinar la gravedad.

En la PD posterior, el occipucio se aplana de manera uniforme, puede haber una prominencia temporal y las orejas son normales. Se suele asociar con un tamaño cefálico grande y antecedentes de actividad o movilidad limitada. El índice cefálico está aumentado en la PD posterior.

El tiempo y un registro preciso de las exploraciones pueden ayudar en el tratamiento. Si la deformación empeora en la época en la que suele comenzar a mejorar la forma de la cabeza en la PD, se debe sospechar una craneosinostosis.

TRATAMIENTO

Prevención

La posición durante el sueño debe vigilarse y variarse. Alternar la posición del lactante en la cuna, para que esté una noche hacia la cabecera de la cuna y la noche siguiente hacia los pies de esta, permitirá que el niño duerma mirando hacia la habitación sin estar siempre tumbado sobre el mismo lado.

Tabla 610.4 Guía diagnóstica para determinar el tipo y la gravedad de la plagiocefalia deformativa lateral y posterior

PLAGIOCEFALIA DEFORMATIVA LATERAL			PLAGIOCEFALIA DEFORMATIVA POSTERIOR (BRAQUICEFALIA)		
DETERMINACIÓN DEL TIPO SEGÚN LOS HALLAZGOS CLÍNICOS					
Occipucio (vista de vértez)	Aplanamiento occipital ipsilateral; prominencia occipital contralateral		Aplanamiento occipital uniforme		
Posición de la oreja (vista de vértez)	La oreja ipsilateral puede estar desplazada en sentido anterior		Normal		
Cara, frente (vistas anterior, lateral y de vértez)	Puede ser normal; los casos más graves pueden presentar las siguientes características: asimetría mandibular, prominencia frontal ipsilateral, aplanamiento frontal contralateral, desplazamiento anterior de la mejilla ipsilateral		Prominencia temporal, aumento de la altura vertical en los casos graves		
Otros	Torticolis, preferencia por una posición de la cabeza		Gran tamaño, antecedentes de actividad o movilidad limitada		
DETERMINACIÓN DE LA GRAVEDAD					
Leve	DDT 3-10 mm	Tipo I	Aplanamiento restringido a la parte posterior del cráneo	IC: 0,82-0,9	Deformidad central posterior («depresión en pelota de ping-pong»)
Moderada	DDT 10-12 mm	Tipo II Tipo III	Posición anómala de la oreja Deformidad de la frente	IC: 0,9-1,0	Deformidad central posterior y ensanchamiento de la parte posterior del cráneo
Grave	DDT >12 mm	Tipo IV Tipo V	Deformidad malar Crecimiento vertical o temporal del cráneo	IC: >1,0	Cabeza vertical, crecimiento de la cabeza o prominencia temporal

DDT, diferencia del diámetro transcranial diagonal; IC, índice cefálico (índice craneal).

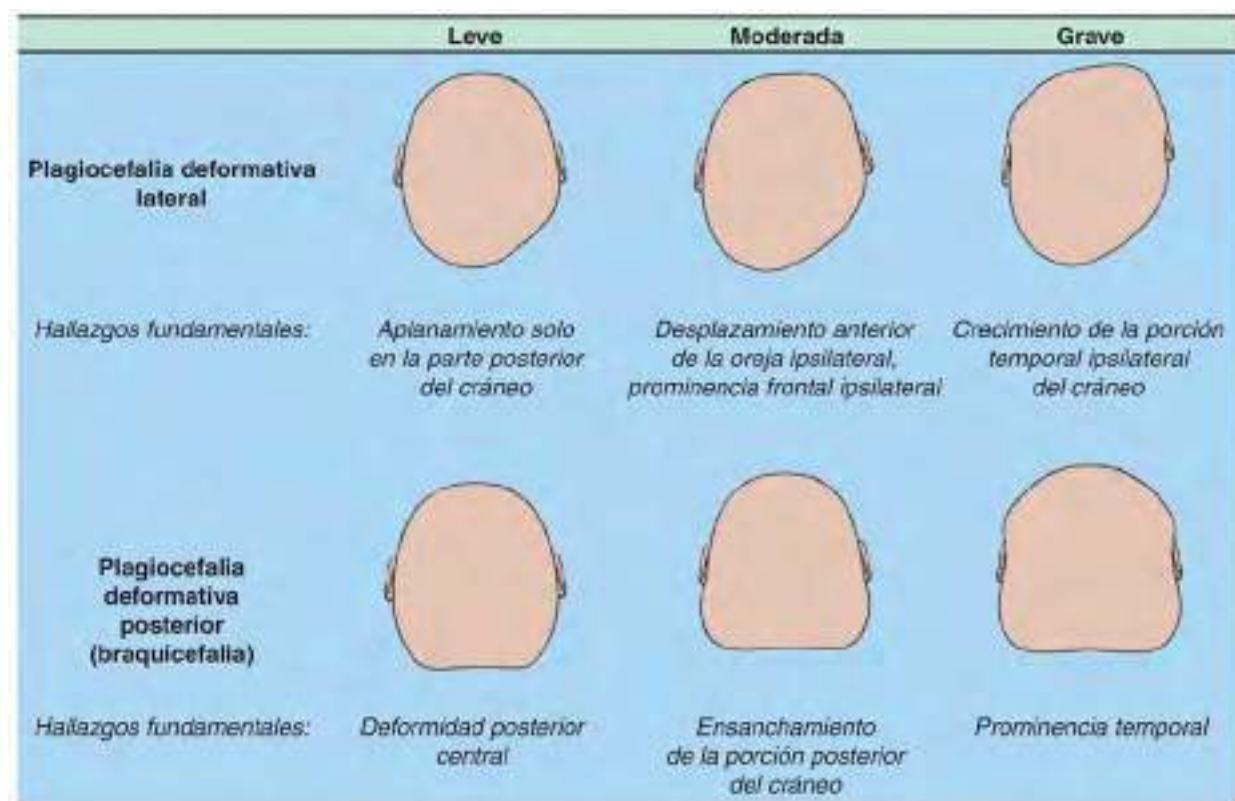


Fig. 610.3 Tipos de plagiocefalia deformativa. (De Looman WS, Flannery AB: Evidence-based care of the child with deformational plagiocephaly, part I: assessment and diagnosis, J Pediatr Health Care 26:242-250, 2012, Fig 1.)

de la cabeza. Alternar con frecuencia la posición a la hora de dormir desde una edad muy temprana permite que el lactante pase el mismo tiempo sobre ambos lados del occipucio y esto se convertirá en un patrón al que el niño se acostumbrará. Los lactantes que tienen una preferencia posicional evidente por un lado en particular requerirán más tiempo y más esfuerzo para recolocarlos voluntariamente en contra de su preferencia. Se debe aconsejar a los progenitores sobre el beneficio de esta estrategia para la prevención de las zonas alopecicas o planas que pueden progresar a la deformidad craneal.

El «**tiempo sobre la tripa**» es el término utilizado para describir la cantidad de tiempo que pasa el lactante en vigilia tumbado sobre su estómago. Se ha sugerido que el tiempo que el bebé pasa boca abajo, en prono, debe ser de 10-15 minutos, por lo menos, 3 veces al día. Hay que tranquilizar a los padres explicando que el sueño es el único momento en el que se debe evitar la posición en prono, así como informarles sobre los beneficios para el lactante de colocarle en esta posición mientras está despierto con el fin de ayudar en la progresión del desarrollo motor.

Opciones terapéuticas

La asimetría craneal de la PD no suele mejorar espontáneamente, ni tampoco las manifestaciones más graves de la asimetría facial y de la oreja. Una vez que se desarrolla una zona aplanada es poco probable que el niño sea capaz de superar la fuerza que tiende a hacer que se tumbe sobre la misma zona a tiempo para permitir la reversión de la asimetría.

El tratamiento expectante no se recomienda en niños con PD. La evidencia sugiere que, como mínimo, el reposicionamiento y la fisioterapia deben iniciarse tan pronto como se observe la asimetría.

El reposicionamiento y la fisioterapia (RPFT) incluyen el asesoramiento e información a los progenitores sobre los cambios posicionales y el tiempo que su hijo debe pasar boca abajo, así como la derivación al fisioterapeuta en caso de torticolis congénita. El RPFT es la alternativa terapéutica óptima para pacientes menores de 4 meses que tengan una PD leve o moderadamente grave. Los tipos más precoces de modificaciones conductuales pueden ser tan sencillos como aumentar el tiempo que el niño pasa en prono o la recolocación de la cuna del niño para que todos los elementos interesantes de la habitación estén en el lado opuesto a la PD.

La terapia de moldeado (terapia con casco) consiste en utilizar un casco ortésico para favorecer la resolución de la asimetría craneal durante el periodo de crecimiento rápido de la cabeza del lactante. Los cascos ortésicos no moldean activamente el cráneo, sino que protegen las áreas planas y permiten que el cráneo del niño crezca hacia la zona plana. La terapia con casco logra la corrección 3 veces más rápido y mejor que el reposicionamiento por sí solo. Esta terapia aún es motivo de debate debido a su coste, el tiempo que requiere, la cobertura y los efectos secundarios (irritación, exantemas y úlceras por presión). El tratamiento combinado mediante terapia con casco y RPFT es el más beneficioso para los niños mayores de 4 meses con PD grave o con empeoramiento de una PD leve o moderada en la que se ha usado RPFT. En los lactantes con PD grave debería plantearse la terapia con casco a cualquier edad.

Los estudios sugieren que la terapia con casco debería comenzarse en caso de PD significativa entre los 4 y los 8 meses, y continuarse durante 7-8 meses. Se debe asesorar a los progenitores sobre la dedicación que implica este tratamiento, porque los cascos deben llevarse puestos hasta 23 horas al día. Se ha documentado una falta de cumplimiento en el 80% del estudio de poblaciones de pacientes con apenas 4 meses.

Existen factores de riesgo asociados a un fracaso del tratamiento con RPFT y casco. La tabla 610.5 aporta una lista de estos factores de riesgo por modalidad de tratamiento. Es importante considerarlos cuando se prescriben los regímenes de tratamiento a las familias, con fin de dar al paciente la mejor oportunidad para una evolución favorable.

Los pacientes con **craneosinostosis** requieren cirugía. En ocasiones, se puede usar un casco de moldeado como tratamiento complementario tras la cirugía, pero nunca como monoterapia.

RESULTADOS

Los resultados pueden ser mejores cuando la terapia con casco se comienza antes de los 6 meses; los lactantes que empiezan la terapia después de esa edad no logran el mismo grado de normalidad de las dimensiones craneales que aquellos en quienes la terapia con casco se comienza antes de los 6 meses. Suelen observarse unas mejoras significativas de la asimetría a las 4-11 semanas de iniciar la terapia con casco. Una revisión de 8 años que analizó a 4.378 pa-

Tabla 610.5

Factores de riesgo asociados al fracaso del tratamiento conservador y la terapia con casco en el tratamiento de la plagiocefalia deformativa

TRATAMIENTO CONSERVADOR	TRATAMIENTO CON CASCO
Mal cumplimiento	Edad avanzada*
Edad avanzada*	Mal cumplimiento
Presencia de tortícolis	
Presencia de retraso del desarrollo	
Aumento de la gravedad de la deformación craneal en el momento del tratamiento (mediante proporción craneal ratio y diferencia diagonal)	

*Edad avanzada se define como mayor de 6 meses.

cientes de Hospital infantil de Chicago halló una corrección completa en el 77,1% de pacientes a quienes se les realizó un tratamiento conservador (RPFT) y en el 94,4% de pacientes tratados con terapia mediante casco.

En los estudios realizados en pacientes con una mediana de edad de seguimiento de 9 años se ha observado que en el 75% de los casos se lograba un aspecto normal de la cabeza según la opinión subjetiva de los progenitores y los pacientes. El 9% de los pacientes y el 4% de los progenitores observaban una asimetría residual que consideraban significativa. Aunque algunos trabajos dan a entender mayor satisfacción y menos ansiedad en los progenitores de niños tratados con casco, no hay evidencia para sugerir que la modalidad de tratamiento y el pronóstico no presenten diferencias con relación a la satisfacción a largo plazo de los padres.

Una pequeña aunque creciente opinión en la bibliografía es que el tratamiento conservador (RPFT) puede ser tan eficaz como la terapia con casco para la corrección de ciertos casos de PD. La generalización de estos hallazgos en poblaciones mayores actualmente no es posible. Los estudios son demasiado pequeños, poseen bajas tasas de participación, excluyen deformidades del cráneo y la tasa total de correcciones es baja.

Los resultados cognitivos y académicos pueden ser distintos dependiendo del lado de la deformidad. En pacientes con deformidades izquierdas se han observado peores resultados académicos (el triple de necesidades de educación especial) y mayores anomalías del habla (el doble de anomalías del habla expresiva) que en los que tenían deformidades derechas. No está claro cuál es el mecanismo subyacente; las diferencias en cuanto al tratamiento aparentemente no influyan. Por lo general, los niños con PD y sin enfermedades concurrentes suelen ser niños sanos y normales desde el punto de vista del desarrollo, lo que contrasta con la craneosinostosis, donde los aumentos de la presión intracranal pueden tener efectos perjudiciales sobre la función del sistema nervioso central.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 611

Crisis epilépticas en la infancia

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

Una crisis comicial consiste en la aparición transitoria de signos y/o síntomas secundarios a la actividad neuronal anómala excesiva o sincrónica en el cerebro. La Liga Internacional contra la Epilepsia (LICE) divide las crisis epilépticas en cuatro categorías basadas en el presunto modo de comienzo de las crisis: focal, generalizada, comienzo desconocido y no clasificable (tabla 611.1). En las **crisis epilépticas focales** (antes denominadas parciales), los primeros cambios clínicos y electroencefalográficos (EEG) sugieren la activación inicial de un sistema de neuronas limitado a una parte de un hemisferio cerebral. Las crisis focales pueden describirse como crisis

Tabla 611.1

Tipos de crisis epilépticas

TIPOS DE CRISIS

Crisis de inicio focal

Inicio motor

Tónica

Clónica

Atónica

Mioclónica

Hipercinética

Automatismos

De inicio no motor

Detención del comportamiento

Sensitivo

Cognitivo

Emocional

Autonómico

Descripción del nivel de conciencia

Consciente

Alteración de la conciencia

Descripción de la generalización

Tónico-clónica de focal a bilateral (*anteriormente denominada crisis secundariamente generalizada*)

Crisis de inicio generalizado

Motoras

Tónico-clónicas

Tónicas

Clónicas

Atónicas

Mioclónicas

Mioclónico-atónicas

Mioclónico-tónico-clónicas

Espasmos epilépticos

No motoras (ausencias)

Tipicas

Atípicas

Mioclónicas

Mioclonía palpebral

Crisis de inicio desconocido

Motoras

Tónico-clónicas

Espasmos epilépticos

No motoras

Parada del comportamiento

Crisis inclasificables

Modificada de Fisher RS, Cross JH, French, JA, et al: Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology, *Epilepsia* 58(4):522-530, 2017.

motoras o no motoras, y además se caracterizan por estar preservada o no la conciencia, que se usa de forma equivalente al término **vigilia**. El término crisis comicial parcial simple es obsoleto cuando se refiere a una crisis focal sin alteración de la conciencia; el término actual es **crisis focal consciente**. También está desfasado el término crisis parcial compleja que corresponden a crisis focales con alteración de la conciencia del entorno; actualmente se denominan **crisis focales con alteración de la conciencia**. En las **crisis generalizadas**, los primeros cambios clínicos y del EEG indican la participación sincrónica de la totalidad de ambos hemisferios. Una crisis puede etiquetarse como de **comienzo desconocido** si no existe suficiente información clínica disponible para determinar si la crisis es focal o generalizada. Si las características de una crisis son inusuales y no puede determinarse su origen a pesar de un estudio adecuado, la crisis puede etiquetarse como **no clasificable**. Alrededor del 30% de los pacientes que tienen una primera crisis comicial afebril presentarán más adelante epilepsia; el riesgo es de alrededor del 20% si la exploración neurológica, el EEG y la neuroimagen son normales.

Las **crisis febriles** son una categoría individual (v. cap. 611.1). Las **crisis sintomáticas agudas o provocadas** son secundarias a un problema agudo que afecta a la excitabilidad del cerebro, como un desequilibrio electrolítico; la mayoría de los niños con este tipo de crisis evolucionan bien. Sin embargo, a veces esas crisis reflejan trastornos graves estructurales, inflamatorios o metabólicos del cerebro, como meningitis, encefalitis, ictus agudo o un tumor cerebral. Por consiguiente, el pronóstico depende del trastorno subyacente,

incluida su reversibilidad o posibilidad de tratamiento y la probabilidad de desarrollar epilepsia debido a este. Una **crisis no provocada** es aquella que no es una crisis aguda sintomática. Una **crisis sintomática remota** se atribuye a una lesión cerebral sufrida hace tiempo, como un ictus antiguo.

Las **crisis reflejas** son un tipo de crisis precipitadas por un estímulo sensitivo. Estos tipos de crisis pueden estar producidas por diversos estímulos, incluidos visuales (destellos de luces, patrones de lectura), auditivos (música), estímulos somatosensoriales o proprioceptivos, praxias, alimentación, bañarse en agua caliente o tras un sobresalto (v. cap. 609.11).

La **epilepsia** es un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición permanente a producir crisis comiciales y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta afección. El diagnóstico clínico de epilepsia suele requerir la presencia de, al menos, una crisis epiléptica no provocada, ya sea con una segunda crisis de este tipo o con información suficiente del EEG y clínica para demostrar de manera convincente que existe una predisposición permanente a desarrollar recidivas. Con fines epidemiológicos y habitualmente clínicos, se considera que existe epilepsia cuando se producen dos o más crisis no provocadas en un periodo de más de 24 horas. Alrededor del 4-10% de los niños sufre, al menos, una crisis (febril o afebril) en los primeros 16 años de vida. La

incidencia acumulada durante toda la vida de la epilepsia es del 3% y más de la mitad de los trastornos comienza en la infancia. La prevalencia anual es del 0,5-1%. Por tanto, la aparición de una sola crisis o de crisis febriles no implica necesariamente el diagnóstico de epilepsia. El término general de **trastorno epiléptico** se utiliza a menudo para referirse a una serie de trastornos como la epilepsia, las crisis febriles, así como crisis posiblemente individuales y otras crisis sintomáticas secundarias a causas metabólicas, infecciosas o de otro tipo (p. ej., hipocalcemia, meningitis).

Un **síndrome epiléptico** es un trastorno que presenta uno o más tipos de crisis epilépticas específicas y tiene una edad concreta de inicio y un pronóstico determinado. Se pueden distinguir varios tipos de síndromes epilépticos (tablas 611.2 y 611.3; fig. 611.1). Esta categoría tiene que distinguirse de la categoría de las crisis epilépticas, que se refiere a episodios individuales en lugar de a los síndromes clínicos. En general, el tipo de crisis comicial es el principal determinante del tipo de fármacos a los que el paciente es probable que responda y el síndrome epiléptico determina el pronóstico previsible. Una **encefalopatía epiléptica** es un síndrome epiléptico en el que existe una anomalía grave del EEG que se piensa que deriva en un deterioro cognitivo y de otros tipos. Un **encefalopatía del desarrollo** señala un trastorno en el que la etiología subyacente (p. ej., una mutación específica de un gen) contribuye

Tabla 611.2 Clasificación de los síndromes epilépticos con indicación de la edad de inicio, duración de la epilepsia activa, pronóstico y opciones terapéuticas

SÍNDROMES ESPECÍFICOS	RANGO DE EDAD AL INICIO	EDAD DE REMISIÓN	PRONÓSTICO	MONOTERAPIA O AÑADIDA*	POSIBLE TERAPIA AÑADIDA †	CIRUGÍA †
NEONATAL						
Crisis neonatales benignas	Recién nacido	Recién nacido	Bueno	LEV, TPM, PB	—	No
Encefalopatía mioclónica precoz y síndrome de Ohtahara	Lactante recién nacido	Malo, el síndrome de Ohtahara evoluciona a un síndrome de West	Ominoso	PB, esteroides, VGB	BZD, ZON, TPM, LEV, dieta cetogena	No
LACTANCIA						
Crisis infantiles benignas (no familiares)	Lactante	Lactante	Bueno	LEV, TPM, PB	—	No
Convulsiones infantiles benignas familiares	Lactante	Lactante	Bueno	LEV, TPM, OXC, CBZ, PB	—	No
Epilepsia de la lactancia con crisis focales migratorias	Lactante	Sin remisión	Ominoso	LEV, PB, OXC, CBZ, PHT, TPM, QND	BZD, bromuros LAC, AVP, ZON	No
Síndrome de West	Lactante	Variable	Variable	ACTH, esteroides, VGB	BZD, FBM, IGIV, TPM, ZON, dieta cetogena	Lesionectomía ± resección cortical
Síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica grave de la lactancia)	Lactante	Sin remisión	Grave	CLB, estiripentol, AVP (solo después de los 2 años)	BZD, TPM, LEV, ZON, dieta cetogena	No
Epilepsia benigna mioclónica de la lactancia	3 meses-3 años	3-5 años	Variable	LEV, TPM, BZD	AVP, ZON	No
INFANCIA						
Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales	3-13 años	16 años	Bueno	OXC, CBZ, LEV, AVP	LAC, PER	No
Epilepsia occipital idiopática de comienzo precoz y tardío	2-8 años; 6-17 años	12 años o más joven; 18 años	Bueno	OXC, CBZ, LEV, AVP	LAC, PER	No
Epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómico dominante	Infancia		Variable	OXC, CBZ, LEV	CLB, PB, PHT, LAC, PER, GBP, TPM	No
Epilepsia familiar del lóbulo temporal lateral	De la infancia a la adolescencia		Variable	OXC, CBZ, LEV	CLB, PB, PHT, GBP, TPM, AVP, LAC, PER	No, excepto en casos raros
Epilepsia generalizada con crisis febriles plus	De la infancia a la adolescencia		Variable	ESM, LTG, LEV, AVP (dependiendo del tipo de crisis)	CLB, TPM, PER	No
Epilepsia mesial del lóbulo temporal con esclerosis hipocampal	Edad escolar o antes	Larga duración	Variable	OXC, CBZ, LEV	CLB, GBP, LAC, PB, PER, PHT, ZON, TPM, AVP	Resección temporal
Síndrome de Rasmussen	6-12 años	Progresivo	Ominoso	LEV, OXC, CBZ, Plasmaféresis, inmunoglobulinas	LAC, PB, PER, PHT, TPM	Hemisferectomía funcional

Tabla 611.2 Clasificación de los síndromes epilépticos con indicación de la edad de inicio, duración de la epilepsia activa, pronóstico y opciones terapéuticas (cont.)

SÍNDROMES ESPECÍFICOS	RANGO DE EDAD AL INICIO	EDAD DE REMISIÓN	PRONÓSTICO	MONOTERAPIA O AÑADIDA*	POSIBLE TERAPIA AÑADIDA†	CIRUGÍA‡
Síndrome hemiconvulsión-hemiplejía	1-5 años	Crónico	Grave	OXC, CBZ, LEV	CLB, GBP, LAC, PB, PER, PHT, ZON, TPM, AVP	Hemisferectomy funcional
Epilepsia con crisis mioclónica-astáticas	3-5 años	Variable	Variable	ESM, TPM, AVP, LEV, ZON	BZD, dieta cetógena, LTG, PER, esteroides	No
Epilepsia con ausencias infantiles	5-6 años	10-12 años	Bueno	ESM, LTG, AVP	Acetazolamida, CZP, dieta cetógena, ZON	No
Epilepsia con ausencias mioclónicas	1-12 años	Variable	Reservado	ESM, AVP, CZP	ZON, LTG	No
Síndrome de Lennox-Gastaut	3-10 años	Sin remisión	Grave	CLB, LTG, RFD, TPM, AVP	BZD, FBM, IGIV, PER, esteroides, ZON, dieta cetógena	Callosotomía
Síndrome de Landau-Kleffner	3-6 años	8-12 años	Reservado	DZP nocturno, esteroides, AVP, LEV	CLB, ESM, IVIG, LTG, dieta cetógena	Transecciones subpiales múltiples, raramente lesiōnecatomía
Epilepsia con punta y onda continua durante el sueño de ondas lentas	4-7 años	8-12 años	Reservado	DZP nocturno, esteroides, AVP, LEV	CLB, ESM, IGIV, LTG, dieta cetógena	No
Otras epilepsias visuales sensibles	2-5 años	Incierto	Variable	AVP	BZD, LEV, LTG, ZON	No
Crisis febriles	3-5 años	3-6 años	Bueno	BZD (solo a demanda en los períodos febriles si las crisis febriles son frecuentes)	—	No
INICIO JUVENIL						
Epilepsia con ausencias juveniles	10-12 años	Habitualmente, toda la vida	Bueno	ESM, LTG, AVP	Igual que las ausencias infantiles	No
Epilepsia mioclónica juvenil	12-18 años	Habitualmente, toda la vida	Bueno	LEV, TPM, AVP	BZD, LTG, PB, PER, PRM, ZON	No
Epilepsia solo con crisis generalizadas tónico-clónicas	12-18 años	Habitualmente, toda la vida	Bueno	LEV, LTG, TPM, AVP	BZD, CBZ, PER, ZON	No
Epilepsia idiopática del lóbulo occipital fotosensible	10-12 años	Incierto	Variable	AVP, LEV	BZD, LTG, ZON	No
Epilepsias mioclónicas progresivas (Unverricht-Lundborg, Lafora, ceroidolipofuscinosis, etc.)	Desde la infancia tardía hasta la adolescencia	Progresivo	Ominoso	TPM, AVP, ZON, LEV	BZD, PB, CLB, PER, dieta cetógena	No
EDAD DE INICIO VARIABLE						
Epilepsia mesial del lóbulo temporal definida por localización y causa	Variable	Duradera	Variable	LEV, OXC, CBZ, TPM, AVP	PHT, PB, CLB, GBP, LAC, PER, ZON	Lesiōnecatomía ± resección cortical
Epilepsia mesial del lóbulo temporal definida por causas específicas	Variable	Duradera	Variable	LEV, OXC, CBZ, TPM, AVP	CLB, GBP, LAC, PB, PER, PHT, ZON	Resección temporal
Epilepsia por sobresalto	Variable	Duradera	Reservado	OXC, CBZ, LEV, TPM, AVP	CLB, LEV, PB, PHT, ZON, GBP	Lesiōnecatomía ± resección cortical en algunas
Crisis reflejas	Variable	n/a		LEV, AVP	LTG, ZON	No
Crisis inducidas por fármacos u otros compuestos químicos	Variable	n/a		Retirada del agente causal	—	No
Crisis inmediatas y tempranas postraumáticas	Variable	n/a		LEV, PHT	—	No

*Refleja las tendencias actuales en la práctica, que pueden estar fuera de lo indicado y es posible que no tengan la aprobación de la FDA para esa indicación. El orden de la lista no implica necesariamente la preferencia de uso en ese orden. Véanse las indicaciones de la FDA en la tabla 611.8.

†Se puede aplicar solo a casos seleccionados. La estimulación del nervio vago se ha usado para todos los tipos de crisis refractarias y tipos de epilepsia aunque ha sido aprobada por la FDA como terapia adyuvante en pacientes de edad igual o mayor a 4 años con crisis de inicio parcial refractarias farmacológicamente. ACTH, corticotropina; AVP, ácido valproico; BZD, benzodiazepina; CBZ, carbamazepina; CLB, clorazepam; DFH, difenilhidantoína; DZP, diazepam; ESM, ethosuximida; FBM, felbamato; GBP, gabapentina; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; LAC, lacosamida; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigina; n/a, no aplicable; OXC, oxcarbazepina; PB, fenobarbital; PHT, fenitoína; PER, perampanel; PRM, primidona; QND, quinidina; RFD, rufinamida; TPM, topiramato; VGB, vigabatrina; ZON, zonisamida.

Modificada de Guerrini R: Epilepsy in children, Lancet 367:499-524, 2006; y Parisi P, Verrotti A, Paolino MC, et al. «Electro-clinical syndromes» with onset in the pediatric age group: the highlights of the clinical-EEG, genetic and therapeutic advances, Ital J Pediatr 37:58, 2011.

Tabla 611.3

Genes seleccionados que causan síndromes epilépticos, encefalopatías epilépticas y encefalopatías del desarrollo^{*†}

CONDICIONES EPILÉPTICAS	GEN	PROTEÍNA
INICIO EN LA LACTANCIA		
Deficiencia de adenosuccinato liasa	ADSL	Adenilosuccinato liasa
Crisis neonatales familiares benignas	KCNQ2	Canal de potasio dependiente de voltaje
	KCNQ3	Canal de potasio dependiente de voltaje
Crisis neonatales del lactante familiares benignas	SCN2A	Proteína de tipo 2α del canal de sodio
Deficiencia cerebral de folato	FOLR1	Receptor alfa de folato
Crisis tempranas neonatales- lactante familiares	SCN2A	Proteína de tipo 2α del canal de sodio
Encefalopatía epiléptica infantil temprana (EIEE)	ARX (EIEE1)	Homeobox relacionado con Aristaless
	CDKL5 (EIEE2)	Cinasa de tipo 5 dependiente de ciclina
	SLC25A22 (EIEE3)	Transportador 1 mitocondrial de glutamato
	STXBP1 (EIEE4)	Proteína 1 de unión a sintaxina
	SPTAN1 (EIEE5)	α ₂ -Espectrina
	SCN1A (EIEE6)	Proteína de tipo 1α del canal de sodio
	KCNQ2 (EIEE7)	Canal de potasio dependiente de voltaje
	ARHGEF9 (EIEE8)	Factor 9 de intercambio de nucleótido Rho guanina
	PDCH19 (EIEE9)	Protocadherina 19
	PNKP (EIEE10)	Polinucleótido fosfatasa/cinasa bifuncional
	SCN2A (EIEE11)	Proteína de tipo 2α del canal de sodio
	PLCβ1 (EIEE12)	Fosfolipasa C β1
	SCN8A (EIEE13)	Subunidad alfa, canal de sodio, dependiente de voltaje, tipo VIII
	KCNT1 (EIEE14)	Canal de potasio subfamilia T, miembro 1
	ST3GAL3 (EIEE15)	ST3 Beta-galactósido alfa-2,3-sialiltransferasa 3
	TBC1D24 (EIEE16)	Dominio de la familia TBC1, miembro 24
	GNAO1 (EIEE17)	Subunidad alfa de proteína G(o) de unión a guanín-nucleótido
	SZT2 (EIEE18)	Homólogo del umbral 2 de crisis
	GABRA1 (EIEE19)	Subunidad alfa 1 del receptor de ácido gamma-aminobutírico
	PIGA (EIEE20)	Subunidad A de fosfatidilinositol N-acetilglucosaminiltransferasa
	NECAP1 (EIEE21)	Proteína 2 asociada a la cobertura de unión de adaptina
	SLC35A2 (EIEE22)	Translocador de UDP-galactosa
	DOCK7 (EIEE23)	Dedicador de citocinesis 7
	HCN1 (EIEE24)	Canal 1 de potasio/sodio ligado a hiperpolarización de nucleótido cíclico activado
	SLC13A5 (EIEE25)	Transportador de soluto familia 13 (transportador de citrato dependiente de sodio), miembro 5
	KCNB1 (EIEE26)	Canal de potasio dependiente de voltaje, subfamilia relacionada con Shab, miembro 1
	GRIN2B (EIEE27)	Subtipo 2B del receptor NMDA
	WWOX (EIEE28)	Dominio WW que contiene oxidorreductasa
	AARS (EIEE29)	Alanil-ARNt sintetasa
	SIK1 (EIEE30)	Cinasa 1 inducible por sal
	DNM1 (EIEE31)	Dinamina 1
	KCNA2 (EIEE32)	Canal de potasio dependiente de voltaje subfamilia A, miembro 2
	EEF1A2 (EIEE33)	Factor 1-alfa 2 de elongación
	SLC12A5 (EIEE34)	Transportador de potasio-cloro miembro 5
	ITPA (EIEE35)	Trifosfato de inosina pirofosfatasa
	ALG13 (EIEE36)	Homólogo 13 de glucosilación ligada a asparagina
Esclerosis tuberosa	TSC1	Hamartina
Deficiencia del transportador de glucosa	TSC2	Tuberina
	SLC2A1	Familia 2 de transportador de soluto, miembro 1 de transportador facilitado de glucosa
Epilepsia dependiente de piridoxina	ALDH7A1	Deshidrogenasa de semialdehído α-aminoacético (antiquitina)
Trastornos relacionados con polimerasa G	POLG	ADN polimerasa subunidad gamma-1
Discapacidad intelectual y epilepsia ligada a X	ATP6AP2	Receptor de renina
Epilepsia dependiente de P5P	PNPO	Piridoxín-5'-fosfato oxidasa
Epilepsia generalizada con crisis febres plus (comienzo precoz)	SCN1A	Proteína de tipo 1α del canal de sodio
	SCN1B	Proteína de tipo 1β del canal de sodio
	GABRG2	Subunidad γ2 del receptor del ácido γ-aminobutírico
	SCN2A	Proteína de tipo 1α del canal de sodio
	PNKP	Fosfatasa/quinasa polinucleótido bifuncional
Microcefalia con crisis intratables de inicio precoz y retraso del desarrollo (MCSZ)		
INICIO INFANTIL		
Síndrome de microdeleción 17q21.31	KANSL1	Subunidad 1 del complejo regulatorio no específico letal (NEL) KAT8
Síndromes de Angelman/similar a Angelman/ Pitt-Hopkins	UBE3A	Ubiquitina proteín ligasa E3A
	SLC9A6	Intercambiador 6 de sodio/hidrógeno
	MBD5	Dominio de unión metil-CpG de proteína 5
	TCF4	Factor 4 de transcripción
	NRXN1	Neurexina 1
	CNTNAP2	Similar a proteína 2 asociada a contactina

(Continúa)

Tabla 611.3 Genes seleccionados que causan síndromes epilépticos, encefalopatías epilépticas y encefalopatías del desarrollo (cont.)

CONDICIONES EPILÉPTICAS	GEN	PROTEÍNA
Encefalopatías epilépticas de inicio infantil	SCN1A PCDH19 SLC2A1 POLG SCN2A GAMT GATM	Proteína de tipo 1α del canal de sodio Protocadherina 19 Familia 2 del portador de soluto, facilitado GTM1 Subunidad γ1 de ADN polimerasa Proteína de tipo 2α del canal de sodio Guanidinoaceto N-metiltransferasa Glicina amidinotransferasa, mitocondrial
Síndromes de deficiencia de creatina Crisis de ausencia de inicio precoz, epilepsia farmacorresistente de múltiples tipos a veces con trastorno del movimiento		
Epilepsia con trastornos variables del aprendizaje y de la conducta	GRIN2A SYN1	Receptor ionotrópico de glutamato, N-metil-D-aspartato (NMDA) 2A Sinapsina 1
Epilepsia generalizada con convulsiones febris plus	SCN1A SCN1B GABRG2 SCN2A EFHC1 CACNB4 GABRA1	Proteína de tipo 1α del canal de sodio Proteína de tipo 1β del canal de sodio Subunidad γ2 del receptor de ácido γ-aminobutírico Proteína de tipo 1α del canal de sodio Dominio mano EF que contiene la proteína 1 Canal de calcio de tipo L dependiente de voltaje Subunidad α1 del receptor de ácido γ-aminobutírico
Epilepsia mioclónica juvenil (se presenta más frecuentemente en la adolescencia)	CHRNA4 CHRNB2 CHRNA2 CRH DEPDC5 KCNT1 ZEB2 CLN1 (PPT1) CLN2 (TPP2) CLN3 CLN4 (DNAJC5) CLN5 CLN6 CLN7 (MFSD8) CLN8 CLN9 CLN10 (CTSD) CLN11 (GRN) CLN12 (ATP13A2) CLN13 (CTSF) CLN14 (KCTD7) ATN1 (DRPLA) CSTB CLN1-14 EPM2A EPM2B/NHLRC1 GOSR2 PRICKLE1 SCARB2	Receptor neuronal de acetilcolina α4 Receptor neuronal de acetilcolina β2 Receptor neuronal de acetilcolina α2 Hormona liberadora de corticotropina Dominio DEP que contiene 5 Canal de potasio sodio activado subfamilia T, miembro 1 Dedo zinc E-box-unión a homeobox 2 Palmitoil-proteína tioesterasa 1 Tripeptidil-peptidasa 1 Battenina Proteína cuerda alfa cisteína Proteína 5 de ceroidolipofuscinosis neuronal Proteína 6 de ceroidolipofuscinosis neuronal Superfamilia facilitadora principal, dominio que contiene proteína 8 Proteína 8 de ceroidolipofuscinosis neuronal Proteína 9 de ceroidolipofuscinosis, neuronal Catepsina D Precursor de granulina ATPasa 13A2 Catepsina F Dominio BTB/POZ que contiene proteína KCTD7 Atrofina 1 Cistatina B
Epilepsia mioclónica progresiva (formas distintas presentes desde la infancia hasta la edad adulta)	CLN6 CLN7 (MFSD8) CLN8 CLN9 CLN10 (CTSD) CLN11 (GRN) CLN12 (ATP13A2) CLN13 (CTSF) CLN14 (KCTD7) ATN1 (DRPLA) CSTB CLN1-14 EPM2A EPM2B/NHLRC1 GOSR2 PRICKLE1 SCARB2 MECP2 CDKL5 FOGX1 MBD5 MEF2C	Múltiples proteínas que producen ceroidolipofuscinosis neuronales Laforina Repetición NHL que contiene proteína 1 (Malina) Miembro 2 del complejo del receptor de broche de Golgi Proteína 1 similar a Prickle Receptor basurero clase B miembro 2 Proteína 2 de unión a metil CpG Cinasa de tipo 5 dependiente de ciclina Proteína G1 en cabeza de tenedor Proteína 5 dominio de unión metil-CpG Factor 2c potenciador específico de miocito
Síndromes de Rett/Rett atípico		
INICIO EN LA ADOLESCENCIA		
Epilepsia mioclónica juvenil (EMJ)	Véase EMJ de inicio en la infancia	
Epilepsia mioclónica progresiva (EMP)	Véase EMP de inicio en la infancia	
Epilepsias autosómico dominantes nocturnas del lóbulo frontal (EADNLF)	Véase EADNLF de inicio en la infancia	
Epilepsia autosómico dominante lateral del lóbulo temporal (generalmente aparece en la edad adulta)	LGI1	Proteína 1 rica en leucina inactivada en glioma

*Obsérvese que el mismo gen (diferentes mutaciones) a menudo aparece como causante de distintos síndromes epilépticos.

[†]La presencia de la mayoría de estos genes pueden analizarse mediante secuenciación monogénica disponible a nivel comercial, con paneles génicos comercializados o mediante secuenciación del exoma completo (<http://ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/review?db=genetests>).

al retraso del desarrollo independientemente de la carga de crisis del paciente y/o de las anomalías del EEG. Los términos encefalopatía epiléptica y del desarrollo pueden combinarse (p. ej., **encefalopatía epiléptica del desarrollo**) en situaciones específicas en las que tanto las alteraciones del EEG como la etiología subyacente contribuyen al retraso en el desarrollo del paciente.

El grupo especial sobre Clasificación de la LICE ha propuesto un marco de clasificación multinivel para catalogar las epilepsias (tabla 611.4). Este marco ayudaría en la toma de decisiones terapéuticas y también en el pronóstico. En el nivel más básico (nivel 1), la epilepsia de un paciente puede clasificarse por el tipo de crisis (focal, generalizada, focal y generalizada o desconocida).

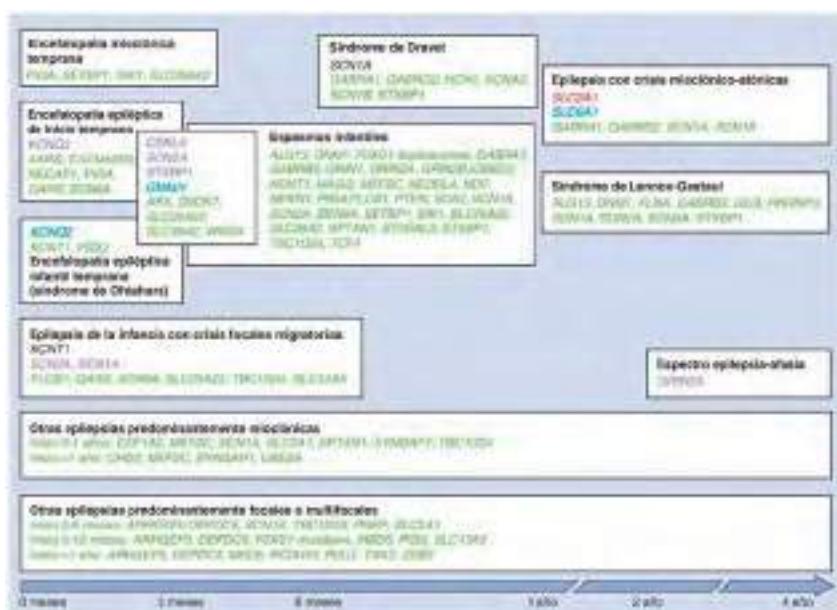


Fig. 611.1 Causas genéticas y proporción de casos producidos por cada gen, incluyendo solo trastornos no cromosómicos, no malformativos y no metabólicos. Solo se incluyen los genes con más de un caso comunicado. La tipografía negra indica genes que representan, al menos, el 50% de los casos; la tipografía púrpura, el 10-50% de los casos, y la tipografía roja, el 5-10% de los casos. La tipografía azul indica genes que representan menos del 5% de los casos y la tipografía verde indica genes que representan un número de casos desconocido. (De McTague A, Howell KB, Cross JH, et al: The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood, Lancet 15:304-316, 2016.)

Tabla 611.4 Esquema diagnóstico y clasificación de las epilepsias

Nivel 1: determinar si el evento fue una crisis epiléptica y, de ser así, definir el tipo o tipos de crisis basado en la información clínica disponible como focal, generalizada o desconocida (consultese la [tabla 611.1](#) para descripciones más detalladas)

Nivel 2: determinar el tipo de epilepsia que tiene el paciente (focal, generalizada, focal y generalizada, o desconocida)

Nivel 3: determinar si la epilepsia encaja en un síndrome epiléptico concreto (consultarse las tablas 611.1 a 611.3)

Nivel 4: establecer un diagnóstico unificador que tenga en cuenta el síndrome epiléptico, las etiologías subyacentes y las comorbilidades asociadas

La etiología de las crisis epilépticas debería considerarse en todos los niveles del diagnóstico de epilepsia como se enumeró arriba, categorías etiológicas:

Genética

Estructural

Metabólica

Inmune
Inflammation

Infecciosa
Desconocida

Deben considerar

Deben considerarse las comorbilidades en todos los niveles de un diagnóstico de epilepsia. Estas pueden incluir trastorno del desarrollo, síntomas psiquiátricos, temas conductuales, dificultades académicas, trastornos del movimiento y muchos otros

Modificada de Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al: ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58(4):512-521, 2017.

En el siguiente nivel (nivel 2), basado en los datos clínicos disponibles y en los tipos de crisis conocidas, puede fijarse un tipo de epilepsia (focal, generalizada, focal y generalizada o desconocida). En el siguiente nivel (nivel 3), si existen más datos clínicos disponibles basados en estudio de apoyo (p. ej., EEG y/o RM), puede establecerse el diagnósticos de un tipo específico de síndrome epiléptico (p. ej., epilepsia mioclónica juvenil). De forma concurrente a este paradigma de clasificación, también deben considerarse las comorbilidades asociadas y la causa subyacente de la epilepsia.

Si se categorizan por su etiología, las epilepsias se agrupan en genéticas, estructurales, metabólicas, inmunes, infecciosas o de categoría desconocida. Es importante destacar que estas categorías no se excluyen mutuamente y la epilepsia de un paciente puede tener múltiples etiologías concurrentes (p. ej., genética y estructural). En el nivel final (nivel 4) de categorización y diagnóstico de la epilepsia, son tenidos en cuenta el síndrome epiléptico, la etiología subyacente y las comorbilidades asociadas.

La **epilepsia genética** (anteriormente también denominada epilepsia idiopática) implica que el síndrome epiléptico es el resultado directo de un(os) defecto(s) genético(s) conocido(s) o sospechado(s) que no causa más trastornos estructurales o metabólicos cerebrales aparte de la epilepsia. Esta categoría incluye las *epilepsias generalizadas genéticas* (anteriormente denominadas epilepsias generalizadas idiopáticas), como la epilepsia con ausencias infantiles, así como las epilepsias producidas por un defecto genético conocido, como el síndrome de Dravet, que habitualmente es producido por mutaciones del gen *SCN1A*. La **epilepsia estructural** (previamente denominada epilepsia sintomática) hace referencia a un síndrome epiléptico causado por un trastorno cerebral subyacente que puede ser genético o no. Esto incluye etiologías como un ictus antiguo o una lesión hipóxico-isquémica, así como epilepsia secundaria a la esclerosis tuberosa (cuya etiología es también genética). La **epilepsia immunomedida** es una categoría importante que describe epilepsias secundarias a inflamación del sistema nervioso central (SNC) immunomedida. Este grupo merece una atención especial porque las inmunoterapias, como esteroídes e inmunglobulina intravenosa, pueden ser los tratamientos de primera línea. Las **encefalítides autoinmunes**, como la encefalitis antirreceptor NMDA y la encefalitis límbica anti-LG1, son ejemplos de epilepsias immunomedidas. La **epilepsia infecciosa** describe epilepsias secundarias a condiciones infecciosas crónicas, como tuberculosis y VIH, más que a infecciones agudas, como meningitis bacteriana o encefalitis por virus del herpes simple (VHS).

Los términos más antiguos de epilepsia criptogénica y de supuesta epilepsia sintomática hacen referencia a un síndrome epiléptico en el que hay un supuesto trastorno cerebral subyacente causante de la epilepsia y que afecta a la función neurológica, pero el trastorno subyacente no se conoce; este trastorno ahora se denomina **epilepsia desconocida**, para indicar que la causa subyacente de la epilepsia aún se ignora.

EVALUACIÓN DE LA PRIMERA CRISIS

EVALUACIÓN DE LA PRIMERA CRISIS
La evaluación inicial de la primera crisis en un lactante o un niño durante una posible crisis o poco después de esta debe incluir una valoración de la vía respiratoria, ventilación y función cardiaca, así como la medición de la

temperatura, presión arterial y concentración de glucosa. Muchos servicios de urgencias pueden medir la glucosa con electrolitos como una prueba inmediata inicial. Para la evaluación precisa de la primera crisis, el médico debe investigar las causas potencialmente mortales de convulsiones, como meningitis, sepsis sistémica, traumatismo craneal accidental e intencionado no accidental, así como ingestión de drogas o ingestión intencionada de fármacos y otras sustancias tóxicas. La anamnesis debe tratar de determinar si el evento fue una crisis o no, y definir los factores que pueden haber causado la convulsión y proporcionar una descripción detallada de la crisis y del estado poscrítico del niño.

El siguiente paso en la evaluación consiste en determinar si la crisis tiene un origen focal o generalizado. Las **crisis focales** podrían consistir en un giro forzado de la cabeza y los ojos hacia un lado, movimientos clónicos unilaterales que comienzan en la cara o las extremidades, o un trastorno sensitivo, como parestesia o dolor localizado en un área específica. Las crisis focales en un adolescente o en un adulto suelen indicar una lesión localizada, mientras que estas crisis focales durante la infancia suelen ser tanto secundarias a una lesión o a una epilepsia genética anteriormente conocida como idiopática. Se pueden observar crisis focales en un recién nacido debido a lesiones focales, como sucede en el ictus perinatal, o debido a una anomalía metabólica, como la hipocalcemia que produce crisis focales que no se generalizan debido a la inmadurez de las conexiones cerebrales. Las crisis motoras focales y generalizadas pueden ser tónico-clónicas, tónicas, clónicas, mioclónicas o atónicas. Las **crisis tónicas** se caracterizan por un aumento del tono o rigidez (que habitualmente duran de 2 segundos a varios minutos) y las **crisis atónicas** se caracterizan por flacidez y ausencia de movimiento. Las **crisis clónicas** consisten en una contracción y relajación muscular rítmica rápida y relaciones ligeramente más prolongadas; las **mioclónias** son contracciones en forma de sacudidas de un músculo de <50 ms que suelen repetirse. Deben registrarse la duración de la crisis y el estado del nivel de conciencia (conservado o afectado). En la historia clínica se debe recoger si la crisis iba precedida de un **aura**, así como la conducta que presentaba el niño justo antes de esta. Las aurás pueden presentarse como sensaciones diversas incluidas visuales (p. ej., luces destellos o la visión de colores o alucinaciones visuales complejas), somatosensoriales (hormigueo), olfativas, auditivas, vestibulares o cognitivas (sentimientos de ya visto, ya vivido), dependiendo de la localización precisa del origen de las crisis. El aura que más suelen experimentar los niños consiste en un malestar o dolor epigástrico, y una sensación de temor. Además, deben tenerse en cuenta la postura del paciente, la presencia o ausencia y la distribución de la cianosis, las vocalizaciones, la pérdida del control esfinteriano (con mayor frecuencia de la vejiga urinaria) y el estado poscrítico (como sueño, cefalea y hemiparesia). La persona que realiza la anamnesis debería preguntar de forma específica sobre los síntomas anteriores, si procede, porque es posible que los cuidadores no los refieran espontáneamente.

Además de aclarar la semiología de la crisis, es fundamental una anamnesis detallada para identificar una causa subyacente de la crisis. Los cambios de personalidad referidos o síntomas de aumento de la presión intracranal pueden sugerir un tumor intracranal. Del mismo modo, una historia de regresión cognitiva puede sugerir una enfermedad degenerativa o metabólica. Una historia de distrés prenatal o perinatal o de un retraso del desarrollo puede sugerir una etiología congénita o una disfunción cerebral perinatal. Los cambios de personalidad agudos o subagudos, síntomas psiquiátricos y/o alteraciones del movimiento asociadas pueden sugerir una etiología autoinmune.

La exploración de un niño con un trastorno epiléptico también debe centrarse en la investigación de causas orgánicas. Se deben marcar en un diagrama de crecimiento el perímetro craneal, la talla y el peso del niño, y compararlos con las determinaciones previas. Debe realizarse una exploración general y neurológica cuidadosa. Debería realizarse un examen del fondo del ojo en busca de papiledema, neuritis óptica, hemorragias retinianas, uveítis, coriorretinitis, coloboma y alteraciones maculares, así como de un posible facoma retiniana. La presencia de características faciales no comunes o de hallazgos físicos asociados, como hepatomegalia, puede apuntar hacia una enfermedad de depósito o un error innato del metabolismo como causa subyacente del trastorno neurológico. La presencia de un **trastorno neurocutáneo** puede revelarse por la existencia de lesiones vitíliginosas de tipo hoja de fresno que generalmente se ven mejor utilizando una fuente de luz ultravioleta (luz de Wood), un adenoma sébáceo, placas de chagrin o facomas retinianos (esclerosis tuberosa); de múltiples manchas color café con leche (neurofibromatosis), o un nevo en vino de Oporto en la distribución de V1 o V2 (síndrome de Sturge-Weber) (v. cap. 614).

Los signos neurológicos localizadores, como una **hemiparesia** sutil con hiperreflexia, un signo de Babinski dudoso o presente y una caída en pro-

nación de un miembro superior extendido con los ojos cerrados, podrían sugerir una lesión estructural hemisférica contralateral como causa del trastorno comicial, como por ejemplo un glioma de lento crecimiento. La detención unilateral del crecimiento de la uña del pulgar, la mano o la extremidad en un niño con un trastorno comicial focal sugiere un trastorno crónico, como un quiste porencefálico, una malformación arteriovenosa o una atrofia cortical en el hemisferio opuesto.

En un contexto agudo como el del servicio de urgencias, la decisión de realizar más pruebas de laboratorio, incluidos electrolitos séricos, un hemograma completo y/o tóxicos en orina debe realizarse en función de cada caso teniendo en cuenta la anamnesis y la exploración del paciente. Pueden ser necesarios un electrocardiograma (ECG) para descartar un QT largo u otras arritmias cardíacas y otras pruebas dirigidas a trastornos que pudieran simular crisis (v. cap. 612). Generalmente, una punción lumbar tiene un valor limitado en el estudio agudo de una crisis epiléptica *afebril* salvo que la anamnesis o la exploración haga sospechar un proceso infeccioso o inflamatorio, o que haya una preocupación clínica de una hemorragia intracranal a pesar de una neuroimagen normal. *Debería realizarse un EEG rutinario en todos los casos de una primera crisis afebril no provocada con el fin de predecir el riesgo de recurrencia.* Si la situación neurológica del paciente ha vuelto a su estado basal, a menudo el EEG puede realizarse de forma ambulatoria aunque el rendimiento será discretamente menor porque el EEG se ha diferido. Generalmente se realiza un estudio urgente de neuroimagen mediante TC o RM cerebral si la crisis fue focal, si existen déficits focales postictales en la exploración neurológica o si el estado del paciente no ha vuelto a su situación basal; en pacientes con un traumatismo precedente a la crisis, y en pacientes con una historia médica de riesgo elevado. En otras situaciones, el rendimiento de un estudio de imagen urgente que identifique una alteración que requiera una intervención urgente es menor del 1%. *Se prefiere la RM en lugar de un escáner mediante TC y en la mayoría de los pacientes debería considerarse su realización en un contexto no urgente;* la TC es útil si se necesita un estudio rápido para evaluar un traumatismo, una masa o signos de aumento de la presión intracranal. En situaciones seleccionadas, como cuando las manifestaciones clínicas y el EEG son compatibles con una epilepsia generalizada genética como una epilepsia con ausencias infantiles, quizás no sea necesaria una RM cerebral. De forma rutinaria no se utiliza gadolinio (contraste) cuando se realiza una RM salvo que haya sospecha clínica de una neoplasia, malformación vascular, absceso u otro proceso infeccioso o inflamatorio. En el capítulo 611.2 se incluyen detalles más extensos respecto al abordaje de una primera crisis.

611.1 Crisis febres

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

Las crisis febres son aquellas que se producen entre los 6 y los 60 meses de edad (pico a los 12-18 meses), con una temperatura de 38 °C o más, que no se deben a infección del SNC o a ningún desequilibrio metabólico y que se producen sin antecedentes de crisis afebriles previas. Una **crisis febril simple** es un episodio primario generalizado, por lo general tónico-clónico, asociado a fiebre, con una duración máxima de 15 minutos y que no recidiva en un periodo de 24 horas. Una **crisis febril compleja** es más prolongada (>15 minutos) y/o es focal y/o se repite en un periodo de 24 horas. El **estado epiléptico febril** es una crisis febril que dura más de 30 minutos. La mayoría de los pacientes con crisis febres simples tienen un estado poscrítico muy corto y suelen volver a su conducta y nivel de conciencia basales normales en un plazo de minutos tras la crisis. Una **epilepsia febril relacionada con una infección (o refractaria) (FIRES)** es un trastorno muy distinto que se observa predominantemente en varones más mayores (>5 años) y asociada a una enfermedad de tipo encefalitis aunque sin un agente infeccioso identificable. Los niños con FIRES eran previamente normales, pero posteriormente desarrollan dificultad para tratar la epilepsia.

Entre el 2 y el 5% de los lactantes y niños sin enfermedades neurológicas sufren, por lo menos, una crisis febril, por lo general simple. Las crisis febres simples no conlleven mayor riesgo de mortalidad, a pesar de que son preocupantes para los padres. Las crisis febres complejas pueden asociarse a un aumento de las tasas de mortalidad a largo plazo del doble, en comparación con la población general durante los 2 años posteriores, probablemente debido a afecciones concurrentes. Tener una o más crisis febres simples no se asocia a efectos adversos a largo plazo. En comparación con controles emparejados por edad, los pacientes con crisis febres no

Tabla 611.5

Factores de riesgo de recidiva de las crisis febres*

MAYORES

Edad <1 año
Duración de la fiebre <24 horas
Fiebre 38-39 °C

MENORES

Antecedentes familiares de crisis febres
Antecedentes familiares de epilepsia
Crisis febres complejas
Asistencia a guardería
Sexo masculino
Menor concentración de sodio sérico en el momento de la presentación

*La ausencia de factores de riesgo conlleva un riesgo de recidiva de alrededor del 12%; un factor de riesgo, 25-50%; dos factores de riesgo, 50-59%, y tres o más factores de riesgo, 73-100%.

Tabla 611.6

Factores de riesgo para la aparición de epilepsia con posterioridad después de una crisis febril*

FACTOR DE RIESGO	RIESGO DE EPILEPSIA POSTERIOR (%)
Crisis febril simple	1
Crisis febres recidivantes	4
Crisis febres complejas (duración > 15 min o recidiva en 24 h)	6
Fiebre <1 hora antes de la crisis febril	11
Antecedentes familiares de epilepsia	18
Crisis febres complejas (focales)	29
Anomalías del neurodesarrollo	33

*Tener más de un factor de riesgo es, al menos en parte, aditivo.

tienen ningún aumento de la incidencia de anomalías conductuales, del rendimiento escolar, de la función neurocognitiva ni de la atención. Sin embargo, los niños que desarrollan más adelante epilepsia pueden presentar estas dificultades. Las crisis febres recidivan en alrededor del 30% de los que tienen un primer episodio, en el 50% después de dos o más episodios y en el 50% de los lactantes menores de 1 año al inicio de la crisis febril. Varios factores afectan al riesgo de recidiva (tabla 611.5). Aunque alrededor del 15% de los niños con epilepsia han tenido crisis febres, solo el 5% (rango del 1-33% en función de los factores de riesgo) de los que sufren dichas crisis desarrollará epilepsia más adelante en la vida. Hay varios factores pronósticos de la epilepsia después de las crisis febres (tabla 611.6).

FACTORES GENÉTICOS**Y OTROS QUE CONDUCEN A CRISIS FEBRILES**

La contribución genética a la incidencia de las crisis febres se manifiesta por unos antecedentes familiares positivos para dichas crisis en muchos pacientes. En algunas familias, el trastorno se hereda como un rasgo autosómico dominante y se han identificado varios genes individuales causantes de la enfermedad en dichas familias. Sin embargo, en la mayoría de los casos el trastorno parece ser poligénico y permanecen sin identificar bastantes genes predisponentes. Los genes asociados a crisis febres incluyen *SCN1A*, *SCN1B*, *SCN9A* y *CPA6*. Respecto a otras etiologías, una dis regulación entre la citocinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6 e IL-8, y citocinas antiinflamatorias ILR-1A se ha asociado a **estado epiléptico febril**. Una proporción ILR-1A/IL-8 disminuida (sugestivo de un estado proinflamatorio global) pronostica alteraciones en el hipocampo en la RM realizada tras un estado epiléptico febril. Por tanto, la proporción ILR-1A/IL-8 puede ser un biomarcador potencial para identificar pacientes con crisis febres que tienen un riesgo mayor de desarrollar una epilepsia mesial del lóbulo temporal más adelante a lo largo de la vida.

Casi cualquier tipo de epilepsia puede verse precedido por crisis febres. Unos pocos síndromes epilépticos suelen comenzar también con crisis febri-

les; estos son la **epilepsia generalizada con crisis febres plus** (EGCF+), la **epilepsia mioclónica grave de la lactancia** (EMGL o **síndrome de Dravet**) y, en muchos pacientes, la epilepsia del lóbulo temporal secundaria a esclerosis mesial temporal.

La EGCF+ es un síndrome autosómico dominante con un fenotipo muy variable. Se suele iniciar en la primera infancia y la remisión suele producirse en la fase media de la infancia. Se caracteriza por crisis febres múltiples y varios tipos posteriores de crisis generalizadas sin fiebre, como crisis tónico-clónicas generalizadas, de ausencia, mioclónicas, atónicas o mioclónicas astáticas con gravedad variable. También se ha descrito una variante de epilepsia focal con crisis febres plus en la que las crisis son focales en lugar de generalizadas.

El **síndrome de Dravet** es el cuadro más grave del espectro fenotípico de las epilepsias asociadas a crisis febres. Constituye una entidad separada específica que es una de las formas más graves de epilepsia de inicio en la lactancia. Se caracteriza inicialmente por crisis clónicas unilaterales febres o afebriles, que recidivan cada mes o 2 meses. Estas crisis iniciales suelen estar inducidas por la fiebre, pero se diferencian de las crisis febres habituales, ya que son más prolongadas, más frecuentes y focales, y se producen agrupadas. Con posterioridad, las crisis comienzan a aparecer con grados menores de fiebre y luego sin fiebre. Durante el segundo año de la vida, las mioclonías, ausencias atípicas y crisis focales son frecuentes y sucede producirse un retraso del desarrollo. Este síndrome está causado a menudo por una mutación *de novo*, aunque pocas veces se hereda de forma autosómica dominante o puede heredarse a partir de un progenitor portador no afecto. Las mutaciones del gen *SCN1A* son la causa más frecuente de síndrome de Dravet (responsables del ~80% de todos los casos). El mismo gen está mutado en el espectro de EGCF+; sin embargo, en el síndrome de Dravet las mutaciones provocan la pérdida de la función y, por tanto, un fenotipo más grave. Hay diversas variantes más leves del síndrome de Dravet que presentan algunas de las características previas y que se denominan espectro del síndrome de Dravet o EMGL-limítrofe. Raramente, los genes *GABRG2*, *SCN1B* y *SCN2A* también pueden producir un síndrome de Dravet; no obstante, en el 10-20% de los casos no se identifica una mutación específica de un gen.

La mayoría de los pacientes que habían tenido crisis febres prolongadas y encefalopatía después de la vacunación y en quienes se había sospechado una encefalopatía vacunal (crisis comiciales y regresión psicomotora producidas después de la vacunación y atribuidas a la vacuna) tienen mutaciones del síndrome de Dravet, lo que indica que su enfermedad está causada por la mutación y no es secundaria a la vacuna. Esto ha suscitado dudas sobre la propia existencia de la entidad denominada encefalopatía vacunal.

EVALUACIÓN

El enfoque general del paciente con crisis febres se muestra en la figura 611.2. Todos los niños que presenten una crisis febril requieren una anamnesis clínica detallada y una exploración general y neurológica exhaustiva. Las crisis febres ocurren a menudo en el contexto de la otitis media, infecciones por roséola y por el virus herpes humano (VHH) de tipo 6, e infecciones por norovirus, enterovirus, *Shigella* o agentes similares, por lo que la evaluación es más exigente. En los pacientes con estado epiléptico febril, las infecciones por el VHH-6B (con más frecuencia) y por el VHH-7 suponen el 30% de los casos.

Punción lumbar

En el diagnóstico diferencial debería tenerse en cuenta la meningitis y se debería realizar una punción lumbar en todos los lactantes menores de 6 meses que presenten fiebre y crisis comiciales, o si el niño tiene aspecto de enfermo, o bien a cualquier edad si existen signos clínicos o síntomas sospechosos. La punción lumbar es optativa en los niños de 6-12 meses que no estén correctamente vacunados contra *Haemophilus influenzae* de tipo b y *Streptococcus pneumoniae* o cuyo estado vacunal se desconozca. La punción lumbar también es opcional en los niños que hayan recibido un tratamiento previo con antibióticos. En los pacientes que presenten un estado epiléptico febril, una punción lumbar no traumática raramente muestra una pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) (el 96% tienen <3 células nucleadas en el LCR) con las proteínas y la glucosa del LCR normales de forma simultánea. Una pleocitosis sugiere infección bacteriana o vírica.

Electroencefalograma

Si el niño presenta la primera crisis febril simple y sin otras anomalías neurológicas, no se necesita un EEG como parte de la evaluación. El EEG podría no predecir la recidiva futura de las crisis febres o epilepsia, incluso si su resultado es anómalo. En niños con crisis febres, en especial en los mayores



Fig. 611.2 Algoritmo de tratamiento para el manejo de las crisis febriles. (Modificada de Mikati MA, Rahi A: Febrile seizures: from molecular biology to clinical practice, Neurosciences [Riyadh] 10:14-22, 2004.)

de 4 años, suelen observarse puntas durante los episodios de somnolencia, pero no predicen una epilepsia futura. El EEG realizado en las primeras 2 semanas tras una crisis febril suele mostrar un enlentecimiento inespecífico, por lo general con posterioridad. Por tanto, en muchos casos, si se indica un EEG, este se difiere o se repite pasadas más de 2 semanas. Por consiguiente, el EEG en general debería limitarse a los casos especiales con alta sospecha de epilepsia (v. tabla 611.6) y, por lo general, debe emplearse para delimitar el tipo de epilepsia más que para predecir su aparición. Si se realiza un EEG, debe durar, por lo menos, 20 minutos en vigilia y durante el sueño según las directrices internacionales para evitar malas interpretaciones y sacar conclusiones erróneas. A veces, si el paciente no se recupera de inmediato de una crisis, el EEG puede ayudar a distinguir entre la actividad comicial activa y un período poscrítico prolongado. Después de un estado epiléptico febril, un enlentecimiento focal sobre el lóbulo temporal aumenta la probabilidad de que el paciente pueda tener una esclerosis temporal mesial durante el seguimiento.

Análisis de sangre

Los análisis de sangre (electrólitos séricos, calcio, fósforo, magnesio y un hemograma completo) no suelen recomendarse de forma rutinaria en la evaluación de un niño con una primera crisis febril simple. La glucemia debe determinarse inicialmente en una obnubilación poscrítica o con ingesta oral deficitaria (ayuno prolongado). Los valores séricos de electrólitos pueden ser anómalos en los niños después de una crisis febril, pero esto debería sospecharse por los factores precipitantes o predisponentes observados en la anamnesis y que se reflejan en la exploración física. Si existen indicaciones clínicas (p. ej., una deshidratación), se deberían realizar estas pruebas. Una hiponatremia se asocia con un riesgo mayor de recidiva de la crisis febril en las siguientes 24 horas.

Pruebas de neuroimagen

La TC o la RM no se recomiendan en la evaluación del niño después de una primera crisis febril simple. La evaluación de los niños con crisis febriles complejas debe ser individualizada. Puede incluir un EEG y pruebas de neuroimagen, sobre todo si el niño presenta anomalías neurológicas. Alrededor del 10% de los niños con estadio epiléptico febril tiene edema agudo unilateral o, con menor frecuencia, bilateral, del hipocampo, seguido de una atrofia posterior evidente del hipocampo en, aproximadamente, el 71% de aquellos que mostraron hallazgos agudos. No se ha determinado si estos pacientes desarrollarán después epilepsia del lóbulo temporal.

TRATAMIENTO

En general, el tratamiento anticomicial, continuo o intermitente, no se recomienda para los niños con una o más crisis febriles simples. Se debe asesorar a los progenitores sobre los riesgos relativos de la recidiva de las crisis febriles y de la epilepsia, así como informarlos de cómo controlar una crisis aguda y ofrecerles apoyo emocional. Si la crisis dura más de 5 minutos, se requiere tratamiento agudo con lorazepam, midazolam o diazepam (v. cap. 611.8 para el tratamiento agudo de las crisis y el estado epiléptico). Se suele prescribir diazepam rectal a las familias para usarlo en el domicilio como medicación de rescate si una crisis febril que dura más de 5 minutos (v. posología en la tabla 611.15). Como alternativa, se puede usar midazolam bucal o intranasal. En el caso de crisis febriles que recurrían frecuentemente, el clonazepam oral intermitente (0,01 mg/kg cada 8-12 horas hasta una dosis máxima de 1,5 mg/día) o diazepam oral (0,33 mg/kg cada 8 horas) durante las enfermedades febriles. Estos tratamientos ayudan a reducir, pero no eliminar, los riesgos de recidiva de las crisis febriles. En el pasado, el tratamiento continuo con los FAE fenobarbital o ácido valproico se ha utilizado ocasionalmente para prevenir crisis febriles. Sin embargo, en la inmensa mayoría de los casos no está justificado el uso de un tratamiento continuo, debido al riesgo de efectos secundarios y la falta de beneficios demostrados a largo plazo, incluso aunque se prevea una reducción de la tasa de recidiva de las crisis febriles con estos fármacos.

Los antipiréticos pueden disminuir las molestias del niño, pero no reducen el riesgo de recidiva de la crisis febril. El tratamiento anticomicial crónico puede plantearse en los niños con un alto riesgo de epilepsia posterior. La posibilidad de epilepsia en el futuro no se modifica con o sin tratamiento anticomicial. La deficiencia de hierro se asocia con un aumento del riesgo de crisis febriles, por lo que parece adecuado llevar a cabo la detección de ese problema y su tratamiento.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

611.2 Crisis no provocadas

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La evaluación de una primera crisis se ha tratado anteriormente en este capítulo. Se implica la estabilización del paciente si el niño acude durante la crisis o un corto periodo después. Se realiza una anamnesis y una exploración cuidadosa para definir apropiadamente la crisis, excluir causas agudas tratables y tratar de determinar la etiología subyacente de la crisis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay que tener en cuenta los eventos paroxísticos no epilépticos (v. cap. 612), determinar el tipo de crisis según el nuevo sistema de la LICE (v. tabla 611.1) y evaluar posibles etiologías subyacentes. Algunas crisis pueden comenzar con **auras**, que son experiencias sensoriales referidas por el paciente.

Las crisis motoras pueden ser **tónicas, clónicas, mioclónicas, atónicas o astáticas**. Las crisis **astáticas** suelen producirse tras las crisis mioclónicas y causar una pérdida muy momentánea de tono con una caída repentina. Por otra parte, las crisis **atónicas** suelen ser más prolongadas y la pérdida de tono a menudo se desarrolla más despacio. A veces es difícil distinguir entre crisis tónica, mioclónica, atónica o astática basándose solo en la anamnesis cuando la familia refiere únicamente que el paciente «se cae». En estos casos, la crisis puede describirse como una **caída súbita (drop attack)**. La pérdida de tono o mioclónia solo en los músculos del cuello provoca una crisis más leve, que se denomina **caída de la cabeza**. Las crisis tónicas, clónicas, tónico-clónicas, mioclónicas y atónicas pueden ser focales (incluido un miembro o un solo lado), focales con generalización secundaria o generalizadas primarias. Los **espasmos** epilépticos o espasmos axiales (son los términos preferidos en lugar de espasmos del lactante, porque los espasmos pueden ocurrir después de la lactancia) consisten en flexión o extensión de la musculatura del tronco y las extremidades que se mantiene durante 1-2 segundos; más cortas que la duración observada en las crisis tónicas, que duran más de 2 segundos. Las crisis motoras focales clónicas y/o mioclónicas que persisten durante días, meses o incluso más tiempo se denominan **epilepsia parcial continua**.

Las **crisis de ausencia** son crisis generalizadas que consisten en la presencia de mirada fija, falta de respuesta y aleteo ocular que suele durar unos pocos segundos. Las **ausencias típicas** se asocian con las descargas de punta y onda lenta de 3 Hz y con la epilepsia de tipo ausencias infantiles, que tiene un buen pronóstico. Las **ausencias atípicas** se asocian con descargas de tipo de punta y onda lenta de 1-2 Hz y con atonía de cabeza y mioclónias durante las crisis. Se producen en el **síndrome de Lennox-Gastaut** y síndromes similares, los cuales tienen un mal pronóstico. Las **ausencias juveniles** son similares a las ausencias típicas, pero se asocian con puntas y ondas lentas de 4 a 6 Hz, y se producen a menudo en la epilepsia mioclónica juvenil. El tipo de crisis y otras manifestaciones clínicas permiten determinar el tipo de **síndrome epiléptico** que sufre cada paciente concreto (v. tabla 611.2 y 611.3; v. también caps. 611.3 y 611.4).

Los antecedentes familiares de ciertas formas de epilepsia, como las crisis familiares neonatales benignas, pueden sugerir el tipo específico de síndrome epiléptico. Sin embargo, lo más habitual es que los diferentes miembros de una familia con antecedentes de epilepsia tengan distintos tipos de epilepsia. Los hallazgos específicos en la exploración física pueden señalar un trastorno subyacente responsable de las crisis, como una esclerosis tuberosa o un síndrome de Sturge-Weber, una neurofibromatosis u otras malformaciones cerebrales.

ENFOQUE A LARGO PLAZO DEL PACIENTE Y PRUEBAS ADICIONALES

El enfoque del paciente con epilepsia se basa en el esquema diagnóstico propuesto por el Grupo de Trabajo sobre la Clasificación y Terminología de la LICE, que se recoge en la tabla 611.4. La mayoría de los síndromes epilépticos pueden estar causados por alguna de las múltiples etiologías subyacentes o aún sin determinar. Sin embargo, además existen muchos síndromes epilépticos que se asocian con mutaciones genéticas específicas (v. tabla 611.3 y fig. 611.1). Diferentes mutaciones del mismo gen pueden causar síndromes epilépticos distintos y las mutaciones de genes diferentes pueden causar el fenotipo de síndrome epiléptico. El uso clínico de las pruebas genéticas en el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia infantil se ha limitado a pacientes que manifiestan trastornos subyacentes específicos malformativos, metabólicos o degenerativos, los pacientes con síndromes epilépticos graves conocidos (p. ej., síndromes de West y de Dravet, así como epilepsias mioclónicas progresivas) y en pacientes con síndromes de herencia mendeliana (v. tablas 611.2 y 611.3).

En pacientes con epilepsia refractaria a los fármacos o en lactantes con epilepsia de reciente aparición en quienes las pruebas iniciales no mostraron una etiología subyacente se requiere un estudio metabólico completo, que incluya aminoácidos, ácidos orgánicos, biotinidasa y análisis del LCR. Dependiendo de cada caso, otras pruebas pueden incluir algunas o la mayoría de las siguientes determinaciones:

1. La medición de los niveles séricos de lactato, piruvato, perfil de acil carnitina, creatina, ácidos grasos de cadena muy larga y ácido guanidinoacético.
2. La sangre y el suero se deben analizar en ocasiones para medir las enzimas lisosómicas leucocitarias, así como los niveles séricos de coenzima Q, cobre y ceruloplasmina (para el síndrome de Menkes).
3. Hay que realizar un análisis de isoelectrofoque sérico para detectar una transferrina deficiente en hidratos de carbono.
4. Mediante el análisis de la glucosa en el LCR se busca una deficiencia del transportador de glucosa y se puede estudiar el LCR para evaluar la presencia de células y proteínas (para los síndromes parainfecciosos y postinfecciosos, así como para el síndrome de Aicardi Goutières, que también muestra calcificaciones cerebrales y cuenta con una prueba para determinar el defecto genético específico).
5. Otras pruebas de laboratorio son el índice de inmunoglobulina G (IgG) en LCR, los anticuerpos antirreceptor del NMDA (*N*-metil-d-aspartato) y otros anticuerpos asociados a encefalitis autoinmune, así como los títulos de sarampión en suero y LCR.
6. Los análisis del LCR también pueden confirmar, con el contexto clínico apropiado, el diagnóstico de deficiencia de folato cerebral, dependencia de piridoxina, dependencia de piridoxal 5-fosfato, trastornos mitocondriales, hiperglicinemia no cetósica, trastornos del metabolismo de la neopterina/biopterina, deficiencia de adenilosuccinato liasa y deficiencias de neurotransmisores. En los lactantes que no responden de inmediato al tratamiento anticonvulsivo, la vitamina B₆ (100 mg por vía intravenosa) se da como un tratamiento de prueba para descartar las crisis que responden a piridoxina, con las precauciones necesarias frente a una posible apnea. Es mejor realizar esta prueba con monitorización EEG continua, incluido un periodo de registro basal previo a la

administración. Antes de la prueba con B₆ se debe analizar la concentración de ácido pipecólico y determinar los niveles en suero, orina o LCR de ácido α -aminoadípico semialdehído, porque suelen estar elevadas en este síndrome raro y el tratamiento de prueba puede no ser definitivo. Algunos pacientes son dependientes de piridoxal fosfato en lugar de piridoxina. Asimismo, los pacientes con deficiencia de folato cerebral pueden tener crisis refractarias al tratamiento. Por tanto, los tratamientos de prueba de piridoxal fosfato administrados por vía oral (hasta 50 mg/kg/día cada 6 horas) y de ácido folínico (2,5-5 mg dos veces al día si fuera necesario; puede titularse hasta una dosis máxima de 8 mg/kg/día) durante varias semanas pueden ayudar a diagnosticar estos raros trastornos mientras se espera el diagnóstico definitivo con análisis de LCR o pruebas genéticas. Algunas alteraciones del EEG, como los patrones de actividad comicial continua de punta y onda lenta y de ráfaga y supresión también pueden sugerir estos síndromes que responden a vitaminas.

7. Es posible que también haya que analizar la orina para evaluar los sulfatos, que indican una deficiencia del cofactor molibdeno, así como los oligosacáridos y mucopolisacáridos. Puede realizarse una espectroscopia por RM para detectar los picos de lactato y creatina con el fin de detectar una enfermedad mitocondrial y una deficiencia del transportador de creatina.
8. Las pruebas génicas buscan trastornos específicos que pueden manifestarse con crisis, como las mutaciones del gen SCN1A en el síndrome de Dravet, el gen ARX para el síndrome de West en varones, MECP2, CDKL5 y protocadherina 19 para el síndrome de Rett y presentaciones similares, proteína de unión a la sintaxina para el síndrome de Ohtahara y polimerasa G para el síndrome de West y otras crisis en lactantes. Las pruebas génicas también puede realizarse para otros síndromes dismórficos o metabólicos.
9. La biopsia muscular se puede realizar para determinar la concentración de las enzimas mitocondriales y de coenzima Q10, y a veces es necesaria la biopsia cutánea para buscar los cuerpos de inclusión que se observan en la ceroidolipofuscinosi neuronal y la enfermedad con cuerpos de Lafora.
10. Se dispone de grupos genéticos que incluyen múltiples genes que pueden causar epilepsia a edades específicas; también se dispone de secuenciación del exoma completo. Estas pruebas pueden ser útiles en pacientes seleccionados. La disponibilidad creciente de grupos de genes, en concreto de aquellos que pueden examinar condiciones que pueden tratarse, como la epilepsia dependiente de vitamina B₆ y el plazo de entrega rápido del resultado de estas pruebas actualmente están comenzando a reemplazar y a obviar la necesidad de muchas de las pruebas enumeradas en los puntos 1-9.
11. Debería realizarse un estudio mediante RM para identificar alteraciones congénitas (displasias corticales, lisencefalía, esquizencefalía), calcificaciones, lesiones focales (ganglios basales) y trastornos de la mielinización (encefalomiélitis aguda diseminada [EMAD], leucodistrofias). La RM puede identificar muchos trastornos específicos, como un síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), ictus (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo ictus [MELAS]), encefalitis de Rasmussen, tumores, edema cerebral, hemorragia o trombosis venosa. También debería reseñarse que las crisis aisladas puede producir anomalías reversibles en la RM; estas pueden incluir señales transitorias en la sustancia gris y sustancia blanca subcortical, o anomalías transitorias del hipocampo y del lóbulo temporal.

La mayoría de los pacientes no requiere pruebas complementarias tan completas como las que se han descrito. El ritmo y el alcance del estudio deben determinarlos las características clínicas epilépticas y no epilépticas, los antecedentes familiares y personales del paciente, la respuesta de las crisis a la medicación, la probabilidad de identificar una afección tratable y los deseos y necesidades de la familia para asignar un diagnóstico específico a la enfermedad del niño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

611.3 Crisis focales y síndromes epilépticos relacionados

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

Las crisis focales (antes denominadas *parciales*) representan alrededor del 40% de las crisis en los niños y se pueden dividir en las **crisis focales con preservación de la conciencia** (antes denominadas *crisis parciales simples*),

en las que la conciencia no se altera, y las **crisis focales con alteración de la conciencia** (antes denominadas *crisis parciales complejas*), en las que la conciencia se ve afectada.

Las crisis focales sin y con alteración de la conciencia pueden producirse de forma aislada, una puede evolucionar a la otra (por lo general de preservada a alterada) y/o cada una puede progresar a **crisis generalizadas secundarias**, denominadas crisis tónico-clónicas de focal a bilateral, aunque con menos frecuencia las crisis secundariamente generalizadas pueden ser tónicas, clónicas o atónicas.

CRISIS FOCALES CON PRESERVACIÓN DE LA CONCIENCIA

Pueden adoptar la forma de crisis sensoriales (auras, denominadas *crisis focales conscientes*) o crisis motoras breves, cuya naturaleza específica da pistas sobre la ubicación del foco epiléptico. Las crisis motoras breves son las más comunes y engloban las tónicas focales, clónicas o atónicas. A menudo hay una progresión motora (jacksoniana) de la cara al brazo y a la pierna, movimientos adversivos de la cabeza y el ojo hacia el lado contralateral, o **parálisis poscrítica (de Todd)** que puede durar minutos u horas, y en ocasiones más. A diferencia de los tics, las crisis motoras no están bajo control voluntario parcial; las crisis son más a menudo estereotipadas y es menos probable que se manifiesten diferentes tipos en un paciente determinado, comparadas con los tics.

CRISIS FOCALES CON ALTERACIÓN DE LA CONCIENCIA

Estas crisis suelen durar 1-2 minutos y a menudo se preceden de un **aura**, como una sensación de elevación abdominal, sentimientos de ya visto o ya vivido, sensación de miedo, alucinaciones visuales complejas, micropsia o macropsia (lóbulo temporal), sensaciones generalizadas difíciles de caracterizar (lóbulo frontal), sensaciones focales (lóbulo parietal) o experiencias visuales simples (lóbulo occipital). Los niños menores de 7 años tienen menos probabilidades que los niños mayores de referir las aurás, pero los progenitores pueden observar conductas extrañas precríticas que sugieren la presencia de las aurás. Las manifestaciones posteriores consisten en menor capacidad de respuesta, presencia de mirada fija, mirar a su alrededor aparentemente sin propósito y automatismos. Los **automatismos** son movimientos automáticos de la boca con un propósito aparente (oral, alimentario, como mascar) o de las extremidades (manual, como la manipulación de las hojas; automatismos de las piernas, como arrastrar los pies, caminar). A menudo hay salivación, midriasis y rubefacción o cambio de color. El paciente puede parecer que reacciona a algunos de los estímulos de su entorno, pero después no recuerda el episodio epiléptico. A veces, el paciente camina y/o mueve las extremidades de forma marcada o presenta agitación, sobre todo en pacientes con crisis del lóbulo frontal. Las crisis del lóbulo frontal a menudo se producen por la noche y pueden ser muy numerosas y breves, pero otras crisis parciales complejas de otras áreas cerebrales pueden ocurrir por la noche. Suele haber una postura distónica contralateral del brazo y, en algunos casos, rigidez tónica unilateral o bilateral del brazo. Algunas crisis presentan estas manifestaciones con automatismos mínimos o nulos. Otras consisten en alteraciones del nivel de conciencia con manifestaciones motoras contralaterales, por lo general clónicas. Después de la crisis, el paciente puede tener automatismos poscríticos, somnolencia y/o también otros déficits focales transitorios, como debilidad (parálisis de Todd) o afasia.

CRISIS TÓNICO-CLÓNICAS DE FOCALES A BILATERALES

Estas pueden comenzar bien con fenómenos clínicos generalizados (debido a la rápida propagación de la descarga desde el foco inicial) o como crisis focales con generalización clínica posterior. Suele haber una desviación adversiva de los ojos y la cabeza hacia el lado contralateral al del foco comicial, seguida de actividad generalizada tónica, clónica o tónico-clónica. Es frecuente que el paciente se muerda la lengua y que presente incontinencia urinaria y fecal, vómitos con riesgo de aspiración y cianosis. Las fracturas de las vértebras o del húmero son complicaciones infrecuentes. La mayoría de estas crisis duran 1-2 minutos. Las crisis tónicas focales o tónico-clónicas de focales a bilaterales a menudo se manifiestan como desviación adversiva de la cabeza hacia el lado contralateral, posturas de esgrima, postura en cuadro (mitad o completa) o postura de estatua de la libertad. Estas posturas sugieren a menudo un origen frontal y, cuando el nivel de conciencia está conservado durante estas, apoya que la crisis se originó desde el área motora frontal medial suplementaria.

El EEG en los pacientes con crisis focales/parciales suele mostrar picos u ondas agudas focales en el lóbulo donde se origina la crisis. Un EEG

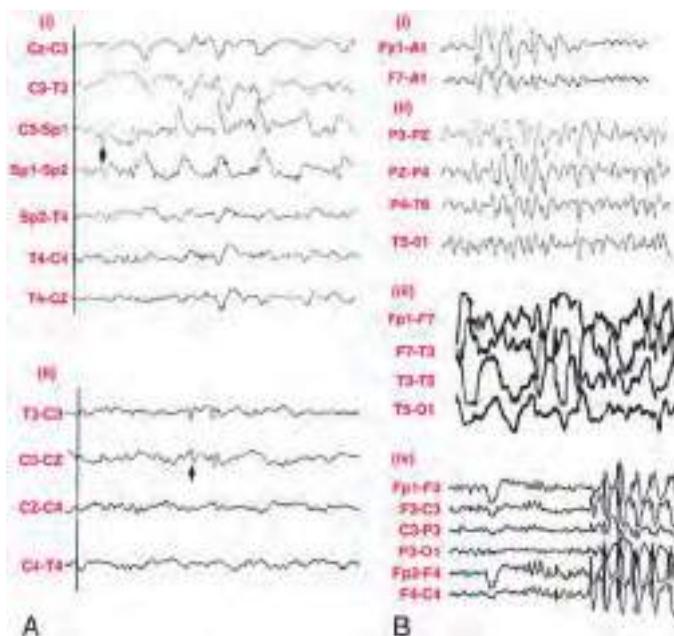


Fig. 611.3 A, EEG representativo asociado con crisis parciales: (i) descargas en punta del lóbulo temporal izquierdo (flecha) en un paciente con crisis parciales complejas causadas por esclerosis temporal mesial; (ii) puntas centroparietales izquierdas (flecha) características de la epilepsia parcial benigna con espigas centrotemporales. B, EEG representativos asociados con crisis generalizadas: (i) descarga en punta-onda de 3 Hz de crisis de ausencia con actividad de fondo normal; (ii) punta-ondas lentas intercónicas de 1-2/s en un paciente con síndrome de Lennox-Gastaut; (iii) hipsarritmia con actividad de punta y onda irregular multifocal de alto voltaje, con una actividad de fondo caótica lenta de alto voltaje; (iv) EEG de epilepsia mioclónica juvenil donde se observan puntas y ondas de 4-6 Hz que aumentan con la estimulación lumínica.

con privación de sueño con registro durante este aumenta el rendimiento diagnóstico y es aconsejable en todos los pacientes siempre que sea posible (fig. 611.3). A pesar de ello, alrededor del 15% de los niños con epilepsia tiene un EEG inicial normal ya que las descargas son relativamente poco frecuentes o el foco es profundo. Si la repetición de la prueba no detecta hallazgos paroxísticos, unos registros más prolongados en el laboratorio o utilizando EEG ambulatorio, o incluso una monitorización en vídeo de 24 horas del EEG con el paciente ingresado puede ser útil. La última modalidad es especialmente útil si las crisis son lo bastante frecuentes, porque puede permitir la visualización de los episodios clínicos y el correspondiente trazado del EEG.

Las pruebas de imagen cerebrales son fundamentales en los pacientes con crisis focales. En general, la RM es preferible a la TC, que pasa por alto lesiones sutiles, pero que en ocasiones pueden ser clínicamente significativas. La RM puede mostrar patologías como los cambios debidos a ictus o lesiones hipoxicas previas, malformaciones, esclerosis temporal medial, malformaciones arteriovenosas, patologías inflamatorias o tumores (fig. 611.4).

SÍNDROMES EPILÉPTICOS BENIGNOS CON CRISIS FOCALES

El síndrome más común de este tipo es la **epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales (EBIPC)**, que suele comenzar durante la infancia (3-10 años) y se supera hacia la adolescencia. El niño se suele despertar por la noche debido a una crisis focal con preservación de la conciencia que causa hormigueo bucal y faríngeo, así como contracciones tónicas o clónicas de un lado de la cara, con babeo e incapacidad para hablar, pero con la conciencia y la comprensión conservadas. También pueden producirse crisis focales con alteración de la conciencia disociativas y crisis secundariamente generalizadas. El EEG muestra las típicas puntas centrotemporales de base amplia que tienen una frecuencia notablemente aumentada durante las fases de somnolencia y el sueño. La RM es normal. Los pacientes responden muy bien a los fármacos antiepilepticos (FAE), como la oxcarbazepina y la carbamazepina. En algunos pacientes que solo tienen crisis poco frecuentes y leves, el tratamiento

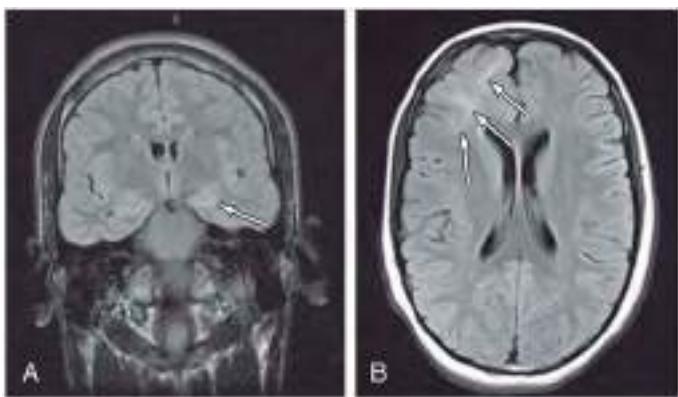


Fig. 611.4 A, RM coronal en secuencia FLAIR (inversión-recuperación con atenuación de fluidos) de un niño de 13 años con crisis comiciales refractarias y esclerosis temporal mesial (ETM). La flecha señala el hipocampo con la señal hiperintensa característica de la ETM. B, RM axial en secuencia FLAIR de un niño de 7 años con crisis refractarias y displasia cortical frontal derecha. Las flechas indican la señal de alta intensidad correspondiente a la displasia. (A de Lee JYK, Adelson PD: *Neurosurgical management of pediatric epilepsy*, Pediatr Clin North Am 51:441-456, 2004.)

puede no ser necesario. La **EBIPC atípica** es una variante menos frecuente de la enfermedad que a menudo se caracteriza por una edad de inicio más temprana, múltiples tipos de crisis, incluidas caídas súbitas, patrones EEG atípicos, incluida sincronía bilateral secundaria, y/u otras comorbilidades, como retraso del desarrollo.

La **epilepsia benigna con puntas occipitales** puede aparecer en la primera infancia (**tipo Panayiotopoulos**) y se manifiesta con crisis focales con alteración de la conciencia con vómitos ictales, o aparecen más adelante durante la infancia (**tipo Gastaut**) como crisis focales con alteración de la conciencia, auroras visuales y cefaleas migrañosas que ocurren de forma independiente o postictalmente (secuencia epilepsia-migraña). Ambos tipos suelen superarse en unos pocos años.

En los lactantes se han descrito varios **síndromes familiares convulsivos benignos del lactante** menos comunes. En algunos de ellos se conocen la mutación del gen correspondiente y su función (v. [tablas 611.2 y 611.3](#)). Se han descrito varios **síndromes benignos del lactante no familiares**, como las crisis focales con alteración de la conciencia con focos temporales, crisis tónico-clónicas de focales a bilaterales con focos variables, crisis tónicas con focos en la línea media y crisis focales asociadas a gastroenteritis leve. Todos ellos tienen un buen pronóstico, responden al tratamiento con prontitud y a menudo solo se necesita tratamiento a corto plazo (p. ej., 6 meses) o ninguno. La **epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante** se ha relacionado con mutaciones en el gen del receptor de la acetilcolina y con mutaciones del gen KCNT1. Se manifiesta con crisis nocturnas con postura distónica, agitación, gritos y patadas que responden con prontitud a la carbamazepina. También se han descrito otros síndromes familiares menos frecuentes de epilepsia benigna con diferentes localizaciones, algunos de los cuales se producen de forma exclusiva o principal en adultos.

SÍNDROMES EPILÉPTICOS GRAVES CON CRISIS FOCALES

La epilepsia estructural/metabólica sintomática secundaria a lesiones cerebrales focales tiene una mayor probabilidad de ser grave y refractaria al tratamiento que la epilepsia genética (idiopática). Se debe señalar que muchos pacientes con lesiones focales, por ejemplo ictus antiguos o tumores cerebrales, nunca tienen crisis o presentan una epilepsia bien controlada. En los lactantes, la epilepsia **refractaria a los fármacos** con crisis focales suele deberse a problemas metabólicos graves, lesiones hipóxico-isquémicas o malformaciones congénitas. Además, en este grupo de edad se ha descrito un síndrome de crisis parciales multifocales graves con regresión mental progresiva y atrofia cerebral denominado **epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias** (EICFM), previamente denominada epilepsia parcial maligna migratoria de la lactancia. Algunos casos de EICFM pueden ser secundarios a mutaciones en el canal de potasio sensible al calcio KCNT1. Entre las malformaciones cerebrales

causantes de epilepsia focal, se encuentran la displasia cortical focal, hemimegalencefalía, lesión cutánea de Sturge-Weber, esclerosis tuberosa y tumores congénitos, como ganglioglioma y tumores neuroepiteliales disembioplásicos, así como otros. Las crisis refractarias pueden ser crisis focales con o sin alteración de la conciencia, tónico-clónicas de focales a bilaterales o combinaciones de estos tipos. Si predominan las crisis generalizadas secundarias y adoptan la forma de crisis similares a las ausencias y caídas súbitas, el cuadro clínico puede simular el síndrome de epilepsia generalizada de Lennox-Gastaut y se ha denominado **seudosíndrome de Lennox-Gastaut**.

La epilepsia del lóbulo temporal puede deberse a cualquier lesión de dicho lóbulo. Una causa común es la **esclerosis temporal mesial** (también denominada **medial**), una afección que suele estar precedida por crisis febres y que pocas veces tiene un origen genético. Desde el punto de vista histológico, estos pacientes tienen atrofia, gliosis o displasia cortical del hipocampo y, en ocasiones, estas alteraciones son de la amígdala. Algunos pacientes presentan mutaciones del gen SUCO. La medial del lóbulo temporal es la causa más común de epilepsia parcial remediable mediante cirugía en adolescentes y adultos. A veces, en los pacientes con otras epilepsias estructurales o focales o generalizadas genéticas, las descargas focales son tan continuas que provocan una encefalopatía epiléptica. La activación de las descargas temporales en el sueño puede conducir a la pérdida de expresión verbal y agnosia auditiva (**síndrome de afasia epiléptica de Landau-Kleffner**). La activación de las descargas secundariamente generalizadas y, a veces, de descargas focales durante el sueño provoca un retraso más global secundario al **síndrome de punta y onda continua en el sueño de ondas lentas** (>85% del registro del sueño de onda lenta está dominado por las descargas).

El síndrome de **encefalitis de Rasmussen** es una forma de encefalitis crónica que se manifiesta con crisis parciales refractarias unilaterales, epilepsia parcial continua y hemiparesia progresiva del lado afectado, con la atrofia progresiva del hemisferio contralateral. La etiología suele ser desconocida aunque se han sugerido etiologías autoinmunes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

611.4 Crisis generalizadas y síndromes epilépticos relacionados

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

CRISIS DE AUSENCIA

Las crisis de ausencia típicas por lo general comienzan a los 5-8 años y su brevedad hace que a menudo los progenitores las pasen por alto durante muchos meses, incluso aunque pueden producirse hasta cientos de veces al día. A diferencia de las crisis focales con alteración de la conciencia, no tienen aura, por lo general duran solo unos segundos y se acompañan de aleteo palpebral o giro ascendente de los ojos, pero no de automatismos habitualmente más floridos del tipo de las crisis parciales complejas (las crisis de ausencia pueden tener automatismos simples, como chasquidos del labio o tocarse la ropa y la cabeza puede caer mínimamente hacia delante). Las crisis de ausencia no tienen un período poscrítico y se caracterizan por la reanudación inmediata de lo que el paciente estaba haciendo antes de esta. La hiperventilación durante 3-5 minutos puede precipitar las crisis y la aparición de descargas de punta y onda lenta de 3 Hz acompañantes. La presencia de sacudidas mioclónicas palpebrales (**síndrome de Jeavons**) y periorbitarias, periorales o sacudidas mioclónicas de extremidades (las últimas denominadas **ausencias mioclónicas**) con las crisis de ausencia típica suele predecir una dificultad en el control de las crisis con medicación. Las crisis de ausencia de inicio precoz (<4 años) o la refractariedad al tratamiento obligan a evaluar un defecto del transportador de glucosa que suele asociarse a una concentración baja de glucosa en el LCR y a anomalías en el análisis de secuenciación del gen del transportador.

Las **crisis de ausencia atípicas** se asocian a componentes mioclónicos y cambios del tono de la cabeza (caída de la cabeza) y el cuerpo, y también suelen ser más difíciles de tratar. Se precipitan por la somnolencia y suelen acompañarse de descargas de punta y onda lenta de 1-2 Hz.

Las **crisis de ausencia juveniles** son similares a las ausencias típicas, pero se presentan a una edad posterior y se acompañan de descargas de punta y onda lenta de 4-6 Hz y de polipunta y onda lenta. Se suelen asociar con la epilepsia mioclónica juvenil (v. epilepsias generalizadas benignas).

CRISIS MOTORAS GENERALIZADAS

Las crisis motoras generalizadas más comunes son las tónico-clónicas generalizadas, que pueden ser generalizadas de forma primaria (bilaterales) o tónico-clónicas de focales a bilaterales secundarias (como se describe en el capítulo 611.3) a partir de un foco unilateral. Si no hay un componente parcial, la crisis suele comenzar con la pérdida del conocimiento y, a veces, con un grito súbito, giro ascendente de los ojos y una contracción tónica generalizada con caída, apnea y cianosis. En algunos casos, un componente clónico o mioclónico precede a la rigidez tónica. La fase tónica se sigue de una fase clónica que, a medida que la crisis progresá, muestra una desaceleración de las contracciones ritmicas hasta que la crisis se detiene, por lo general, 1-2 minutos. Suele producirse incontinencia y un periodo poscrítico. Este último suele durar desde unos pocos minutos hasta varias horas con semicompa o aturdimiento, y somnolencia poscrítica, debilidad, ataxia, hiperreflexia o hiporreflexia, y cefalea. Hay un riesgo de aspiración y lesiones. Los primeros auxilios consisten en la colocación del paciente de lado, la limpieza de la boca, si está abierta, aflojar la ropa apretada o las joyas, extender la cabeza con suavidad y, si es posible, la inserción de una vía aérea por un profesional capacitado. La boca no debe abrirse a la fuerza con un objeto extraño (que podría arrancar dientes y provocar su aspiración) ni con un dedo (lo que podría provocar una lesión grave a los dedos del examinador). Muchos pacientes tienen **crisis tónico-clónicas generalizadas genéticas** aisladas, que pueden asociarse con enfermedades intercurrentes o con una causa que no se pueda determinar (v. cap. 611.2). Las crisis generalizadas tónicas, atónicas y astáticas suelen producirse en las epilepsias pediátricas generalizadas graves. Las crisis mioclónicas generalizadas pueden ocurrir en las epilepsias generalizadas tanto benignas como de difícil control (v. Epilepsias generalizadas benignas y Epilepsias generalizadas graves).

EPILEPSIAS GENERALIZADAS BENIGNAS

La **epilepsia con crisis de ausencia infantil** suele comenzar en la fase media de la infancia y la mayoría de los pacientes la supera antes de la edad adulta. Alrededor del 25% de los pacientes también desarrolla crisis generalizadas tónico-clónicas, la mitad antes y la otra mitad después del inicio de las ausencias. La **epilepsia mioclónica benigna de la lactancia** consiste en la aparición de crisis mioclónicas y de otro tipo durante el primer año de la vida, con descargas generalizadas de punta y onda lenta de 3 Hz. A menudo, es difícil distinguir al principio este tipo de otros síndromes más graves, pero el seguimiento aclara el diagnóstico. El **síndrome de crisis febres plus** presenta crisis febres y múltiples tipos de crisis generalizadas en varios miembros de la familia y en ocasiones distintas personas en la misma familia presentan tipos diferentes de crisis generalizadas y febres (v. cap. 611.1).

La **epilepsia mioclónica juvenil (síndrome de Janz)** es la epilepsia generalizada más común en adultos jóvenes y representa el 5% de todas las epilepsias. Se ha asociado mutaciones en muchos genes, incluidos *CACNB4*, *CLNC2*, *EJM2*, 3, 4, 5, 6, 7, 9, *GABRA1*, *GABRD* y *Myoclonin1/EFHC1* (v. tabla 611.3). Por lo general, comienza a principios de la adolescencia, con una o más de las siguientes manifestaciones: sacudidas mioclónicas por la mañana, a menudo haciendo que al paciente se le caigan las cosas, crisis generalizadas tónico-clónicas o clónico-tónico-clónicas al despertar y ausencias juveniles. La privación del sueño, el alcohol (en pacientes de más edad) y la estimulación lumínica o, en raras ocasiones, ciertas actividades cognitivas pueden actuar como precipitantes. El EEG suele mostrar descargas generalizadas polipunta y onda lenta de 4-5 Hz. Hay otras formas de epilepsias generalizadas, como la **epilepsia fotoparoxística**, en la que las crisis tónico-clónicas generalizadas, de ausencia o mioclónicas generalizadas se precipitan por estímulos lumínicos, como luces estroboscópicas, cambiar los canales de televisión y la visualización de videojuegos. Puede haber otras formas de **epilepsia refleja** (es decir, **provocada por estímulos**); las crisis asociadas suelen ser generalizadas, aunque algunas pueden ser focales (v. cap. 611.9).

EPILEPSIAS GENERALIZADAS GRAVES

Las epilepsias generalizadas graves se asocian con crisis comiciales refractarias y retraso del desarrollo. La **encefalopatía mioclónica precoz del lactante** se inicia durante los primeros 2 meses de vida, con crisis mioclónicas graves y un patrón de ráfaga-supresión en el EEG. Suele deberse a errores congénitos del metabolismo, como la hiperglicinemia no cetósica. La **encefalopatía epiléptica precoz del lactante (síndrome de Ohtahara)** aparece a una edad similar y el EEG es parecido, pero presenta crisis tónicas y suele deberse a malformaciones cerebrales o mutaciones de la proteína 1 de unión a la sintaxina. El término **encefalopatía epiléptica infantil temprana (EEIT)** también se ha utilizado, mayoritariamente por expertos en genética,

en un número creciente de otras encefalopatías epilépticas genéticas y encefalopatías epilépticas del desarrollo que se asocian a un número creciente de genes específicos con mutaciones patogénicas (v. tabla 611.3); estas pueden manifestarse o no como un síndrome de Ohtahara, aunque todas comparten la característica de una encefalopatía epiléptica de inicio temprano. Por ejemplo, el tipo 4 de EEIT es el síndrome de Ohtahara producido por mutaciones en la proteína 1 de unión a sintaxina. La **epilepsia mioclónica grave del lactante (síndrome de Dravet)** se inicia como un estado epiléptico febril focal o crisis febres focales, y más tarde se presentan crisis mioclónicas y de otro tipo (v. cap. 611.1).

El **síndrome de West** comienza entre los 2 y los 12 meses, y consta de una tríada de espasmos epilépticos del lactante que suelen presentarse en grupos (sobre todo en momentos de somnolencia o tras fases de despertar), regresión del desarrollo y un patrón típico del EEG denominado **hipsarritmia** (v. fig. 611.3). La hipsarritmia es una actividad de fondo caótica lenta de alto voltaje con puntas multifocales. Los pacientes con síndrome de West criptogénico (a veces denominado idiopático y ahora denominado de etiología desconocida) tienen un desarrollo normal antes de la aparición, mientras que los pacientes con síndrome de West sintomático tienen un retraso del desarrollo previo debido a encefalopatías perinatales, malformaciones, trastornos metabólicos subyacentes u otras etiologías (v. cap. 611.2). En los niños, el síndrome de West también puede deberse a mutaciones del gen *ARX* (a menudo asociadas con genitales ambiguos y anomalías de la migración cortical). El síndrome de West, sobre todo en los casos de etiología desconocida (casos criptogénicos, es decir, casos que no son sintomáticos de un trastorno cerebral metabólico o estructural), es una urgencia médica ya que un retraso del diagnóstico de 3 semanas o más puede afectar al pronóstico a largo plazo. Los progenitores y los médicos suelen pasar por alto los espasmos, al confundirlos con sobresaltos debido a cólicos o a otros síndromes paroxísticos benignos (v. cap. 612).

El **síndrome de Lennox-Gastaut** suele comenzar entre los 2 y los 10 años, y consta de una tríada de retraso del desarrollo, múltiples tipos de crisis que, como norma, incluyen ausencias atípicas y crisis mioclónicas, astáticas y tónicas, así como alteraciones específicas en el EEG. Las crisis tónicas se producen durante el estado de vigilia (causando caídas y lesiones) o también, por lo general, durante el sueño. El tercer componente son los hallazgos del EEG (v. fig. 611.3): punta y ondas lentas de 1-2 Hz, ráfagas de polipunta durante el sueño y una actividad de fondo lenta en vigilia. Los pacientes suelen tener crisis mioclónicas, atónicas y de otro tipo que son difíciles de controlar. La mayoría mantienen un deterioro cognitivo a largo plazo y crisis refractarias a pesar de múltiples tratamientos. Algunos pacientes empiezan con un síndrome de Ohtahara, desarrollan un síndrome de West y luego progresan a síndrome de Lennox-Gastaut. La **epilepsia mioclónica astática (síndrome de Doose)** es un síndrome similar al síndrome de Lennox-Gastaut, aunque más leve, que por lo general no tiene crisis tónicas ni ráfagas de polipunta durante el sueño. El pronóstico es más favorable que el del síndrome de Lennox-Gastaut. Otro síndrome caracterizado por crisis atónicas causantes de un movimiento de cabeceo, así como de crisis tónicas, clónicas y sensibles a estímulos es el **síndrome del cabeceo**, que se observa en algunos países africanos y que suele asociarse con encefalopatía, retraso del crecimiento y grados variables de déficits cognitivos. La etiología subyacente es una probable reacción autoinmune a la lombriz parasitaria *Onchocerca volvulus*.

Las **epilepsias mioclónicas progresivas** son un grupo de epilepsias que se caracteriza por demencia progresiva y crisis mioclónicas y de otro tipo con empeoramiento. La **enfermedad de Unverricht-Lundborg de tipo I** está producida por mutaciones del gen de la cistatina B (*CSTB*), tiene una progresión más lenta que los otros tipos y suele comenzar en la adolescencia. La **enfermedad de tipo II o con cuerpos de Lafora** puede comenzar en la primera infancia, pero suele hacerlo en la adolescencia, es más rápidamente progresiva y a menudo es mortal en la 2.^a o 3.^a década. Puede asociarse a fotosensibilidad, presenta inclusiones de Lafora positivas al ácido peryódico de Schiff en la biopsia muscular o de la piel (en las células de las glándulas sudoríparas ecrinas) y se ha demostrado que se debe a mutaciones de los genes de la laforina (*EPM2A*) o la malina (*NHLRC1/EPM2B*). Otras causas de la epilepsia mioclónica progresiva son la **epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)**, producida por mutaciones diversas en el ADN mitocondrial, la **sialidosis de tipo I** (producidas por mutaciones en el gen *NEU1*), las **ceroidolipofuscinosis neuronales** (enfermedades por depósito lisosómicas producidas por mutaciones en los genes *CLN1-CLN4*), la **enfermedad de Gaucher neuropática de tipo 3** (produciida por deficiencia de glucocerebrosidasa), la **atrofia dentadorrubro-pálido-luisiana** (produciida por la expansión inestable de repeticiones de trinucleótidos del gen *ATN1*), el **síndrome mioclónia de acción-insuficiencia renal** (anteriormente conocido como

EMP4, producido por mutaciones en el gen SCARB2), el **síndrome de epilepsia mioclónica progresiva-ataxia** (anteriormente conocido como EPM5, producido por mutaciones en el gen PRICKLE1), y la **epilepsia mioclónica progresiva del mar del Norte** (anteriormente conocida como EPM6, producida por mutaciones en el gen GOSR2).

La **encefalopatía mioclónica en los trastornos no progresivos** es una encefalopatía epiléptica que ocurre en algunos trastornos congénitos que afectan al cerebro, como el síndrome de Angelman, y consta de crisis mioclonicas casi continuas y difíciles de tratar y, a veces, de otros tipos de crisis.

El **síndrome de Landau-Kleffner** es una enfermedad rara de etiología presumiblemente autoinmune aunque a veces también genética (mutaciones GRIN2A). Se caracteriza por la pérdida de las competencias lingüísticas atribuida a agnosia auditiva en un niño previamente sano. Al menos, el 70% de los pacientes tiene crisis clínicas asociadas, pero algunos no las presentan. Cuando se producen crisis comiciales, son de varios tipos, incluidas las focales con preservación de la conciencia, tónico-clónicas de focales a bilaterales, ausencia atípica, focales con alteración de la conciencia y, en ocasiones, crisis mioclonicas. Hay un predominio de descargas de puntas de alta amplitud y ondas que tienden a ser bitemporales. En las etapas evolutivas más tardías de la enfermedad, los hallazgos del EEG pueden ser normales. Las descargas en punta son siempre más evidentes durante el sueño no REM (sin movimientos rápidos oculares), por lo que se debe realizar un EEG durante el sueño en un niño en que se sospeche un síndrome de Landau-Kleffner. La TC y la RM suelen ofrecer resultados normales. En el síndrome específico de epilepsia relacionado, pero distinto desde el punto de vista clínico, con **puntas y ondas continuas en el sueño de ondas lentas (POCSL)**, las descargas se producen en >85% del sueño lento, un hallazgo denominado **estado epiléptico eléctrico del sueño (ESES)**. El ESES también puede aparecer en el síndrome de Landau-Kleffner, aunque en la POCSL es más probable que las descargas sean frontales o generalizadas, y es probable que los retrasos sean globales. El enfoque y el tratamiento de ambos síndromes son similares. El ácido valproico suele ser el primer anticomicial que se utiliza para tratar las crisis clínicas y puede mejorar la afasia. Algunos niños responden al clobazam, a la combinación de ácido valproico y clobazam, o al levetiracetam. Para el tratamiento de la afasia, la administración nocturna de diazepam (0,2-0,5 mg/kg por vía oral al acostarse durante varios meses) suele utilizarse como tratamiento de primera o segunda línea, al igual que los esteroides orales. La prednisona oral se comienza a 2 mg/kg/día durante 1-2 meses y se reduce durante un periodo de 1-3 meses. De forma alternativa se han utilizado infusiones mensuales de metilprednisolona intravenosa a dosis altas en lugar de esteroides orales. A menudo se necesita un tratamiento prolongado independientemente de qué fármaco(s) obtenga(n) una respuesta del paciente. Si persisten las crisis y la afasia tras el tratamiento de prueba con diazepam y esteroides, se debe plantear un ciclo de inmunoglobulinas intravenosas porque muchos pacientes pueden responder a este. Es imprescindible iniciar un tratamiento logopédico y mantenerlo durante varios años, ya que la mejora de la función del lenguaje se produce a lo largo de un periodo prolongado.

Las **epilepsias metabólicas fácilmente tratables** están bien reconocidas. La **epilepsia dependiente de piridoxina** suele presentarse como una encefalopatía de inicio neonatal o del lactante (y raramente infantil), en ocasiones con un aumento de los movimientos fetales (crisis) intrauterinos. Se producen crisis focales motoras recurrentes, crisis tónicas generalizadas y mioclonías. Las crisis progresan a un estado epiléptico si no se usa piridoxina. El diagnóstico se confirma por la presencia de una elevación de las concentraciones plasmáticas, urinarias y en el LCR de α -aminoacipico semialdehído y una elevación de las concentraciones plasmáticas, y en el LCR de ácido pipecólico. La presencia de mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas de los alelos ALDH7A1 (que codifican la proteína antiquitina) confirma el diagnóstico. El uso de 100 mg al día de piridoxina por vía oral (se han usado dosis más altas, hasta de 500-600 mg/día) o intravenosa ayuda a detener las crisis. Las mutaciones del gen PROSC también pueden producir epilepsia dependiente de piridoxina. La **encefalopatía epiléptica neonatal sensible al fosfato de piridoxal** (deficiencia de piridox[am]ina 5'-fosfato oxidasa [PNPO]) puede presentarse de manera similar sin síntomas gastrointestinales asociados. Desde el punto de vista diagnóstico, hay una disminución de la concentración de fosfato de piridoxal en el LCR, con un incremento de la concentración en el LCR de levodopa y 3-metoxitiroxina junto con una disminución del ácido homovanílico y el ácido 5-hidroxindolacético en el LCR. El EEG puede mostrar un patrón de ráfaga y supresión, y el tratamiento consiste en la administración enteral de fosfato de piridoxal (hasta 50 mg/kg/día cada 6 horas). Las **crisis sensibles a ácido folínico** también pueden presentarse como una encefalopatía epiléptica neonatal o de la lactancia, y con crisis refractarias al

tratamiento. Algunos de estos pacientes tienen un perfil diagnóstico similar a los pacientes con epilepsia dependiente de piridoxina y el cuadro se debe a las mismas mutaciones genéticas, pero responden a la suplementación con ácido folínico, además del uso de piridoxina. La **deficiencia de folato cerebral**, que también responde a dosis altas de ácido folínico (1-3 mg/kg/día), puede manifestarse con epilepsia, discapacidad intelectual, regresión del desarrollo, discinesias y autismo. La concentración de 5-metiltetrahidrofolato en el LCR está disminuida, pero la de folato en el plasma y los eritrocitos es normal. Suele haber mutaciones en el gen del receptor de folato (*FOLR1*) o autoanticuerpos bloqueantes contra los receptores de folato asociados a la membrana del plexo coroideo. Las **deficiencias de tetrahidrobiopterina** con o sin hipofenilalaninemia pueden cursar con epilepsias y síntomas secundarios a las deficiencias de dopamina (parkinsonismo, distonía), noradrenalina (hipotonía axial), serotonina (depresión, insomnio, cambios de temperatura) y folato (formación de la mielina, calcificaciones de los ganglios basales y crisis epilépticas). El tratamiento consiste en la terapia sustitutiva con tetrahidrobiopterina y precursores de los neurotransmisores, comenzando lo antes posible. Los **síndromes de deficiencia de creatina** suelen presentarse con retraso del desarrollo, crisis comiciales, rasgos autistas y trastornos del movimiento, y se diagnostican por secuenciación génica y concentraciones urinarias anormales de creatina y de ácido guanidinoacético y/o, dependiendo del tipo de etiología genética subyacente, con ausencia del pico de creatina en espectroscopia-RM cerebral. El uso de monohidrato de creatina y las restricciones dietéticas son útiles. La **deficiencia de biotinidasa**, que se presenta con retraso del desarrollo, crisis comiciales, ataxia, alopecia y exantema cutáneo, y suele asociarse con acidosis metabólica intermitente y perfil orgánico de acidemia láctica y propiónica, responde a la utilización de biotina. Los defectos de la biosíntesis de serina con concentración baja de serina en el plasma o de aminoácidos en el LCR suelen presentar microcefalia congénita, crisis epilépticas refractarias al tratamiento y retraso psicomotor y responden a los suplementos de serina y glicina. El cuadro de **retraso del desarrollo, epilepsia y diabetes neonatal** se debe a las mutaciones activadoras de los canales de potasio sensibles a trifosfato de adenosina. Las sulfonilureas que bloquean los canales de potasio constituyen el tratamiento de la diabetes neonatal y probablemente también mejoran los síntomas del sistema nervioso central (SNC) y las crisis epilépticas. El **síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniamia** se debe a mutaciones activadoras del gen *GLUD1* que codifica la glutamato deshidrogenasa. Los pacientes presentan crisis epilépticas hipoglucémicas después de una comida rica en proteínas con hiperamoniamia (concentración de amoníaco de 80-150 $\mu\text{mol/l}$). El tratamiento consiste en una combinación de restricción proteica, FAE y diazóxido (un agonista de los canales de potasio que inhibe la liberación de insulina). El **síndrome de deficiencia de GLUT-1** suele presentarse con epilepsia de inicio en la lactancia, retraso del desarrollo, microcefalia adquirida y trastornos complejos del movimiento. Provoca una alteración del transporte de la glucosa al cerebro, que suele diagnosticarse mediante pruebas genéticas o por la presencia de una concentración baja en el LCR de lactato y glucosa, o una proporción baja entre las concentraciones en LCR y sérica de glucosa (<0,4). Las manifestaciones de la enfermedad suelen responder a la dieta cetogena. Las **mutaciones del transportador de tiamina con patología aguda de los ganglios basales** a menudo se presenta con crisis epilépticas asociadas y responde a los suplementos de biotina y tiamina. La **deficiencia del transportador de riboflavina** también puede manifestarse como una crisis epiléptica, además de los síntomas habituales de debilidad neuromuscular (polineuropatía); se trata con suplementos de riboflavina a dosis altas.

611.5 Mecanismos de las crisis epilépticas

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

Se pueden distinguir en la fisiopatología de la epilepsia cuatro procesos mecánicos distintos, a menudo secuenciales. El primero es la **etiología subyacente**, que es cualquier patología o proceso patológico que puede alterar la función y la conectividad neuronales, y que culmina en el segundo proceso (**epileptogénesis**) de hacer que el cerebro sea epiléptico. Algunas veces, la etiología subyacente puede aumentar directamente la excitabilidad incluso sin la contribución de los efectos aguas abajo de la epileptogénesis. En algunas epilepsias genéticas, la etiología subyacente es un trastorno en la función y/o estructura de un canal iónico que comporta una transducción aberrante de la señal, que puede producir crisis epilépticas. Estas mutaciones pueden afectar a los canales dependientes de voltaje (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- y HCN [cia-

nuro de hidrógeno]), canales activados por ligandos (receptores nicotínico de la acetilcolina y del ácido γ -aminobutírico A [GABA_A]) u otras proteínas. Por ejemplo, en el síndrome de Dravet, la mutación con pérdida de función del gen *SCN1A*, el cual codifica una canal de sodio dependiente de voltaje, reduce la excitabilidad de las interneuronas GABAérgicas inhibitorias, lo que incrementa la excitabilidad y la epilepsia. En la displasia cortical humana, la expresión de la subunidad NR2B del receptor NMDA se incrementa, lo que provoca corrientes despolarizantes excesivas. Las mutaciones de genes también pueden afectar a la función del neurotransmisor a través de otros mecanismos. Por ejemplo, las mutaciones del gen *ARX* pueden conllevar una disfunción de las neuronas GABAérgicas y producir un síndrome de West ligado a X, entre otras epilepsias. En el síndrome del X frágil, se sugiere que mutaciones del gen *FMR* potencian la señalización glutamatérgica por vía del receptor mGluR5. En el síndrome de Rett, las mutaciones del gen *MECP2* provocan un aumento en la expresión del receptor NMDA, que puede producir epilepsia y otros síntomas asociados a la enfermedad.

En los espasmos infantiles, los modelos animales sugieren que son mecanismos contributivos los aumentos de hormona liberadora de corticotropina relacionados con el estrés, el bloqueo del canal de sodio y la estimulación del receptor NMDA.

Cada vez se reconocen mejor las etiologías autoinmunes de la epilepsia. Los autoanticuerpos, a veces generados por una reactividad cruzada a partir de una infección reciente o secundarios a neoplasias malignas, pueden unirse a receptores extracelulares o a otras proteínas expresadas en neuronas. Esto de hecho conduce a una respuesta antiinflamatoria y, en algunos casos, a crisis epilépticas. La encefalitis por anticuerpos del receptor NMDA es, probablemente, la causa de epilepsia autoinmune mejor caracterizada, aunque se han asociado otros síndromes de epilepsia a autoanticuerpos dirigidos contra el complejo del canal de potasio dependiente de voltaje (anti-LGI2 y anti-CASPR2), receptores GABA (GABA-A y GABA-B), receptores de glicina y descarboxilasa del ácido glutámico (GAD).

En segundo lugar, la **epileptogénesis** es el mecanismo por el que el cerebro o parte de este se vuelve epiléptico.

En última instancia, el papel de las vías moleculares de señalización a gran escala en la epileptogénesis, es decir, las vías de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), Ras/ERK y el factor de transcripción silenciador del elemento represor 1 (RE1) (REST; también denominado factor silenciador restrictivo neuronal) se han implicado en los mecanismos causantes de epilepsia. La vía de mTOR se observa en las epilepsias relacionadas con la esclerosis tuberosa, la hemimegalencefalía y la displasia cortical; la vía Ras/ERK en varios síndromes, y la vía REST en la epileptogénesis después de una lesión neuronal aguda. Las crisis repetidas conducen a través de los mecanismos de arriba y otros a la reconexión del cerebro y a epilepsia a largo plazo.

El tercer proceso es el **estado epiléptico de incremento de la excitabilidad** resultante que está presente en todos los pacientes, con independencia de la etiología subyacente o del mecanismo de epileptogénesis. En las neuronas epileptogénicas se produce una disregulación de la excitación glutamatérgica frente a la inhibición GABAérgica, lo cual produce un foco o una red epiléptica.

El cuarto proceso es la **lesión neuronal relacionada con la crisis**, como se demuestra a menudo mediante RM en pacientes después de un estado epiléptico prolongado o en aquellos con epilepsia farmacorresistente de larga evolución. Por ejemplo, muchos de estos pacientes muestran edema agudo en el hipocampo o en otras regiones tras un estado epiléptico y atrofia del hipocampo a largo plazo con esclerosis en la RM. En el tejido epiléptico resecado mediante cirugía se han observado evidencias de que las vías apoptóticas se activan en los focos de epilepsia refractaria.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

611.6 Tratamiento de las crisis y de la epilepsia

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

DECISIONES SOBRE EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

Después de una primera crisis, si el riesgo de recidiva es bajo, como cuando el paciente tiene un neurodesarrollo, EEG y RM normales (riesgo ~20%), no se suele iniciar un tratamiento. Si el paciente tiene anomalías en el EEG,

la RM y/o la exploración neurológica y/o antecedentes familiares positivos de epilepsia, el riesgo es mayor y a menudo se inicia un tratamiento. Otras consideraciones son también relevantes, como el estado de conducción de vehículos de motor y el tipo de empleo en pacientes mayores o la capacidad de los progenitores para controlar las recidivas o el tratamiento con FAE en los niños. Por tanto, la decisión se toma siempre de forma individualizada. Todos los aspectos de este proceso de toma de decisiones deben discutirse con la familia. La figura 611.5 muestra un resumen del enfoque terapéutico de las crisis y de la epilepsia.

ASESORAMIENTO

Una parte relevante del tratamiento de un paciente con epilepsia es educar a la familia y al niño acerca de la enfermedad, su tratamiento y las limitaciones que podría imponer y cómo afrontarlas. Se debe establecer una alianza terapéutica satisfactoria. Suelen ser necesarias restricciones de conducción (en adolescentes), natación y determinados deportes (tabla 611.7). En la mayoría de los estados de EE.UU., el médico no está obligado a comunicar los pacientes epilépticos a la dirección de tráfico, sino que esto es responsabilidad del paciente. Después, el médico debe completar un formulario específico para los pacientes que están autorizados a conducir. También en la mayoría de los estados se requiere un período sin crisis de 6 meses y en algunos estados, más tiempo, antes de permitir la conducción. A menudo, nadar en ríos, lagos o el mar, así como el buceo están prohibidos, pero la natación en las piscinas puede autorizarse. Al nadar, incluso los pacientes con epilepsia que tengan un control excelente deben estar bajo la supervisión continua de un observador que conozca su enfermedad y que sea capaz de realizar un rescate como socorrista.

El médico, los progenitores y el niño deben evaluar de forma conjunta el riesgo de participar en actividades deportivas. Para participar en el deporte, es fundamental contar con un tratamiento médico adecuado, un buen control de las crisis y una supervisión correcta para evitar riesgos significativos. El Grupo de Trabajo de la LICE sobre deporte y epilepsia aporta recomendaciones generales para ayudar en la toma de decisiones sobre la participación en deportes de pacientes con epilepsia. Con estas recomendaciones, los deportes se agrupan en categorías basadas en el riesgo potencial de lesión o muerte del paciente y de espectadores. Los **deportes del grupo 1** no se asocian a riesgos adicionales significativos para pacientes con epilepsia e incluyen la mayoría de los de atletismo (excluyendo el salto con pértiga), la mayoría de los deportes de contacto colectivos, como judo y lucha, la mayoría de los deportes colectivos de campo (p. ej., béisbol, baloncesto, críquet, hockey sobre hierba, fútbol americano, rugby), esquí de travesía, curling, danza, golf y deportes de raqueta, incluidos tenis y tenis de mesa. Los **deportes del grupo 2** se asocian a un riesgo moderado en pacientes con epilepsia, aunque no a los espectadores; incluyen el esquí alpino, arco, salto con pértiga, biatlón/triatlón/pentatlón moderno, piragüismo, deportes colectivos que pueden conllevar una lesión potencialmente grave (boxeo, kárate, kickboxing, etc.), ciclismo, esgrima, gimnasia, montar a caballo, hockey sobre hielo, tiro, patinar con monopatín, patines de ruedas, patines de hielo, esquí y snowboard, natación, esquí acuático y levantamiento de pesas. Los **deportes del grupo 3** se consideran de alto riesgo para el paciente y los espectadores; incluyen aviación, escalada, saltos acuáticos sobre plataformas y trampolines, carreras de caballos, paracaidismo y otras formas de caída libre, rodeo, buceo, saltos de esquí, navegación a vela en solitario, así como surf y windsurf. La tabla 611.7 resume las sugerencias de la LICE y las situaciones específicas en las que el deporte puede permitirse o no. En general, se ha producido un cambio favorable hacia la participación deportiva segura en pacientes con epilepsia más que en restringir indiscriminadamente su participación; no obstante, la decisión tiene que ser individualizada para el paciente y su familia.

El asesoramiento es útil para apoyar a la familia y para educarla sobre los recursos disponibles en la comunidad. La evaluación educativa y, en algunos casos, psicológica puede ser necesaria para calibrar las posibles discapacidades de aprendizaje o patrones conductuales anómalos que pueden coexistir con la epilepsia. La epilepsia conlleva un riesgo de aumento de la mortalidad (dos o más veces las tasas estandarizadas de mortalidad de la población general) y de muerte súbita inesperada. Esto se relaciona, sobre todo, con las afecciones asociadas o subyacentes a la epilepsia (p. ej., tumor, enfermedades metabólicas), con el mal control de las crisis (p. ej., en pacientes con encefalopatías epilépticas graves o crisis refractarias a fármacos) y con el escaso cumplimiento de las terapias prescritas. Por tanto, se recomienda informar a los familiares acerca de este mayor riesgo sin aumentar indebidamente su ansiedad. Muchos familiares sienten la necesidad de observar al paciente de forma continua durante la vigilia y el sueño, y hacen que duerma en la habitación de los progenitores para detectar las crisis. En la actualidad, se

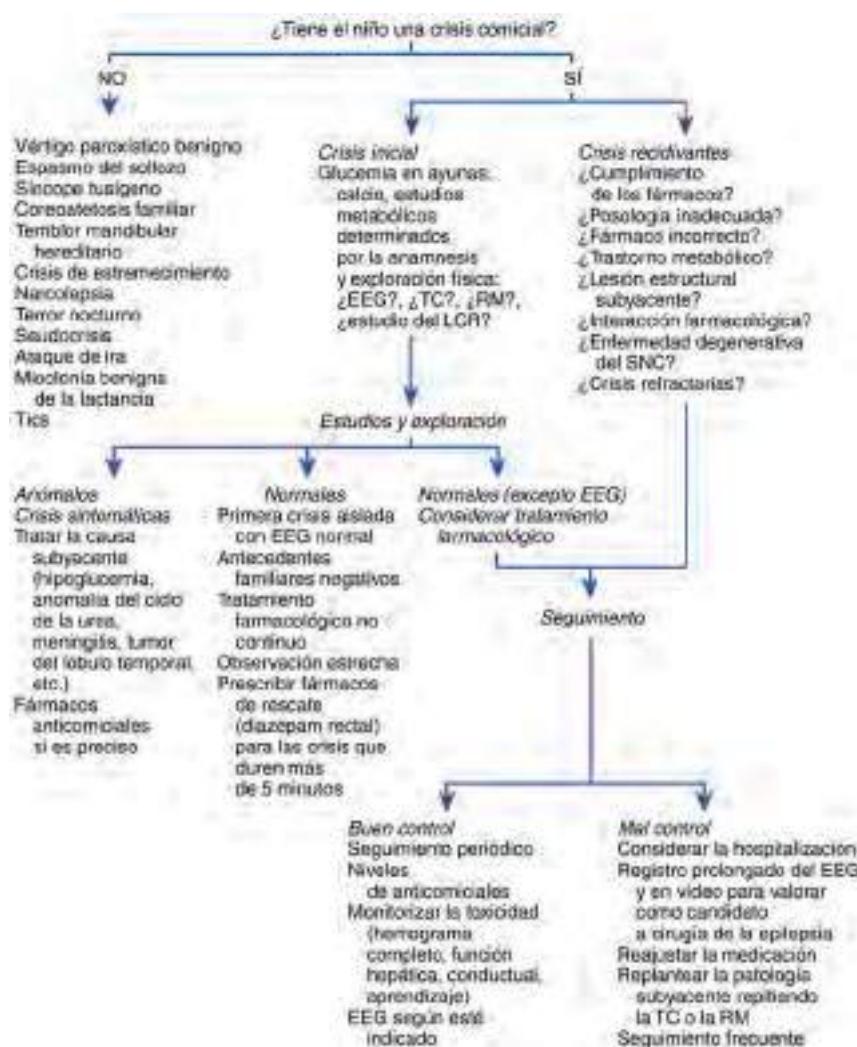


Fig. 611.5 Algoritmo para el abordaje del niño con sospecha de un trastorno convulsivo.

Tabla 611.7 Deportes y consideraciones especiales para los niños con epilepsia*

SITUACIÓN CLÍNICA	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
Crisis agudas sintomáticas (una o más)	Permitido	A discreción del neurólogo	A discreción del neurólogo
Una crisis no provocada	Permitido	Permitido si libre de crisis >12 meses	Permitido si libre de crisis >12 meses
Libre de crisis >12 meses	Permitido	Permitido	Permitido
Crisis relacionadas con el sueño	Permitido	A discreción del neurólogo	A discreción del neurólogo
Crisis sin alteración de la conciencia	Permitido	A discreción del neurólogo	No recomendado
Crisis con alteración de la conciencia	A discreción del neurólogo	A discreción del neurólogo	No recomendado
Epilepsia resuelta sin crisis en >10 años y sin FAE >5 años	Permitido	Permitido	Permitido
Retirada de medicación	A discreción del neurólogo	A discreción del neurólogo	A discreción del neurólogo

*Debe individualizarse el consejo específico, dependiendo de la situación clínica del paciente. Grupo 1: deportes de riesgo bajo. Grupo 2: deportes de riesgo moderado. Grupo 3: deportes de riesgo alto. Consultese el capítulo para más detalles sobre la definición de cada grupo.

Modificada de Capovilla G, Kaufman KR, Perucca E, et al: Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: a report from the ILAE Task Force on Sports and Epilepsy, *Epilepsia* 57:6-12, 2016.

comercializan equipos de detección de crisis epilépticas que utilizan sensores de movimiento situados debajo del colchón o se llevan en la muñeca para la detección de las crisis. Algunos son decepcionantes e ineficaces a la hora de detectar las crisis, mientras que los datos de otros equipos son alentadores, pues pueden ser útiles para detectar la mayoría de las crisis tónico-clónicas generalizadas durante el sueño; la mayoría no se han estudiado rigurosamente. Aún está por demostrar que estas medidas puedan reducir los casos de

muerte súbita inesperada en la epilepsia (MSIE) y los progenitores deben evitar una actitud excesivamente protectora para no influir negativamente en la psicología del niño. Se debe proporcionar información sobre qué hacer en caso de crisis, sobre la elección entre aplicar un tratamiento o no, y referente a los fármacos y sus efectos secundarios, así como sobre las complicaciones potenciales de la epilepsia y, si el niño tiene la edad suficiente, también debe recibir esta información.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Los FAE reducen la excitabilidad al interferir con los canales iónicos del sodio, el potasio o el calcio mediante la reducción de la liberación o función de neurotransmisores excitadores, o por el incremento de la inhibición GABAérgica (fig. 611.6). La mayoría de los medicamentos tienen múltiples mecanismos de acción y el mecanismo exacto responsable de su actividad en la epilepsia humana no suele comprenderse por completo. A menudo, los fármacos que actúan sobre los canales de sodio son eficaces contra las crisis parciales y los que actúan sobre los canales de calcio de tipo T son eficaces contra las crisis de ausencia. Los canales de sodio activados por voltaje se bloquean por felbamato, valproato, topiramato, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, difenilhidantoína, rufinamida, lacosamida y zonisamida. Los canales de calcio de tipo T, que se encuentran en la región del tálamo, se bloquean por valproato, zonisamida y ethosuximida. Los canales de calcio activados por voltaje se inhiben por gabapentina, pregabalina, lamotrigina y felbamato. Los canales de calcio de tipo N se inhiben por levetiracetam. La ezogabina/retigabina abre los canales de potasio activados por voltaje KCNQ/Kv7, aunque ha sido retirada del mercado.

Los receptores GABA_A se activan por fenobarbital, benzodiazepinas, topiramato, felbamato y levetiracetam. La tiagabina, debido a su unión a los transportadores de GABA 1 (GAT-1) y 3 (GAT-3), es un inhibidor de la recaptación de GABA. Los niveles de GABA se incrementan por vigabatrina a través de su inhibición irreversible de las GABA transaminasas. El valproato inhibe las GABA transaminasas, actúa sobre los receptores

presinápticos GABA_B (al igual que la gabapentina) y activa la ácido glutámico descarboxilasa (la enzima que sintetiza GABA).

La transmisión glutamatergica se reduce por el felbamato que bloquea el NMDA y el AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionico)/receptores de kainato. El topiramato también bloquea los receptores de AMPA/kainato. El levetiracetam y brivaracetam se unen a la proteína SV2A de la vesícula presináptica presente en todas las vesículas de neurotransmisores y, posiblemente, inhibe la liberación presináptica de neurotransmisores de una manera dependiente del uso. El perampanel bloquea los receptores AMPA de glutamato.

ELECCIÓN DEL FÁRMACO SEGÚN EL TIPO DE CRISIS Y EL SÍNDROME EPILÉPTICO

El tratamiento farmacológico debe basarse en el tipo de crisis y el síndrome epiléptico, así como en otros factores individuales. En general, los **fármacos de primera elección** para las crisis y epilepsias focales son la oxcarbazepina y el levetiracetam; para las crisis de ausencia, la ethosuximida; para la epilepsia mioclónica juvenil, o valproato (menos en mujeres debido a sus efectos adversos hormonales y fetales); otras elecciones incluyen levetiracetam (que generalmente es el primer fármaco que se usa en otras crisis generalizadas primarias), lamotrigina, zonisamida, topiramato y perampanel. Existe una controversia significativa sobre estas elecciones y el tratamiento siempre debe individualizarse (v. Elección del fármaco: otras consideraciones).

El mejor tratamiento del **síndrome de West** es la terapia hormonal, bien la forma de inyecciones de ACTH o, posiblemente, de esteroides orales. Hay

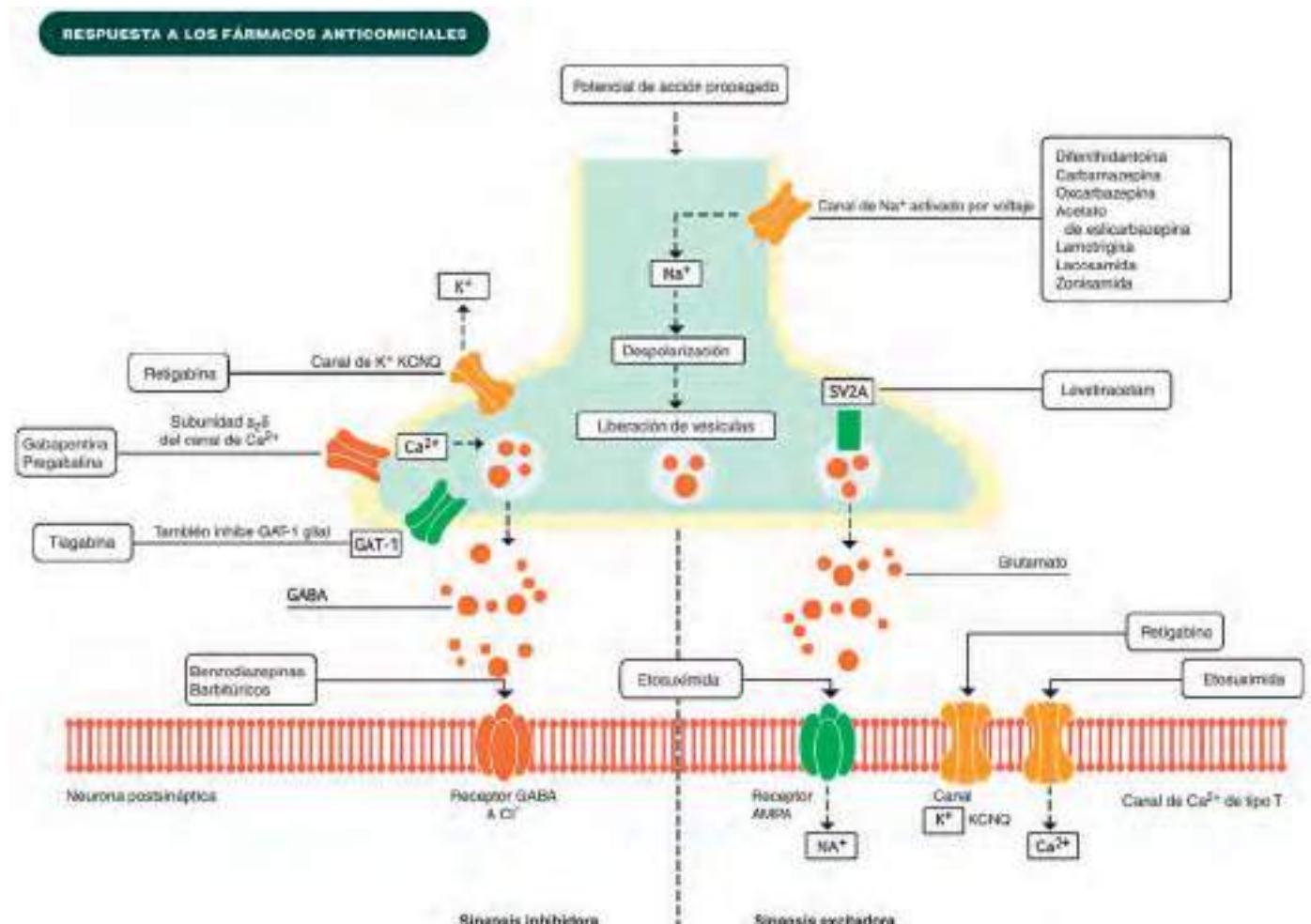


Fig. 611.6 Mecanismos de acción de los FAE que actúan de forma diversa, sobre todo la modulación de los canales iónicos activados por voltaje, la potenciación del GABA y la inhibición del glutamato. Los FAE autorizados tienen efectos sobre las terminaciones nerviosas inhibidoras (lado izquierdo) y excitadoras (lado derecho). La eficacia antiepiléptica en ensayos clínicos de la mayoría de estos fármacos como tratamiento complementario inicial no difiere en gran medida, lo que indica que se puede obtener una actividad antiepiléptica aparentemente similar mediante mecanismos dirigidos contra diversas dianas. Sin embargo, los mecanismos de acción supuestos solo se han determinado después de descubrir los efectos antiepilépticos; el descubrimiento de fármacos dirigido por el mecanismo solo ha desempeñado un papel menor. AMPA, ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionico; GABA, ácido γ -aminobutírico; GAT-1, transportador de GABA dependiente de sodio y dependiente de cloruro 1; SV2A, glucoproteína de vesícula sináptica 2A. (De Schmidt D, Schachter SC: Drug treatment of epilepsy in adults, BMJ 348:bmj.g254, 2014.)

varios protocolos que varían en cuanto a la dosis desde alta hasta intermedia o baja). La pauta recomendada de ACTH (80 mg/ml) es una dosis diaria de 150 unidades/m² (divididas en dos inyecciones intramusculares diarias de 75 unidades/m²) que se administra durante un periodo de 2 semanas con una disminución gradual de la dosis a lo largo de otras 2 semanas (30 unidades/m² por la mañana durante 3 días, 15 unidades/m² por la mañana durante 3 días, 10 unidades/m² por la mañana durante 3 días y 10 unidades/m² en mañanas alternas durante 6 días y después suspender). La respuesta suele observarse en los primeros 7 días. Durante el periodo de reducción de dosis de cualquiera de las pautas, puede producirse una recidiva. Puede tratarse mediante el aumento de la dosis hasta la cantidad previamente eficaz durante 2 semanas y luego reiniciar el descenso. También puede utilizarse ACTH sintética (tetracosactido/cosintropina) tanto tiempo como si se elige el preparado de acción prolongada (depot). La prednisolona oral a dosis elevadas es una alternativa de menor coste a la ACTH y no requiere que los familiares aprendan a administrar inyecciones intramusculares; no obstante puede ser de eficacia inferior.

Se suele realizar un EEG de vigilia y de sueño 1, 2 y 4 semanas después del inicio de la terapia hormonal para monitorizar la respuesta del paciente, con el fin de que desaparezca la hipsarritmia en el EEG y de interrumpir las crisis epilépticas. Los efectos secundarios, que son más frecuentes con las dosis más altas, consisten en hipertensión, desequilibrio electrolítico, infecciones, hiperglucemia y/o glucosuria y úlceras gástricas. Es recomendable el tratamiento preventivo con un antagonista H₂ o con un inhibidor de la bomba de protones mientras el paciente reciba tratamiento hormonal. También están contraindicadas las vacunas con virus vivos y otras vacunas no son eficaces durante el tratamiento con ACTH y esteroides debido a los efectos inmunosupresores de estos agentes hormonales. Por tanto, no se administran vacunas durante el tratamiento hormonal y el periodo siguiente (habitualmente ≤3 meses tras la última dosis).

La vigabatrina puede usarse como fármaco de primera elección para los **espasmos del lactante** en pacientes con esclerosis tuberosa y es la segunda elección si el tratamiento hormonal ha sido ineficaz en otros casos. Su principal efecto secundario es la toxicidad retiniana, que se observa en alrededor del 30% de los pacientes, con más frecuencia si el fármaco se utiliza más de 6 meses, con los consiguientes defectos del campo visual que persisten a pesar de retirar el fármaco. El nivel de evidencia de su eficacia es más débil que para la ACTH, pero más fuerte que para otros fármacos alternativos. La evidencia emergente sugiere que el tratamiento dual con vigabatrina y terapia hormonal al inicio de los espasmos puede ser superior al de la terapia hormonal aislada. La dieta cetogena probablemente es el tratamiento de tercera línea. Las opciones de tratamiento subsiguiente para los espasmos incluyen valproato, benzodiazepinas como nitrazepam y clonazepam, topiramato, lamotrigina, zonisamida y piridoxina, e inmunglobulina intravenosa (IGIV). Ninguno de estos fármacos alternativos ofrece resultados uniformemente satisfactorios. Sin embargo, son útiles para disminuir la frecuencia y la gravedad de las crisis en los pacientes con espasmos infantiles sintomáticos y como tratamiento adyuvante en pacientes con espasmos infantiles idiopáticos que no responden por completo a la ACTH o la vigabatrina.

El **síndrome de Lennox-Gastaut** es otro síndrome epiléptico difícil de tratar. El tratamiento de las crisis del síndrome varía según el tipo de crisis predominante. Para las caídas súbitas (crisis tónicas, atónicas o mioclónicas astáticas), el clobazam, el valproato, la lamotrigina, el topiramato, el felbamato y la rufinamida se consideran eficaces. El felbamato se utiliza como fármaco de último recurso por su toxicidad potencial. Estos fármacos también podrían controlar otros tipos de crisis (parciales, tónico-clónicas generalizadas, ausencias atípicas, tónicas de otro tipo, mioclónicas). Para los pacientes en quienes predominan las crisis de ausencia atípicas, el valproato, la lamotrigina o la etosuximida suelen ser medicamentos adecuados porque son relativamente menos tóxicos que muchos de los fármacos alternativos. El clonazepam suele ser útil, pero produce una sedación significativa, hiperactividad y babeo, y muchas veces se desarrolla tolerancia a sus efectos antiepilepticos en unos pocos meses. Por consiguiente, en el síndrome de Lennox-Gastaut o en otros síndromes epilépticos farmacorresistentes, el clonazepam suele utilizarse como fármaco de rescate para las crisis epilépticas agrupadas (preparación en comprimido dispersable) o como terapia puente durante unos pocos días hasta que los cambios de dosis de la medicación de base hagan efecto. En los casos refractarios de síndrome de Lennox-Gastaut y epilepsias relacionadas puede emplearse dieta cetogena, zonisamida, levetiracetam, acetazolamida, metosuximida, corticoides o IGIV.

El **síndrome de Dravet** se suele tratar con benzodiazepinas como clobazam y con valproato. La dieta cetogena también puede ser útil en pacientes con este síndrome, incluidos los casos con estado refractario. El estiripentol, que está disponible en algunos países, es útil, sobre todo, combinado con valproato y clobazam, pero se debe ajustar su posología, porque el estiri-

pento puede aumentar la concentración de clobazam y el valproato puede aumentar los niveles de estiripentol. Otros fármacos son la zonisamida y el topiramato. Se ha descrito que la lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína agravan las crisis en el síndrome de Dravet. Se sospecha que el uso de barbitúricos durante el estado epiléptico en este síndrome se asocia con resultados adversos; por consiguiente, en estos casos deben considerarse tratamientos agudos alternativos.

La FDA ha aprobado recientemente el cannabidiol para el tratamiento de crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut o al síndrome de Dravet en pacientes >2 años. La dosis de inicio es de 2,5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día). Tras una semana, habitualmente se aumenta a una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día). Si se tolera y fuera necesario, puede aumentarse la dosis hasta 10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día). Se presenta como solución oral (100 mg/ml).

Las **crisis de ausencia** suelen tratarse al principio con etosuximida, que es tan eficaz, pero menos tóxica que el valproato; ambos son más eficaces que la lamotrigina (la cual tiene menos efectos adversos que el valproato). Los fármacos alternativos de primera elección son la lamotrigina y el valproato, sobre todo si coexisten crisis tónico-clónicas generalizadas con las crisis de ausencia, porque estos dos fármacos son eficaces contra estas últimas crisis, mientras que la etosuximida no lo es. Los pacientes refractarios a la etosuximida aún podrían responder al valproato o la lamotrigina. En las crisis de ausencia, el EEG suele ser útil para monitorizar la respuesta al tratamiento y a menudo es más sensible que las observaciones de los progenitores para detectar estos ataques. El EEG se suele normalizar cuando se consigue el control completo de las crisis. Esto no suele ser cierto para las epilepsias parciales. Otros fármacos que pueden utilizarse para las crisis de ausencia son acetazolamida, zonisamida o clonazepam.

El mejor tratamiento de las **epilepsias mioclónicas benignas** suele ser el valproato, sobre todo cuando los pacientes tienen crisis tónico-clónicas generalizadas y de ausencia asociadas. La zonisamida, el clonazepam, la lamotrigina y el topiramato son alternativas.

Las **epilepsias mioclónicas graves** se tratan con fármacos eficaces para el síndrome de Lennox-Gastaut, como topiramato, clobazam, valproato y zonisamida. El levetiracetam también puede tener eficacia en epilepsias mioclónicas.

Las **crisis tónico-clónicas** focales y de **focales a bilaterales** pueden tratarse con oxcarbazepina, levetiracetam, carbamazepina, fenobarbital, topiramato, lacosamida, zonisamida, ácido valproico, lamotrigina, clobazam, perampanel o clonazepam (v. tabla 611.2). A menudo se emplean inicialmente oxcarbazepina y levetiracetam.

ELECCIÓN DEL FÁRMACO: OTRAS CONSIDERACIONES

Puesto que hay muchas opciones para cada paciente, la elección del fármaco que se va a utilizar es siempre una decisión individualizada que se basa en los datos de eficacia comparativa de los ensayos controlados aleatorizados y en otras consideraciones que se detallan más adelante.

- ◆ Se deben tener en cuenta la **eficacia comparativa** (las tablas 611.8 y 611.9 registran las dosis) y el **potencial de agravamiento paradójico de la crisis** por algunos FAE (p. ej., la precipitación de las crisis mioclónicas por la lamotrigina en el síndrome de Dravet y la exacerbación de las crisis de ausencia por la carbamazepina y la tiagabina). Aunque bastantes fármacos antiepilepticos no se han estudiado en la población pediátrica, es habitual el uso de estos fármacos en niños fuera de la ficha técnica y existen estudios que han mostrado que, en general, su eficacia en adultos predice la eficacia en niños con el mismo tipo de crisis.
- ◆ **Tolerabilidad comparativa** (v. tabla 611.10): los efectos adversos pueden variar en función del perfil del paciente. El ejemplo más destacado es el mayor riesgo de toxicidad hepática del tratamiento con valproato en niños menores de 2 años, administrado en politerapia, y/o con trastornos metabólicos. Por tanto, si se sospecha la existencia de trastornos metabólicos, se deben valorar otros fármacos en primer lugar y el valproato no debe iniciarse hasta que las enfermedades metabólicas se descarten por unos resultados normales de análisis de aminoácidos, ácidos orgánicos, perfil de acil carnitina, lactato, piruvato, pruebas de función hepática y tal vez pruebas genéticas de trastornos mitocondriales (v. el párrafo sobre la presencia de comorbilidades más adelante). La elección de un anticonvulsivo también puede estar influida por la probabilidad de aparición de efectos secundarios molestos, como aumento de peso (valproato, carbamazepina), hiperplasia gingival (fenitoína), alopecia (valproato), hiperactividad (benzodiazepinas, barbitúricos, levetiracetam, valproato, gabapentina) o irritabilidad/furia (levetiracetam y perampanel). Los niños con problemas conductuales y/o con trastorno por déficit de atención con hiperactividad pueden volverse especialmente

Tabla 611.8 Comparación de las recomendaciones para el tratamiento de la epilepsia pediátrica

TIPO DE CRISIS O SÍNDROME EPILÉPTICO	APROBADO POR LA FDA [†]	LICE (2013)*†
Inicio focal	CBZ, ezogabina, lacosamida, LEV, LTG, OXC, PB, PER, PHT, TPM, VGB	A: OXC B: ninguno C: CBZ, PB, PHT, TPM, VGB, AVP D: CLB, CZP, LTG, ZNS
EBICT	Ninguno	A, B: ninguno C: CBZ, AVP D: GBP, LEV, OXC, STM
Epilepsia con ausencias infantiles	ESM, AVP	A: ESM, AVP B: ninguno C: LTG D: ninguno
Epilepsia mioclónica juvenil	LEV, LTG, TPM	A, B, C: ninguno D: TPM, AVP
Síndrome de Lennox-Gastaut	CLB, FLB, LTG, rufinamida (atónicas), TPM	No revisado
Espasmos infantiles	ACTH, VGB	No revisado
Crisis tónico-clónicas generalizadas primarias	LEV, LTG, TPM, PER	A: ninguno B: ninguno C: CBZ, PB, PHT, TPM, AVP D: OXC

*Las recomendaciones de la LICE se enumeran según los niveles de evidencia que apoyan la eficacia de las opciones. Nivel A: uno o más ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de clase I o dos o más ECA de clase II. Nivel B: un ECA de clase II o dos o más ECA de clase III. Nivel C: dos o más ECA de clase III. Nivel D: un estudio de clase III doble ciego o un estudio abierto o un estudio clínico de clase IV o datos de informes de comités de expertos, opiniones de clínicos o experiencia.

[†]Hay más datos recientes disponibles tras la aprobación por la FDA y la revisión por la LICE, y las implicaciones de estos datos han sido incorporados en la medida de lo posible en la anterior [tabla 611.8](#). En conjunto, estas dos tablas intentan aportar un retrato lo más completo posible de las indicaciones de vanguardia y aprobadas para el tratamiento de la epilepsia pediátrica.

AAN, Academia American de Neurología; ACTH, hormona adrenocorticotrópica; AVP, ácido valproico; CBZ, carbamazepina; CLB, clobazam; CZP, clonazepam; EBICT, epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales; ESM, ethosuximida; FDA, Food and Drug Administration; FLB, felbamato; GBP, gabapentina; LEV, levetiracetam; LICE, Liga Internacional Contra la Epilepsia LTG, lamotrigina; NICE, National Institute for Clinical Excellence; OXC, oxcarbazepina; PB, fenobarbital; PER, perampanel; PHT, fenitoína; STM, sultiamto; TPM, topiramato; VGB, vigabatrina; ZNS, zonisamida.

Modificada y actualizada de Perucca E, Tomson T: ILAE Subcommission on AED Guidelines: updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes, *Epilepsia* 54(3):551-563, 2013.

Tabla 611.9 Dosis de fármacos antiepilépticos seleccionados

FÁRMACO	APROBACIÓN FDA (EDAD DE APROBACIÓN)	DOSIS ORAL DE MANTENIMIENTO (mg/kg/día) SALVO ESPECIFICADO DE OTRO MODO		DOSIS HABITUAL	NIVELES TERAPÉUTICOS	PREPARACIONES
		DE OTRO MODO	DOSIS HABITUAL			
Acetazolamida	Crisis de ausencia (adultos)	1-12 meses: 10; 20-30	>1 año: 2-3 veces/día	2-3 veces/día	10-15 mg/l	Tabletas 125, 250, 500 mg
Brivaracetam	Crisis focales (edad >16 años)	50-200 mg/día	2 veces/día			Tabletas 10, 25, 50, 75, 100 mg Solución oral e i.v. 10 mg/ml
Bromuro		50-100	1-2 veces/día	10-15 mEq/l, otras referencias 75-352 mg/dl		Aportado como solución triple de bromuro (240 mg/ml o 500 mg/ml de sal de bromuro)
Carbamazepina*	Focales y TCG (todas las edades)	10-20	3-4 veces/día SR habitualmente 2 veces/día	3-12 mg/l		Cápsulas 150, 300 mg ER Tabletas ER 100, 200, 400 mg Tabletas masticables 100 mg Tabletas 200 mg Suspensión 100 mg/5 ml
Clobazam [†]	SLG (todas las edades mayores a 2 años)	10-40 mg/día	2 veces/día	60-200 µg/l		Tabletas 10 mg, tabletas 20 mg Solución 2,5 mg/ml
Clonazepam [†]	Crisis de ausencia, SLG, crisis mioclónicas (todas las edades)	0,05	2-3 veces/día	25-85 µg/l		Tabletas 0,5, 1, 2 mg Tabletas de desintegración oral de 0,125, 0,25, 0,5 mg
Diazepam	Crisis focales (todas las edades >6 meses)	0,25-1,5 0,01-0,25 IV 0,2-0,5 mg/kg rectal (según la edad; v. tabla 611.15)	2-3 veces/día	100-700 µg/l		Tabletas 2, 5, 10 mg Solución 5 mg/ml, 5 mg/5 ml Gel rectal que puede dosificarse para dispensar 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20 mg
Eslicarbazepina	Crisis focales (adulto)	800-1.600 mg/día	1 vez/día			Tabletas 200, 400, 600, 800 mg
Etosuximida	Crisis de ausencia (>3 años)	20-30	2-3 veces/día	40-100 mg/l		Cápsulas 250 mg Solución 250 mg/5 ml
Felbamato	SLG (>2 años) crisis focales (>14 años)	15-45	2-3 veces/día	50-110 mg/l		Tabletas 400, 600 mg Suspensión 600 mg/5 ml
Gabapentina [‡]	Crisis focales (>3 años)	30-60	3 veces/día	2-20 mg/l		Cápsulas 100, 300, 400 mg Tabletas 300, 600, 800 mg Solución 250 mg/5 ml Suspensión 25 mg/ml

Tabla 611.9 Dosis de fármacos antiepilepticos seleccionados (cont.)

FÁRMACO	APROBACIÓN FDA (EDAD DE APROBACIÓN)	DOSIS ORAL DE MANTENIMIENTO (mg/kg/día) SALVO ESPECIFICADO DE OTRO MODO	DOSIS HABITUAL	NIVELES TERAPÉUTICOS	PREPARACIONES
Lacosamida	Crisis focales (>17 años)	4-12	2 veces/día	≤15 µg/l	Tabletas 50, 100, 150, 200 mg Solución oral 10 mg/ml
Lamotrigina	SLG, crisis focales y tónico-clónicas (edad >2 años)	5-15 [§] 1-5 [¶]	3 veces/día 2 veces/día	1-15 mg/l	Tabletas 25, 100, 150, 200 mg Tabletas dispersables masticables 5, 25 mg TDO 25, 50, 100, 200 mg Tabletas ER 25, 50, 100, 200, 250, 300 mg
Levetiracetam [†]	Inicio focal (edad ≥1 mes), crisis tónico-clónicas (edad ≥6 años), mioclonicas (edad ≥12 años)	20-60	2-3 veces/día	6-40 mg/l	Tabletas 250, 500, 750 mg Solución 100 mg/ml Tabletas SR (ER) 500, 750 mg
Lorazepam	Estado epiléptico (todas las edades)	0,05-0,1	2-3 veces/día	20-30 µg/l	Tabletas 0,5, 1, 2 mg Solución 2 mg/ml
Metosuximida	Crisis de ausencia (niños y mayores)	10-30	2-3 veces/día	10-50 mg/l	Cápsulas 150, 300 mg
Nitrazepam	—	0,25-1	2-3 veces/día	<200 µg/l	Tabletas 5 mg
Oxcarbazepina*	Crisis focales (>2 años)	20-60	2 veces/día	13-35 mg/l	Tabletas 150, 300, 600 mg Suspensión 300 mg/5 ml
Perampanel	Crisis focales (>12 años)	2-12 mg por día (>12 años)	Al acostarse	20-800 ng/ml	Tabletas 2, 4, 6, 8, 10, 12 mg Solución 0,5 mg/ml
Fenobarbital	Crisis mioclonicas, focales y tónico-clónicas y estado (todas las edades)	<5 años, 3-5 >5 años, 2-3	1-2 veces/día	10-40 mg/l	Tabletas 15, 30, 60, 90, 100 mg Solución 4 mg/ml
Fenitoína	Crisis focales, tónico-clónicas y estado (todas las edades)	<3 años, 8-10 >3 años, 4-7	Tabletas, suspensión: 3 veces/día Cápsulas: 1 vez/día	5-20 mg/l	Tabletas 50 mg Cápsulas 30, 100 mg Suspensión 125 mg/5 ml
Pregabalina	Crisis focales (adultos)	2-14	2 veces/día	Hasta 10 µg/ml	Cápsulas 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225, 300 mg Solución 20 mg/ml
Primidona	Crisis focales y tónico-clónicas (todas las edades)	10-20	2-3 veces/día	4-13 mg/l	Tabletas 50, 250 mg Suspensión
Rufinamida [†]	SLG (edad >4 años)	30-45	2 veces/día	<60 µg/ml	Tabletas 200, 400 mg
Sultiamel		5-15	2-3 veces/día	1,5-20 µg/ml	Cápsulas 50, 200 mg
Tiagabina	Crisis focales (edad >2 años)	0,5-2	2-4 veces/día	80-450 µg/l	Tabletas 2, 4, 12, 16 mg
Topiramato [†]	SLG, crisis focales y tónico-clónicas (todas las edades)	3-9, titulación lenta	2-3 veces/día	2-25 mg/l	Tabletas 25, 100, 200 mg Cápsulas dispersables 15, 25 mg
Valproato	Crisis de ausencia, mioclonicas, focales y tónico-clónicas (edad >2 años)	15-40. Se usan dosis más altas si el paciente toma inductores enzimáticos (≤ 60 mg/kg/día)	Cápsulas dispersables: 2 veces/día Solución: 3 veces/día	50-100 mg/l	Cápsulas 250 mg Cápsulas dispersables 125 mg Tabletas 125, 250, 500 mg Solución 250 mg/5 ml
Vigabatrina	Espasmos infantiles y crisis focales (edad >1 mes)	50-150	2 veces/día	20-160 µg/ml (no son útiles los niveles en este fármaco)	Tabletas 500 mg Polvo 500 mg para solución
Zonisamida	Crisis focales (edad >16 años)	4-8	1-2 veces/día	10-40 mg/l	Cápsulas 100 mg

Salvo que se especifique algo distinto, como se señala arriba, el objetivo debería ser el rango menor de la dosis terapéutica y luego ajustarla según sea necesario, dependiendo de la respuesta, efectos secundarios y/o niveles. La pauta de dosis (p. ej., 2-3 veces/día) puede depender de la disponibilidad de un preparado de liberación sostenida y si el paciente está tomando inductores enzimáticos (p. ej., carbamazepina) o inhibidores (p. ej., ácido valproico) que pudieran afectar al fármaco (como se indica en la pauta de dosis en la tabla y el texto).

*Habitualmente se comienza por un cuarto de la dosis de mantenimiento y se incrementa un cuarto cada 2-3 días hasta la dosis plena.

[†]Habitualmente se comienza con un cuarto de la dosis de mantenimiento y se incrementa un cuarto cada 7 días hasta la dosis plena.

[‡]Habitualmente se comienza por un cuarto de la dosis de mantenimiento y se incrementa un cuarto cada día hasta la dosis plena.

[§]Niño que recibe inductores enzimáticos.

[¶]Disponible en algunos países europeos.

^{||}Niño que recibe valproato.

ER, liberación retardada; SLG, síndrome de Lennox-Gastaut; SR, liberación sostenida; TCG, tónico-clónica generalizada; TDO, tableta bucodispersable.

Tabla 611.10 Algunos efectos adversos de los antiepilepticos*

FÁRMACO ANTIEPILÉPTICO	EFFECTO(S) SECUNDARIO(S)
Acetazolamida	Leves: mareo, poliuria, trastornos electrolíticos Graves: síndrome de Stevens-Johnson, nefrolitiasis
Ácido valproico	Leves: ganancia de peso; temblor por hiperamonemia, alopecia, irregularidades menstruales Graves: toxicidad hepática y pancreática
Benzodiazepinas	Leves: neurotoxicidad relacionada con la dosis (somnolencia, sedación, ataxia), hiperactividad, babeo, aumento de las secreciones Grave: apnea
Brivaracetam	Mareo, náuseas/vómitos, fatiga, humor deprimido
Bromuro	Leves: irritabilidad, falsa hipercloremia (cloruro falsamente elevado debido al bromuro) Graves: psicosis, exantema, toxicidad de lento desarrollo debido a la semivida larga
Carbamazepina	Leves: tics, leucopenia transitoria; hiponatremia, ganancia de peso, náuseas; mareo Graves: síndrome de Stevens-Johnson, agranulocitosis, anemia aplásica, hepatotoxicidad
Clobazam	Leves: somnolencia, sedación, sialorrea Graves: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
Difenilhidantoína y otras hidantoínas	Leves: hiperplasia gingival, cara tosca, hirsutismo, síntomas cerebelovestibulares (nistagmo y ataxia) Graves: síndrome de Stevens-Johnson, hepatotoxicidad
Esilcarbazepina	Mareo, ataxia, náuseas/vómitos, diplopía, temblor, somnolencia, cefalea, fatiga
Felbamato	Leves: anorexia, vómitos, insomnio, hiperactividad, mareo Graves: riesgo grave de toxicidad hepática y hematológica que requiere una monitorización estrecha (1:500 en niños >2 años con trastornos neurológicos complejos)
Fenobarbital y otros barbitúricos	Leves: neurotoxicidad, insomnio, hiperactividad, signos de distraibilidad, fluctuación del estado de ánimo, ataques agresivos Graves: hepatotoxicidad, síndrome de Stevens-Johnson
Gabapentina	En niños: inicio agudo de agresión, hiperactividad En adultos: euforia y desinhibición conductual, ganancia de peso
Lacosamida	Leves: diplopía, cefalea, mareo, náuseas Graves: posibles arritmias cardíacas (si hay predisposición)
Lamotrigina	Leves: efectos secundarios del SNC: cefalea, ataxia, mareo, temblor, pero por lo general menos que con otros anticomiales Graves: síndrome de Stevens-Johnson, pocas veces hepatotoxicidad
Levetiracetam	Efectos adversos del SNC: somnolencia, astenia, mareo, pero por lo general menos que con otros antiepilepticos En los niños: rabia, irritabilidad, otros síntomas conductuales En adultos: estado de ánimo depresivo
Oxcarbazepina	Somnolencia, cefalea, mareo, náuseas, apatía, exantema, hipertrofia gingival, hiponatremia
Perampanel	Agresividad, ideación homicida, conductas/ideación suicida
Pregabalina	Leves: mareo, edema periférico, visión borrosa, ganancia de peso, trombocitopenia Graves: reacciones de hipersensibilidad,
Primidona	Leves: toxicidad del SNC (mareo, disartria, inestabilidad, somnolencia, depresión) Graves: hepatotoxicidad, síndrome de Stevens-Johnson
Rufinamida	Leves: somnolencia, vómitos Graves: contraindicada en el síndrome del intervalo QT corto familiar
Succinimidas	Leves: náuseas, molestias abdominales, anorexia, hipo Graves: síndrome de Stevens-Johnson, lupus inducido por fármacos
Tiagabina	Leves: mareo, somnolencia, astenia, cefalea y temblor, precipitación de crisis de ausencia o mioclónicas Graves: precipitación de estado epiléptico no convulsivo
Topiramato	Leves: disfunción cognitiva, pérdida de peso, hipohidrosis, fiebre Graves: precipitación de glaucoma, nefrolitiasis
Vigabatrina	Leves: hiperactividad Graves: déficits irreversibles del campo visual, retinopatía que requiere evaluaciones oftalmológicas frecuentes y seguimiento
Zonisamida	Fatiga, mareo, anorexia, enlentecimiento psicomotor, ataxia, pocas veces alucinaciones, hipohidrosis y fiebre, nefrolitiasis

*Prácticamente todos los fármacos anticomiales pueden causar toxicidad del SNC y potencialmente, exantemas y reacciones alérgicas graves. Por favor, revisese la lista completa de efectos secundarios en el prospecto aprobado por la FDA.
SNC, sistema nervioso central.

- hiperactivos con los fármacos GABAérgicos mencionados previamente. Esto suele influir en la elección de los medicamentos.
- ◆ **Coste y disponibilidad:** el coste de los fármacos antiepilepticos más nuevos a menudo impide su uso, sobre todo en los países en vías de desarrollo, donde el precio es un problema considerable. Además, muchos medicamentos no están disponibles en numerosos países, 1) porque son demasiado caros, 2) porque paradójicamente son demasiado baratos (menor margen de beneficio) o 3) debido a restricciones regulatorias. Los FAE tienen un rango terapéutico estrecho, por lo que cambiar de un fármaco de marca a las formulaciones genéricas o de un genérico a otro puede modificar los niveles, lo que podría dar lugar a la aparición de crisis epilépticas o de efectos secundarios.
 - ◆ **Facilidad de inicio** del FAE: los fármacos que se inician de forma muy gradual, como la lamotrigina y el topiramato, no deberían elegirse en situaciones en las que sea preciso alcanzar un nivel terapéutico rápidamente. En estas situaciones se debería optar por medicamentos que tienen preparaciones intravenosas o que se pueden iniciar y ajustar con más rapidez, como levetiracetam, fenitoína, zonisamida o valproato.
 - ◆ **Interacciones con otros fármacos** y presencia de medicación de base: un ejemplo es la posible interferencia de los fármacos inductores enzimáticos con muchos agentes quimioterápicos. En esos casos se utilizan medicamentos como la gabapentina o el levetiracetam. Además, el valproato inhibe el metabolismo y aumenta los niveles de lamotrigina, fenobarbital y felbamato. También desplaza a la difenilhidantoína unida a proteínas de sus sitios de unión proteica, lo que aumenta la fracción libre, y, por tanto, se debe monitorizar dicha fracción libre y no la concentración total cuando ambos medicamentos se utilizan juntos. Los inductores enzimáticos, como el fenobarbital, carbamazepina, difenilhidantoína y primidona, reducen los niveles de lamotrigina, valproato y, en menor medida, de topiramato, zonisamida y perampanel. Los fármacos que solo se excretan por el riñón, como el levetiracetam y la gabapentina, no presentan estas interacciones.
 - ◆ **Presencia de enfermedades concurrentes:** por ejemplo, la presencia de la migraña en un paciente con epilepsia puede hacer que se elija un fármaco que sea eficaz frente a ambas afecciones, como valproato, topiramato o zonisamida. En un paciente obeso debiera evitarse un medicamento como el valproato y en su lugar se podría emplear un fármaco anorexi-geno, como topiramato o zonisamida. En mujeres adolescentes en edad fértil suelen evitarse los FAE inductores enzimáticos, ya que pueden interferir con los anticonceptivos; otros FAE, en especial el valproato, pueden aumentar los riesgos de malformaciones fetales. El ácido valproico puede desenmascarar o exacerbar ciertos trastornos metabólicos, como la hiperglicinemia no cetósica, las mutaciones de la ADN polimerasa γ (*POLG*) con depleción del ADN mitocondrial (también denominado síndrome de Alpers-Huttenlocher), otras enfermedades mitocondriales (síndrome de Leigh; miopatía mitocondrial; encefalopatía, acidosis láctica y episodios de seudoictus [MELAS]; epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; síndrome de epilepsia mioclónica-miopatía-ataxia sensitiva) y encefalopatías hipermaniémicas. Las manifestaciones pueden incluir hepatotoxicidad o encefalopatía.
 - ◆ **Crisis coexistentes:** en un paciente con crisis de ausencia y tónico-clónicas podría utilizarse un fármaco que tenga un amplio espectro de efectos anticomiales, como la lamotrigina o el valproato, en lugar de los que tienen un espectro estrecho de eficacia, como la difenilhidantoína y la ethosuximida.
 - ◆ **Antecedentes de respuesta previa** a FAE específicos: por ejemplo, si un paciente o un familiar con el mismo problema había respondido previamente a la carbamazepina, esta podría ser una alternativa de elección.
 - ◆ **Mecanismo de acción de los fármacos:** en este momento, en la mayoría de pacientes, los conocimientos actuales sobre la fisiopatología de la epilepsia no permiten una elección específica de los FAE basándose en la fisiopatología supuesta de la epilepsia. Sin embargo, en general, se cree que es mejor evitar la combinación de medicamentos que tienen mecanismos de acción similares, como la difenilhidantoína y la carbamazepina (ambos actúan sobre los canales de sodio). Se ha descrito que varios medicamentos, como la lamotrigina y el valproato o el topiramato y la lamotrigina, tienen efectos sinérgicos, posiblemente porque sus mecanismos de acción son diferentes.
 - ◆ **Facilidad de uso:** los fármacos que se administran una o dos veces al día son más fáciles de usar que aquellos que se administran 3 o 4 veces al día. La disponibilidad de una preparación líquida pediátrica, sobre todo si tiene un sabor agradable, también es un factor destacado.
 - ◆ **Capacidad para monitorizar la medicación** y ajustar la dosis: algunos medicamentos son difíciles de ajustar y de monitorizar, pues requieren mediciones frecuentes de sus niveles sanguíneos. El prototipo
- de estos medicamentos es la difenilhidantoína, pero muchos de los medicamentos más antiguos, como valproato y fenobarbital, también requieren una monitorización de sus niveles sanguíneos para un ajuste de dosis óptimo. Sin embargo, el propio control puede representar un inconveniente práctico o para la satisfacción del paciente para los fármacos más antiguos en comparación con los nuevos FAE, que no suelen requerir esta monitorización, salvo para comprobar el cumplimiento.
- ◆ **Preferencias del paciente y los familiares:** cuando todos los demás elementos son iguales, la elección entre dos o más FAE alternativos aceptables también podría depender de las preferencias del paciente o la familia. Por ejemplo, algunos pacientes podrían querer evitar los efectos secundarios de hiperplasia gingival e hirsutismo, pero pueden tolerar la pérdida de peso, o viceversa.
 - ◆ **Genética** y pruebas genéticas: una predisposición genética al desarrollo de efectos secundarios inducidos por los FAE es otro factor que puede tenerse en cuenta. Por ejemplo, hay una fuerte asociación entre el alelo HLA-B*1502 del antígeno leucocitario humano y reacciones cutáneas graves inducidas por carbamazepina, oxcarbazepina, difenilhidantoína o lamotrigina en pacientes chinos de la etnia Han y, en menor medida, en poblaciones del Sudeste asiático; por tanto, estos FAE se deben evitar en personas con susceptibilidad genética después de realizar las pruebas para detectar el alelo. Las mutaciones del gen del canal de sodio *SCN1A* indicativas de un síndrome de Dravet también podrían motivar que se evitase la lamotrigina, la carbamazepina, la oxcarbazepina y la difenilhidantoína, usando en su lugar fármacos más apropiados como el valproato, el clobazam o el estiripentol.
 - ◆ **Perfiles teratogénicos:** basada en la evidencia disponible, levetiracetam y lamotrigina son fármacos de categoría C en la gestación y probablemente los FAE más seguros para usar durante el embarazo. El valproato es un fármaco de categoría X que se asocia a defectos del tubo neural, hipopatías y malformaciones cardiovasculares. *Por tanto, debería evitarse el uso de valproato durante el embarazo.* Topiramato, fenobarbital y fenitoína son fármacos de categoría D en los que se han descrito defectos congénitos al usarse en seres humanos. La decisión de cambiar a un FAE menos teratógeno en vez de continuar con el régimen actual debe realizarse caso por caso y tenerse en cuenta el riesgo de crisis durante el embarazo frente al riesgo de teratogenicidad.
 - ◆ **Etiología subyacente:** debe considerarse la causa de la epilepsia del paciente y puede conducir a elecciones de tratamiento más específicas, como el uso de terapia inmunomoduladora para una encefalopatía autoinmune o terapias personalizadas y precisas para canalopatías epilépticas específicas o para epilepsias que responden a vitaminas.

INICIO Y MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

En las situaciones no urgentes o cuando no es necesaria una dosis de carga, se comienza con la **dosis de mantenimiento** del anticomicial elegido (v. [tabla 611.9](#)). Con algunos fármacos (p. ej., oxcarbazepina, carbamazepina, topiramato y perampanel) se comienza incluso con dosis más pequeñas, que **se aumentan de forma gradual** hasta la dosis de mantenimiento para lograr la tolerancia a los efectos secundarios, como la sedación. Por ejemplo, la dosis inicial de oxcarbazepina suele ser de 8-10 mg/kg/día. Se pueden añadir incrementos de 5 mg/kg/día cada 3 días hasta lograr un nivel terapéutico y establecer una respuesta terapéutica o hasta que se producen efectos secundarios inaceptables. Con otros fármacos, como la zonisamida, fenobarbital, difenilhidantoína o valproato, suele tolerarse comenzar con la dosis de mantenimiento. Con algunos, como el levetiracetam y la gabapentina, pueden emplearse ambos planteamientos. Los pacientes deben ser asesorados acerca de los posibles efectos secundarios y estos deben ser monitorizados durante las visitas de seguimiento (v. [tabla 611.10](#)).

Ajuste de dosis

Los niveles de muchos FAE suelen tener que determinarse después de iniciar el tratamiento para verificar el cumplimiento y las concentraciones terapéuticas. La monitorización es más útil para los FAE más antiguos, como difenilhidantoína, carbamazepina, valproato, fenobarbital y ethosuximida. Después de iniciar la dosis de mantenimiento o después de cualquier cambio posológico, no se alcanza el estado estacionario hasta que han transcurrido 5 semividas, lo que, para la mayoría de los FAE, requiere 2-7 días (semivida: 6-24 horas). Para el fenobarbital se requieren 2-4 semanas (semivida media: 69 horas). Para la zonisamida es de 14 días en monoterapia y menos que durante la politerapia con inductores enzimáticos (semivida media: 63 horas en monoterapia y 27-38 horas durante el tratamiento combinado

con inductores enzimáticos). Si el nivel terapéutico se debe lograr más rápido, se puede utilizar una dosis de carga con algunos fármacos, por lo general con una dosis única que sea el doble de la dosis promedio de mantenimiento por cada semivida. Para el valproato es de 20 mg/kg; para la difenilhidantoína, de 20 mg/kg, y para el fenobarbital, de 10-20 mg/kg. En ocasiones se administra una dosis de carga menor de fenobarbital en niños mayores (5 mg/kg, que se puede repetir una o más veces en 24 horas) para evitar una sedación excesiva.

Al principio se debe utilizar solo un fármaco y hay que aumentar la dosis hasta lograr el control completo o hasta que los efectos secundarios impidan más incrementos. Entonces, y solo entonces, puede añadirse otro fármaco y reducir el fármaco inicial de forma gradual. El control con un medicamento (**monoterapia**) debería ser el objetivo, aunque algunos pacientes acaban por requerir múltiples fármacos. Cuando sea apropiado, también deben controlarse los niveles después de la adición (o suspensión) de un segundo medicamento debido a las posibles interacciones farmacológicas. Durante el seguimiento, la repetición del EEG cada pocos meses puede ser útil para evaluar los cambios en la predisposición a las crisis. Esto es especialmente cierto en situaciones en las que se contempla una reducción de la medicación en cualquier tipo de crisis comicial y durante el seguimiento para evaluar la respuesta de las crisis de ausencia, porque el EEG refleja la respuesta en estos pacientes.

Monitorización

Para los anticomiales más antiguos, antes de comenzar el tratamiento suelen realizarse pruebas basales de laboratorio, como hemograma completo, plaquetas, enzimas hepáticas y, posiblemente, pruebas de función renal y análisis de orina, que se repiten periódicamente. La monitorización de laboratorio es más relevante al principio, porque los efectos adversos idiosincrásicos, como la hepatitis alérgica y la agranulocitosis, aparecen con más frecuencia en los primeros 3-6 meses de tratamiento. Estas pruebas de laboratorio suelen comprobarse inicialmente una o dos veces durante el primer mes y luego, cada 3-4 meses. Han surgido serias preocupaciones sobre la utilidad real de la monitorización rutinaria (en ausencia de signos clínicos), ya que la aparición de efectos adversos graves es baja y los costes pueden ser altos. En este momento hay muchos partidarios de una vigilancia rutinaria más distanciada.

En alrededor del 10% de los pacientes puede producirse una leucopenia reversible relacionada con la dosis en pacientes que toman carbamazepina o difenilhidantoína. Este efecto adverso responde a la disminución de la dosis o la suspensión del medicamento y debe distinguirse de la anemia aplásica o agranulocitosis idiosincrásicas, que son mucho menos frecuentes. Una excepción que requiere una monitorización frecuente (incluso semanal) de la función hepática y de los recuentos sanguíneos durante todo el tratamiento es el felbamato, debido a la alta incidencia de toxicidad hepática y hematológica (1 de cada 500 niños menores de 2 años con trastornos neurológicos complejos que toman el fármaco). La hiperplasia gingival observada con la difenilhidantoína requiere una buena higiene oral (cepillado de los dientes, por lo menos, dos veces al día y enjuagarse la boca después de tomar la difenilhidantoína); en algunos casos puede ser lo bastante grave como para justificar su reducción quirúrgica y/o un cambio de medicamento. Puede aparecer un exantema alérgico con cualquier fármaco, pero es probable que sea más común con la lamotrigina, carbamazepina y difenilhidantoína.

Efectos secundarios

Durante el seguimiento se debe monitorizar al paciente para detectar los efectos secundarios. En ocasiones se desarrolla un síndrome similar al de Stevens-Johnson, probablemente con más frecuencia con la lamotrigina; también se ha visto que es especialmente común en los pacientes chinos que tienen el alelo HLA-B*1502 y que toman oxcarbazepina, carbamazepina y/o lamotrigina.

Otros efectos secundarios posibles son el raquitismo por difenilhidantoína, fenobarbital, primidona y carbamazepina (inductores enzimáticos que reducen el nivel de 25-hidroxi-vitamina D mediante la inducción de su metabolismo) e hiperamonemia por valproato. La monitorización esquelética está justificada en pacientes que reciben tratamiento crónico con FAE, porque suele asociarse con osteopenia independiente o secundaria a deficiencia de vitamina D (baja densidad ósea, raquitismo e hipocalcemia), sobre todo en pacientes que toman medicamentos inductores enzimáticos. Por tanto, se recomienda aconsejar al paciente sobre la exposición al sol y la ingesta de vitamina D, monitorizar sus niveles y, en la mayoría de los casos, se recomienda administrar suplementos de vitamina D. En la actualidad, no existe un consenso sobre la dosis que debe utilizarse para la suplementación o la profilaxis, pero las dosis iniciales de 2.000 UI/día con una monitorización de los niveles son razonables.

La lesión hepática irreversible y el fallecimiento son complicaciones especialmente temidas en los niños pequeños (<2 años) que toman valproato en combinación con otros anticomiales, en especial aquellos que pueden tener errores congénitos del metabolismo, como aminoacidopatías y enfermedad mitocondrial. Casi todos los FAE pueden producir somnolencia, ataxia, nistagmo y disartria cuando se alcanzan niveles tóxicos.

La Food and Drug Administration (FDA) ha determinado que el uso de FAE puede asociarse con un aumento del riesgo de ideación suicida y de suicidio, y ha recomendado el asesoramiento acerca de este efecto secundario antes de iniciar esta medicación. Como es obvio, esto es más aplicable a los adolescentes y los adultos.

Cuando se añade un nuevo FAE, las dosis utilizadas suelen verse afectadas por la medicación de base. Por ejemplo, si el paciente está tomando inductores enzimáticos, las dosis necesarias de valproato, lamotrigina, topiramato, zonisamida y perampanel suelen ser más altas, a veces 1,5-2 veces de las dosis de mantenimiento habituales. Por otro lado, si el paciente está tomando valproato (un FAE inhibidor enzimático), la dosis de fenobarbital o lamotrigina son de alrededor de la mitad de lo que suele necesitarse. Por tanto, suelen realizarse cambios de la posología de la medicación de base al comenzar o suspender el fármaco causante de la interacción. La variabilidad genética de las enzimas que metabolizan los FAE y, en presencia de genes inducibles de multirresistencia a fármacos (farmacogenómica), podrían explicar algunas de las variaciones interpersonales de la respuesta a ciertos FAE y la variabilidad en las dosis de fármaco necesarias para el control de las crisis. Sin embargo, el uso de estos nuevos conocimientos actualmente se limita, en gran medida, al ámbito de la investigación y aún no se ha aplicado en la práctica clínica habitual.

TRATAMIENTOS ADICIONALES

Los principios de la monoterapia indican que debe plantearse un segundo fármaco después del primero si se han alcanzado sus dosis máximas toleradas y aún no controla las crisis o si produce efectos adversos intolerables. En esos casos se inicia un segundo fármaco, mientras el primero se reduce y luego se suspende. A continuación, el segundo fármaco se aumenta hasta la dosis que controla la crisis o que produce efectos secundarios intolerables. Si el segundo fármaco fracasa, se plantea una monoterapia con un tercer fármaco y una **terapia dual (combinada)**.

Los pacientes con **epilepsia farmacorresistente** (denominada antes *intratable* o *refractaria*) (es decir, quienes no han respondido, al menos, a dos pruebas adecuadas de fármacos apropiados) requieren una reevaluación diagnóstica cuidadosa en busca de trastornos subyacentes degenerativos, metabólicos o inflamatorios (p. ej., enfermedad mitocondrial, encefalitis de Rasmussen; v. cap. 611.2) y que se les evalúe como posibles candidatos para la cirugía de la epilepsia. Los trastornos metabólicos tratables que pueden manifestarse como epilepsia farmacorresistente son, entre otros, la epilepsia dependiente de piridoxina y sensible a piridoxal, la deficiencia cerebral de folato, otras entidades que responden a vitaminas (como la enfermedad de los ganglios basales que responde a biotina/tiamina y la epilepsia que responde a riboflavina), trastornos de neurotransmisores, deficiencia de biotinidasa, deficiencia del transportador de glucosa 1 (responde a una dieta cetogena), defectos de la síntesis de serina, síndromes de deficiencia de creatina, fenilcetonuria no tratada, retraso del desarrollo, epilepsia y diabetes neonatal e hiperinsulinemia-hiperamoniemia. A menudo, los pacientes que no responden a los anticomiales son candidatos a recibir esteroides, IGIV o una dieta cetogena.

Los esteroides pueden ser un tratamiento de primera línea en ciertos casos (p. ej., el uso de ACTH en el síndrome de West) aunque también puede usarse en otros síndromes epilépticos farmacorresistentes, como el síndrome de Lennox-Gastaut, mioclónico-astático, punta y onda continua en el sueño de ondas lentas y de Landau-Kleffner. En estas situaciones, el tratamiento esteroideo se administra habitualmente como una infusión intravenosa mensual (pulso de esteroides) o como 2 mg/kg/día (o equivalente) de prednisona oral diaria. Esta dosis se mantiene durante 1-2 meses, después se retira durante un período de 1-3 meses. Habitualmente los pulsos de esteroides se toleran mejor comparados con una pauta diaria de esteroides, la cual puede producir más aumento de peso, hiperglucemia, hipertensión, inmunosupresión y otros efectos secundarios. Puesto que suelen producirse recidivas durante la disminución, así como en síndromes como el de Landau-Kleffner y el de punta y ondas continuas en el sueño lento, a menudo se requiere tratamiento durante más de 1 año.

Se ha descrito que la IGIV también tiene una eficacia similar en los pacientes sin inmunodeficiencia con síndromes de West, Lennox-Gastaut, Landau-Kleffner y de punta y onda continua en el sueño de ondas lentas, y también puede ser eficaz en las crisis parciales. Hay que comprobar los niveles de IgA antes de iniciar las infusiones (para evaluar el riesgo de reacciones alérgicas, ya que este es mayor en los pacientes con

deficiencia completa de IgA) y proteger al paciente frente a las reacciones alérgicas durante la infusión que pueden producirse incluso en ausencia de deficiencia de IgA. Se ha descrito que concentraciones bajas de IgA o de IgG₂, así como el sexo masculino posiblemente sean factores pronósticos de una respuesta favorable. El régimen habitual es de 2 g/kg repartidos en 2-4 días consecutivos, seguidos de 1g/kg una vez al mes durante 6 meses. Los mecanismos de acción de los esteroides y de la IGIV no se conocen, pero se suponen que son antiinflamatorios, porque se ha demostrado que las crisis incrementan las citocinas y que estas, a su vez, aumentan la excitabilidad neuronal por varios mecanismos, como la activación de receptores del glutamato. Los esteroides y la ACTH también podrían estimular los receptores cerebrales de neuroesteroídes que potencian la actividad del GABA y podrían reducir la hormona liberadora de ACTH, que tiene efectos epileptógenos conocidos.

Se cree que la dieta cetogénica es eficaz en la deficiencia de proteína transportadora de glucosa 1, la deficiencia de piruvato deshidrogenasas, la epilepsia mioclónica-astática, el complejo de esclerosis tuberosa, el síndrome de Rett, la EMGL (síndrome de Dravet) y los espasmos del lactante. También se ha sugerido una posible eficacia en ciertos trastornos mitocondriales, glucogenosis de tipo V, síndrome de Landau-Kleffner, la enfermedad con cuerpos de Lafora y la panencefalitis esclerosante subaguda. La dieta está totalmente contraindicada en la deficiencia de carnitina (primaria), la deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I o II, la deficiencia de carnitina translocasa, los defectos de β-oxidación, la deficiencia de acil deshidrogenasa (de cadena media, larga y corta), la deficiencia de 3-hidroxiacil-coenzima A de cadena larga y media, la deficiencia de piruvato carboxilasa y las porfirias. Por tanto, suele ser necesario un estudio metabólico adecuado, dependiendo del cuadro clínico, antes de comenzar la dieta (p. ej., perfil de acil carnitina, concentración de carnitina total y libre). La dieta se ha utilizado para las crisis refractarias de diferentes tipos (parcial o generalizada) y consta de un periodo inicial de ayuno seguido por una dieta con una proporción calórica 3:1 o 4:1 de grasa: no grasa, con lípidos basados en grasas animales, aceites vegetales

o triglicéridos de cadena media. Muchos pacientes no la toleran debido a diarrea, vómitos, hipoglucemia, deshidratación o sabor desagradable. Las dietas como la de bajo índice glucémico y la dieta Atkins modificada son más fáciles de aplicar, no requieren hospitalización y también pueden ser útiles para tratar la epilepsia.

El cannabidiol (CBD) es un extracto no psicoactivo de la planta de cannabis que ha ganado aceptación como posible terapia adyuvante (añadida) para epilepsias farmacorresistentes, como los síndromes de Dravet y de Lennox-Gastaut.

La **terapia de precisión**, aplicada a la epilepsia pediátrica, se define como una selección del tratamiento específica al paciente o, de forma más precisa, específica a la fisiología, determinada por la información disponible respecto a la fisiopatología subyacente basada en la causa primaria específica genética, metabólica y/u otra en ese paciente. El uso de las terapias de precisión ([tabla 611.11](#)) se ha expandido desde que se han identificado más mutaciones epileptógenas de genes como parte del cribado genético de rutina para las epilepsias farmacorresistentes. Esto ha permitido tratamientos dirigidos basados en la mutación específica del gen identificado (v. [tabla 611.11](#)). Algunos ejemplos incluyen el uso de quinidina para las mutaciones de KCNT1 con ganancia de función y la retigabina para las mutaciones de KCNQ2 con pérdida de función. Las mutaciones de KCNQ2 con ganancia de función no responden a la retigabina, un hecho que hace hincapié en la necesidad de un análisis cuidadoso del gen que explica el resultado funcional de cada mutación concreta del gen.

Las **epilepsias que responden a vitaminas** también merecen una atención especial porque, si se diagnostican precozmente y se les administra la terapia de precisión, el tratamiento puede tener un impacto significativo sobre el control de las crisis y la evolución del neurodesarrollo. Algunos ejemplos incluyen el uso de piridoxina para las epilepsias asociadas a deficiencia de antiquitina, biotina para la deficiencia de biotinidasa, folato para la deficiencia de folato cerebral y biotina/tiamina para la **enfermedad de los ganglios basales con respuesta a la biotina tiamina**, que puede coexistir con epilepsia y está producida por defectos en un transportador de tiamina cerebral.

Tabla 611.11 Terapia de precisión: consideraciones de tratamiento para las epilepsias genéticas y otros síndromes con prevalencia elevada de epilepsia

GEN MUTADO	TRASTORNO EPILÉPTICO	CONSIDERACIONES DE TRATAMIENTO
ALDH7A1	Epilepsia dependiente de piridoxina	Piridoxina
BTD	Deficiencia de biotinidasa-epilepsia asociada	Biotina
FOLR1	Deficiencia cerebral de folato	Ácido folínico
GRIN2A	Epilepsia relacionada con GRIN2A	Memantina y dextrometorfano para la mutación congananancia de función
KCNQ2	Crisis familiares neonatales o infantiles benignas; encefalopatía epiléptica relacionada con KCNQ2	Retigabina para mutaciones con pérdida de función*
KCNT1	Crisis focales migratorias de la infancia	Quinidina para las mutaciones con ganancia de función
PNPO	Epilepsia dependiente de piridoxal 5'-fósfato	Piridoxal 5'-fósfato
PRRT2	Epilepsia infantil familiar benigna; discinesias paroxísticas; migraña hemipléjica; ataxia episódica	Oxcarbazepina y carbamazepina
SCN1A	Síndrome de Dravet; GEFS + ; otras epilepsias relacionadas con SCN1A	Evitar el uso de bloqueantes de los canales de sodio (carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, lacosamida, fenitoína) y vigabatrina
SCN2A	Crisis neonatales o infantiles benignas, síndrome de Dravet; GEFS + ; espasmos infantiles; otras encefalopatías epilépticas infantiles precoces	Fenitoína y carbamazepina
SCN8A	Encefalopatías epilépticas infantiles tempranas; crisis infantiles benignas; trastornos del movimiento	Fenitoína a dosis altas
SLC2A1	Deficiencia del transportador de glucosa	Dieta cetogénica
SLC19A3	Enfermedad de ganglios basales que responde a biotina tiamina	Biotina y tiamina
TSC1; TSC2	Complejo esclerosis tuberosa	Vigabatrina para espasmos infantiles; posiblemente everolimus para crisis farmacorresistentes

*Retirada del mercado.

Modificada de Hani A, Mikati MA: Current and emerging therapies of severe epileptic encephalopathies, *Semin Pediatr Neurol* 23(2):180-186, 2016; Mudigoudar B, Weatherspoon S, Wheless JW: Emerging antiepileptic drugs for severe pediatric epilepsies, *Semin Pediatr Neurol* 23(2):167-179, 2016; Smith LA, Ullman JFP, Olson HE, et al: A model program for translational medicine in epilepsy genetics, *J Child Neurol* 32(4):429-436, 2017.

ENFOQUE DE LA CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

Si un paciente no ha obtenido respuesta con tres fármacos, la posibilidad de lograr que desaparezcan las crisis utilizando FAE suele ser menor del 10%. Por tanto, es necesario realizar una evaluación apropiada con vistas a la cirugía en cuanto los pacientes no responden a dos o tres FAE, por lo general en los 2 primeros años tras la aparición de la epilepsia y a menudo incluso en menos de 2 años. La realización de la cirugía de la epilepsia en los niños en una etapa más precoz (p. ej., antes de los 5 años) permite una transferencia de la función en el cerebro en desarrollo. Para considerar que un niño es candidato a cirugía de la epilepsia, se requiere demostrar la resistencia a los FAE utilizados en dosis máximas tolerables y no tóxicas, la ausencia de consecuencias adversas inaceptables previsibles de la cirugía y una **zona epileptógena** bien definida (área que debe ser reseada para lograr la desaparición de las crisis). La zona epileptógena se identifica mediante el análisis cuidadoso por parte de un equipo experto de especialistas en epilepsia en un centro de epilepsia de los siguientes parámetros: semiología de las crisis, EEG intercrítico, monitorización mediante vídeo-EEG a largo plazo, perfil neuropsicológico y RM. Otras técnicas, como el EEG invasivo (electrodos profundos, subdurales), la tomografía por emisión de fotón único, la magnetoencefalografía y la tomografía por emisión de positrones, también suelen ser necesarias cuando la zona epileptógena es difícil de localizar o cuando está cerca de corteza elocuente. El **estereó-EEG** es un método más novedoso de monitorización EEG invasiva que se utiliza para localizar áreas epilépticas de la corteza. Implica el implante estereotáctico de electrodos profundos a través de trépanos craneales múltiples utilizando implantes asistidos por robot y localización 3-D basada en ordenador, lo que permite el implante de bastantes más electrodos profundos de lo que antes era posible. Para evitar la resección de la corteza elocuente pueden emplearse varios procedimientos, incluida la **prueba de Wada**. En ella se utiliza la infusión intracarotidea de amobarbital para anestesiar un hemisferio con el fin de lateralizar la memoria y el habla, que se evalúan durante esta anestesia unilateral. Otras pruebas para localizar la función son la **RM funcional**, la magnetoencefalografía y la estimulación cortical con electrodos subdurales y profundos. Hay que tener en cuenta un retraso del desarrollo o enfermedades psiquiátricas al evaluar el impacto potencial de la cirugía en el paciente. La evaluación preoperatoria mínima habitual consiste en la monitorización vídeo-EEG, pruebas de imagen y la evaluación neuropsicológica específica para la edad.

La cirugía de la epilepsia a menudo se utiliza para tratar la epilepsia farmacorresistente debida a diversas etiologías, como displasia cortical, esclerosis tuberosa, polimicrogiria, hamartoma hipotalámico, síndrome de Landau-Kleffner y los síndromes hemisféricos, como el síndrome de Sturge-Weber, hemimegalencefalitis y encefalitis de Rasmussen. Los pacientes con epilepsia farmacorresistente debida a problemas metabólicos o degenerativos no son candidatos para la cirugía ablativa de la epilepsia. La **resección focal** de la zona epileptógena es el procedimiento más común. La **hemisferectomía** se utiliza para lesiones hemisféricas difusas en casos como la encefalitis de Rasmussen; la **sección subpial múltiple**, una técnica quirúrgica en la que las conexiones horizontales del foco epiléptico se seccionan parcialmente sin resecarlo se utiliza a veces para los focos no resecables localizados en la corteza elocuente, como en el síndrome de Landau-Kleffner. En el síndrome de Lennox-Gastaut se utiliza como un procedimiento paliativo la **sección del cuerpo calloso** para las crisis de caída súbita. La **estimulación del nervio vago** se emplea a menudo para las epilepsias farmacorresistentes de diversos tipos y para las crisis de origen anatómico focal difuso o multifocal que no se prestan a la cirugía ablativa. Esta técnica se considera paliativa más que curativa porque a menudo consigue una reducción más que una desaparición de las crisis. Este dispositivo produce una disminución de crisis mediante la estimulación produciendo corrientes de amplitud baja, generalmente una cada 5 minutos. Además, los cuidadores pueden activar el dispositivo deslizando un imán sobre este en el momento de la crisis, lo cual puede reducir la duración de esta. Los estimuladores del nervio vago más reciente integran una monitorización de la frecuencia cardíaca que detecta patrones de taquicardia que se asocian de forma característica con las crisis y entonces activa el estimulador durante estos momentos. La **neuroestimulación de respuesta** es una técnica que ha sido utilizada en adultos con epilepsia; requiere el implante de electrodos subdurales o profundos para monitorizar directamente la actividad epiléptica a largo plazo con el fin de detectar y abortar las crisis. Una vez que se detecta una crisis, se administra una estimulación eléctrica a ese área cerebral para detener las crisis. La radiocirugía estereotáctica mediante gamma knife es una técnica quirúrgica menos invasiva que usa un haz de radiación gamma para extirpar áreas epileptógenas en la corteza; se ha utilizado para tratar

esclerosis temporal mesial y hamartomas hipotalámicos y en callosotomías. Otras técnicas mínimamente invasivas incluyen la terapia térmica intersticial con láser (TTIL) para extirpar áreas epileptógenas relativamente pequeñas ($<3 \times 3$ cm) y la callosotomía con láser CO₂. La resección focal y la hemisferectomía logran un alto porcentaje (50-80%) de eliminación de las crisis. La sección del cuerpo calloso y la estimulación del nervio vago proporcionan tasas más bajas de eliminación de crisis (5-10% para la estimulación del nervio vago y más bajas para la callosotomía); sin embargo, estos procedimientos logran reducciones significativas de la frecuencia y gravedad de las crisis, disminuyen las necesidades de medicación y ofrecen mejoras significativas de la calidad de vida en alrededor de la mitad o más de los pacientes considerados candidatos.

INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO

La interrupción de los FAE se suele indicar cuando los niños no presentan crisis durante, al menos, 2 años. En los síndromes más graves, como la epilepsia del lóbulo temporal secundaria a esclerosis mesial temporal, síndrome de Lennox-Gastaut o epilepsia mioclónica grave, a menudo se requiere un periodo prolongado de ausencia de crisis mientras se recibe tratamiento antes de retirar los FAE, en el caso de que llegue a intentarse dicha suspensión. En los síndromes epilépticos autolimitados (benignos), la duración del tratamiento a menudo puede ser de tan solo 6 meses.

Hay muchos factores que deben considerarse antes de suspender la medicación, como la probabilidad de permanecer sin crisis después de la retirada del fármaco basándose en el tipo de síndrome epiléptico y en la etiología, el riesgo de lesiones en caso de recidiva de las crisis (p. ej., si el paciente conduce) y los efectos adversos del tratamiento de los FAE. La mayoría de los niños que no han tenido una crisis durante, al menos, 2 años y que tienen un EEG normal cuando se inicia la retirada del fármaco se mantienen sin crisis después de suspender la medicación y la mayoría de las recidivas suceden en los primeros 6 meses.

Algunos factores de riesgo pueden ayudar a los clínicos a predecir el pronóstico tras la retirada de los FAE. El factor de riesgo principal para la recidiva de las crisis es la existencia de anomalías del EEG antes de interrumpir la medicación. Los niños que tienen epilepsia estructural (sintomática) remota son menos propensos a que se puedan interrumpir los anticonvulsivos que aquellos con epilepsia genética benigna (idiopática). En los pacientes con ausencias o en aquellos tratados con valproato para la epilepsia generalizada primaria, el riesgo de recidiva aún podría ser elevado a pesar de un EEG normal, porque el valproato (y aunque menos también, otros FAE para epilepsia generalizada primaria) puede normalizar los EEG que presentan anomalías generalizadas de tipo punta y onda. Por tanto, en estos pacientes repetir el EEG durante la reducción del fármaco puede ayudar a identificar la recidiva de las anomalías del EEG y el riesgo comicial asociado antes de que reaparezcan las crisis clínicas. Una edad más avanzada de aparición de la epilepsia, la mayor duración de esta, la presencia de múltiples tipos de crisis y la necesidad de utilizar más de un FAE son todos factores que se asocian con mayor riesgo de recidiva de las crisis después de retirar el FAE.

El tratamiento con un FAE debe interrumpirse de forma gradual, a menudo durante un periodo de 3-6 meses. La interrupción brusca puede provocar crisis por abstinencia o un estado epiléptico. Las crisis por abstinencia son especialmente frecuentes con el fenobarbital y las benzodiazepinas; por tanto, se debe prestar especial atención a una pauta prolongada de reducción durante la retirada de estos FAE. Las crisis que ocurren más de 2-3 meses después de haber interrumpido por completo los FAE indican una recidiva y suele requerirse la reanudación del tratamiento. Las crisis que se producen antes, durante o poco tiempo después de la retirada de medicación, pueden ser crisis por abstinencia o alternativamente pueden indicar una recidiva.

La decisión de intentar retirar los anticonvulsivos debe evaluarse mutuamente entre el médico, los progenitores y el niño (dependiendo de la edad de este). Los factores de riesgo deben ser identificados y se han de tomar medidas de precaución. El paciente y su familia deben recibir un asesoramiento completo sobre lo que es previsible, las precauciones que se deben tomar (p. ej., dejar de conducir durante un tiempo) y qué hacer en caso de recidiva. Suele ser necesario proporcionar una prescripción de diazepam rectal o de midazolam intransal para que se administre durante las crisis que pueden ocurrir durante y después de la reducción de los anticonvulsivos (v. tabla 611.16 para la posología).

MUERTE SÚBITA INESPERADA EN LA EPILEPSIA (MSIE)

La MSIE es la causa más frecuente de mortalidad relacionada con la epilepsia y es responsable del 17% de las muertes en pacientes con epilepsia. Los factores de riesgo incluyen politerapia con más de tres FAE, sexo masculino, edad

Tabla 611.12

Medidas en la práctica clínica para evitar el riesgo de MSIE

Asesoramiento: es obligatorio explicar MSIE y factores de riesgo, incluso si el asunto es incómodo. Hacer hincapié en los factores de riesgo modificables, como cumplimiento de la toma de medicación

Reducción de las crisis tónico-clónicas: tratamiento óptimo, buen cumplimiento de la medicación, consejos del estilo de vida (p. ej., ingesta de alcohol, privación de sueño)

Cambios terapéuticos: cambio de forma gradual escalonada; al cambiar los fármacos, introducir el nuevo antes de suspender el antiguo; los pacientes deberían poder consultar de inmediato si empeoran las crisis comitiales durante los períodos de cambio

Supervisión por la noche en los pacientes de alto riesgo: vigilancia, uso de alarmas (sopesando los beneficios de la vida independiente y los inconvenientes de la monitorización intrusiva)

Elección de los fármacos: precaución con los FAE con posibles efectos adversos cardiorrespiratorios

Actuación ante los signos de alerta de crisis: crisis tónico-clónicas prolongadas, que se asocian con cianosis marcada, bradicardia intensa o apnea y supresión del EEG poscrítico; crisis parciales complejas con atonía marcada (caída súbita) en pacientes con alteraciones cardíacas o respiratorias preexistentes

Supervisión después de una crisis tónico-clónica: vigilancia continua hasta la recuperación completa de la conciencia; llamar a los servicios de urgencia en las crisis de alto riesgo

EEG, electroencefalograma; MSIE, muerte súbita inesperada en epilepsia.

De Shorvan S, Tomson T: Sudden unexpected death in epilepsy, *Lancet* 378:2028-2036, 2011.

temprana al inicio de la epilepsia, retraso del desarrollo, mal cumplimiento de los FAE, crisis nocturnas, crisis convulsivas mal controladas (sobre todo si >3 años) y padecer epilepsia durante >30 años en adultos. Los pacientes suelen encontrarse muertos en la cama en posición de decúbito prono con signos sugestivos de una crisis epiléptica reciente. Los mecanismos que se han sugerido como causantes de MSIE han sido respiratorios, cardiogénicos y mixtos respiratorios/cardiorespiratorios. Los modelos respiratorios incluyen hipovenitilación central inducida por las crisis, edema pulmonar neurogénico y trastornos en el sistema serotonérígico del tronco encefálico que conducen a una parada respiratoria. Los modelos cardiorespiratorios incluyen arritmias cardíacas inducidas por crisis, así como **canalopatías cardiocerebrales** en las que los canales iónicos expresados tanto en el cerebro como en el corazón producen disfunción cardíaca simultánea con las crisis. *SCN1A*, *SNC8A*, *ATP1A3* y *KCNQ1* son ejemplos de genes que codifican canales iónicos cardiocerebrales que se sabe que producen epilepsia y que también se han asociado a MSIE. Los modelos mixtos respiratorio/cardiorespiratorio incluyen disautonomía inducida para las crisis, niveles elevados de adenosina durante las crisis que producen un colapso cardiorespiratorio y depresión propagada en el tronco encefálico que produce disautonomía. Se necesitan más datos para determinar si las almohadas de seguridad, los dispositivos de detección de crisis o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden ser beneficiosos para prevenir una MSIE. Actualmente se recomienda aconsejar a los pacientes y familias sobre el SMIE, incluso si el tema no es cómodo para tratarlo. Además de aportarles información importante, este asesoramiento puede motivar a las familias a abordar factores de riesgo modificables, como el cumplimiento con los FAE. La tabla 611.12 enumera otras posibles medidas preventivas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

611.7 Crisis neonatales

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

Las crisis epilépticas son, posiblemente, el indicador principal y más común de disfunción neurológica significativa en el período neonatal. La incidencia de crisis es mayor durante este período que en cualquier otro momento de la vida: 57,5/1.000 lactantes con un peso al nacer <1.500 g y 2,8/1.000 lactantes con un peso de 2.500-3.999 g tienen crisis epilépticas.

FISIOPATOLOGÍA

El cerebro inmaduro tiene muchas diferencias respecto a su homólogo maduro que lo convierten en más excitante y más propenso a desarrollar crisis. Basándose, sobre todo, en estudios con animales, se trata del retraso de la maduración de la Na^+ -K⁺-ATPasa y del aumento de la densidad de receptores de NMDA y AMPA. Además, los tipos específicos de estos receptores que se incrementan son los permeables al calcio (receptores GLUR2 AMPA). Esto contribuye al aumento de la excitabilidad y a las consecuencias a largo plazo asociadas con las crisis, sobre todo las derivadas de la hipoxia perinatal. Por tanto, los fármacos que bloquean los receptores del AMPA, como el topiramato, pueden ser útiles en este contexto clínico.

Otra diferencia es el retraso del desarrollo de la transmisión GABAérgica inhibitoria. De hecho, el GABA en el cerebro inmaduro tiene una función excitatoria porque el gradiente de cloruro se invierte respecto al cerebro maduro, de modo que existen mayores concentraciones de cloruro a nivel intracelular que extracelular. Por tanto, la apertura de los canales de cloruro en el cerebro inmaduro produce la despolarización de la célula y no su hiperpolarización. Este fenómeno parece ser más prominente en los recién nacidos varones, lo que tal vez explique su mayor predisposición a las crisis. Sin embargo, este fenómeno es más aplicable a los animales recién nacidos que a los seres humanos neonatos porque la regla es que los fármacos GABAérgicos son inhibitorios en neonatos humanos, incluidos los prematuros.

TIPOS DE CRISIS NEONATALES

Hay cinco tipos principales de crisis neonatales: sutiles, clónicas, tónicas, espasmos y mioclónicas. Las crisis de espasmos, clónicas focales, tónicas focales y las mioclónicas generalizadas se suelen asociar a descargas electroencefalográficas (crisis epilépticas), mientras que los automatismos motores y crisis sutiles, tónicas generalizadas y otros episodios mioclónicos multifocales no suelen asociarse con descargas, por lo que se cree que suelen representar fenómenos de liberación secundarios a la lesión cerebral en lugar de verdaderas crisis epilépticas (tabla 611.13). Determinar clínicamente si estas manifestaciones son crisis epilépticas o fenómenos de liberación suele ser difícil, pero la precipitación de estas manifestaciones por la estimulación y su interrupción mediante sujeción o manipulación sugeriría que no son crisis epilépticas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las crisis epilépticas también pueden inducirse por estimulación. Por tanto, en muchos casos, específicamente en recién nacidos enfermos con antecedentes de lesiones neurológicas, es necesaria la monitorización continua del EEG a la cabecera del paciente para hacer esta distinción.

Crisis sutiles

Las crisis sutiles pueden ser desviaciones transitorias de los ojos, nistagmo, parpadeo, hociqueo, movimientos anómalos de las extremidades (remo, natación, pedaleo y dar pasos), fluctuaciones del ritmo cardíaco, episodios de hipertensión y apnea. Las crisis sutiles son más frecuentes en prematuros que en recién nacidos a término.

Crisis clónicas

Las crisis clónicas pueden ser focales o multifocales. Las crisis clónicas multifocales implican a varias partes del cuerpo y son migratorias. La migración sigue una tendencia no jacksoniana; por ejemplo, las sacudidas del brazo izquierdo pueden asociarse a sacudidas de la pierna derecha. Las crisis clónicas generalizadas, que son bilaterales, simétricas y sincrónicas, son poco frecuentes en el período neonatal, supuestamente por la disminución de la conectividad asociada con la mielinización incompleta a esta edad.

Crisis tónicas

Las crisis tónicas pueden ser focales o generalizadas (estas son más comunes). Las crisis tónicas focales consisten en una postura persistente de una extremidad o la posición del tronco o el cuello de manera asimétrica, a menudo con desviación horizontal persistente del ojo. Las crisis tónicas generalizadas son la extensión bilateral tónica de las extremidades o la flexión tónica de las extremidades superiores, a menudo asociada con la extensión tónica de las extremidades inferiores y del tronco.

Espasmos

Los espasmos son sacudidas generalizadas súbitas de 1-2 segundos de duración que se distinguen de las crisis tónicas generalizadas por su duración más corta y porque los espasmos suelen asociarse con una única descarga generalizada muy breve.

Tabla 611.13 Características clínicas, clasificación y fisiopatología supuesta de las crisis neonatales

CLASIFICACIÓN	CARACTERÍSTICAS
Clónicas focales	Contracciones rítmicas repetitivas de grupos musculares de las extremidades, la cara o el tronco Pueden ser unifocales o multifocales Pueden ocurrir de forma sincrónica o asincrónica en grupos musculares en un lado del cuerpo Pueden producirse simultáneamente, pero de forma asíncrona en ambos lados No se pueden suprimir por la sujeción Fisiopatología: epiléptica
Tónicas focales	Postura sostenida de miembros individuales Postura asimétrica sostenida del tronco Desviación ocular sostenida No pueden provocarse por la estimulación ni suprimirse por la sujeción Fisiopatología: epiléptica
Tónicas generalizadas	Postura simétrica sostenida de las extremidades, el tronco y el cuello Pueden ser flexoras, extensoras o mixtas extensoras/flexoras Pueden provocarse o intensificarse por la estimulación Pueden suprimirse por la sujeción o el reposicionamiento Fisiopatología supuesta: no epiléptica
Mioclónicas	Contracciones aleatorias, individuales y rápidas de grupos musculares de las extremidades, la cara o el tronco Por lo general, no repetitivas o pueden reaparecer a un ritmo lento Pueden ser generalizadas, focales o fragmentarias Pueden provocarse por la estimulación Fisiopatología supuesta: puede ser epiléptica o no epiléptica
Espasmos	Pueden ser flexoras, extensoras o mixtas extensoras/flexoras Pueden ocurrir en grupos No pueden provocarse por la estimulación ni suprimirse por la sujeción Fisiopatología: epiléptica
Automatismos motores	
Signos oculares	Movimientos oculares erráticos (<i>roving</i>) y aleatorios o nistagmo (distintos de la desviación ocular tónica) Pueden provocarse o intensificarse por la estimulación táctil Fisiopatología supuesta: no epiléptica
Movimientos oro-buco-linguales	Succión, masticación, protrusión lingual Pueden provocarse o intensificarse por la estimulación Fisiopatología supuesta: no epiléptica
Movimientos de progresión	Movimientos de remo o de natación Movimientos de pedaleo o de bicicleta de las piernas Pueden provocarse o intensificarse por la estimulación Pueden suprimirse por la sujeción o el reposicionamiento Fisiopatología supuesta: no epiléptica
Movimientos complejos sin finalidad	Excitación repentina con aumento transitorio de la actividad aleatoria de las extremidades Pueden provocarse o intensificarse por la estimulación Fisiopatología supuesta: no epiléptica

De Mizrahi EM, Kellaway P: *Diagnosis and management of neonatal seizures*. Philadelphia, 1998, Lippincott-Raven, Table 4, p 21.

Crisis mioclónicas

Las crisis mioclónicas se dividen en los tipos focal, multifocal y generalizada. Las crisis mioclónicas se pueden distinguir de las crisis clónicas por la rapidez de las sacudidas (<50 ms) y por su falta de ritmicidad. Las crisis mioclónicas focales se caracterizan porque afectan de forma característica a los músculos flexores de las extremidades superiores y en ocasiones se asocian con actividad comicial en el EEG. Los movimientos mioclónicos multifocales consisten en contracciones asincrónicas de varias partes del cuerpo y no se suelen asociar con descargas comiciales en el EEG. Las crisis mioclónicas generalizadas consisten en sacudidas bilaterales asociadas con la flexión de las extremidades inferiores y, en ocasiones, de las superiores. Este último tipo de sacudidas mioclónicas se correlaciona con más frecuencia con anomalías del EEG que los otros tipos.

Crisis frente a temblores neonatales (*jitteriness*)

Los temblores neonatales se pueden definir como actividades motoras rápidas, como una oscilación rítmica o sacudidas que pueden interrumpirse por la flexión o la sujeción de la extremidad. Las crisis, por otro lado, no suelen interrumpirse mediante la supresión táctil o motora. Los temblores, a diferencia de la mayoría de las crisis, se suelen inducir por un estímulo.

También, a diferencia de los temblores, las crisis suelen asociar una desviación ocular y alteraciones neurovegetativas.

ETIOLOGÍA

Las causas de crisis neonatales se muestran en la [tabla 611.14](#).

Encefalopatía hipóxica-isquémica

Esta es la causa más común de crisis neonatales y supone el 50-60% de los pacientes. Las crisis secundarias a esta encefalopatía aparecen en las primeras 12 horas de vida.

Accidentes vasculares

En este grupo hay que citar las hemorragias intracraneales y los ictus isquémicos. Son responsables del 10-20% de los pacientes. Se pueden distinguir tres tipos de hemorragias: hemorragia subaracnoidea primaria, hemorragia de la matriz germinal-intraventricular y hemorragia subdural. Los pacientes con ictus arterial o trombosis de senos venosos pueden presentar crisis comiciales que se pueden diagnosticar mediante pruebas de neuroimagen. La trombosis de los senos venosos podría pasarse por alto a menos que se soliciten estudios venosos mediante TC o RM.

Tabla 611.14

Causas de crisis neonatales según la edad frecuente de presentación

1-4 DÍAS DE EDAD

- Encefalopatía hipóxico-isquémica
- Abstinencia de fármacos, consumo materno de narcóticos o barbitúricos
- Toxicidad farmacológica: lidocaína, penicilina
- Hemorragia intraventricular
- Trastornos metabólicos agudos
 - Hipocalcemia
 - Sepsis
 - Hipertiroidismo o hipoparatiroidismo materno
 - Hipoglucemia
 - Agresiones perinatales, prematuridad, niño pequeño para la edad gestacional
 - Diabetes materna
 - Hipoglucemia hiperinsulinémica
 - Hipomagnesemia
 - Hiponatremia o hipernatremia
 - Secreción inadecuada de hormona antidiurética o de causa yatrógena
- Errores congénitos del metabolismo
 - Galactosemia
 - Hiperglicinemia
 - Trastornos del ciclo de la urea
- Dependencia de piridoxina y de piridoxal-5-fosfato (debe considerarse a cualquier edad)

4-14 DÍAS DE EDAD

- Infección
 - Meningitis (bacteriana)
 - Encefalitis (enterovírica, herpes simple)
- Trastornos metabólicos
 - Hipocalcemia relacionada con la dieta, fórmula de lactancia artificial
 - Hipoglucemia, persistente
 - Trastornos hereditarios del metabolismo
 - Galactosemia
 - Fructosemia
 - Sensibilidad a la leucina
 - Hipoglucemia hiperinsulinémica, hiperinsulinismo, síndrome de hiporamoniemia
 - Hipoplasia hipofisaria anterior, tumor de las células de los islotes pancreáticos
 - Síndrome de Beckwith
- Abstinencia de fármacos, consumo materno de narcóticos o barbitúricos
- Convulsiones neonatales benignas, familiares y no familiares
- Querníctero, hiperbilirrubinemia
- Retraso del desarrollo, epilepsia, síndrome de diabetes neonatal

2-8 SEMANAS DE EDAD

- Infección
 - Encefalitis por herpes simple o enterovírica
 - Meningitis bacteriana
- Traumatismos craneales
 - Hematoma subdural
 - Maltrato infantil
- Trastornos hereditarios del metabolismo
 - Aminoacidurias
 - Defectos del ciclo de la urea
 - Acidurias orgánicas
 - Adrenoleucodistrofia neonatal
- Malformaciones del desarrollo cortical
 - Lisencefalia
 - Displasia cortical focal
- Esclerosis tuberosa
- Síndrome de Sturge-Weber

Infecciones intracraneales

Las infecciones bacterianas y no bacterianas representan el 5-10% de los casos de crisis neonatales y engloban la meningitis bacteriana, y las infecciones TORCH (*toxoplasmosis, otras infecciones, rubéola, citomegalovirus, virus herpes simple*) y, sobre todo, la encefalitis por herpes simple.

Malformaciones cerebrales

Las malformaciones cerebrales causan el 5-10% de los casos de crisis neonatales. Un ejemplo es el **síndrome de Aicardi**, que afecta solo a las niñas y consiste en lagunas retinianas, agenesia del cuerpo calloso y crisis epilépticas graves, incluidos espasmos del lactante posteriores con hipsarritmia, que a veces es unilateral al principio en el EEG.

Trastornos metabólicos

Las alteraciones metabólicas pueden consistir en alteraciones de la glucosa, calcio, magnesio, otros electrolitos, aminoácidos o ácidos orgánicos, así como la dependencia de piridoxina (tabla 611.15).

La **hipoglucemia** puede causar trastornos neurológicos y es muy común en los recién nacidos de bajo peso y en aquellos cuyas madres son diabéticas o prediabéticas. La duración de la hipoglucemia es crítica a la hora de determinar la incidencia de los síntomas neurológicos.

La **hipocalcemia** se produce en dos picos. El primero se corresponde con los lactantes de bajo peso al nacer y es evidente en los primeros 2-3 días de vida. El segundo se produce más tarde en la vida neonatal e implica a menudo a bebés grandes nacidos a término que toman una leche con una proporción desfavorable de fósforo y calcio respecto al magnesio. La **hipomagnesemia** suele asociarse con hipocalcemia. La **hiponatremia** puede causar crisis epilépticas y con frecuencia es secundaria a la secreción inadecuada de hormona antidiurética o a una intoxicación acuosa.

Las crisis por **intoxicación con anestésicos locales** pueden deberse a la intoxicación neonatal con anestésicos locales administrados accidentalmente en el cuero cabelludo del bebé.

Las crisis neonatales también pueden deberse a alteraciones del metabolismo de **aminoácidos o ácidos orgánicos**, que suelen asociarse con acidosis y/o hiporamoniemia. Sin embargo, incluso en ausencia de estos hallazgos, si no hay una causa evidente de las crisis, hay que realizar un estudio metabólico completo para descartar las causas metabólicas (v. cap. 611.2), incluido el análisis sérico de aminoácidos, perfil de acil carnitina, lactato, piruvato, amoniaco, ácidos grasos de cadena muy larga (para la adrenoleucodistrofia neonatal y el síndrome de Zellweger), análisis de orina para detectar ácidos orgánicos, ácido α -aminoacético semialdehído y sulfocisteína, así como análisis del LCR para la glucosa, proteínas, células, aminoácidos, lactato, piruvato, ácido α -aminoacético semialdehído, piridoxal fosfato, 5-MTHF (5-metiltetrahidrofolato), succiniladenosina y metabolitos de los neurotransmisores en el LCR. Esto se debe al hecho de que muchos errores congénitos del metabolismo, como la hiperglicinemia no cetósica, pueden manifestarse con crisis comiciales neonatales (que a menudo se confunden al principio con hipo, que también tienen estos pacientes) y solo pueden detectarse mediante la realización de estas pruebas. El diagnóstico definitivo de **hiperglicinemia no cetósica**, por ejemplo, requiere la determinación de la proporción de glicina entre el LCR y el plasma.

Los trastornos con **dependencia de piridoxina y piridoxal** pueden causar crisis comiciales graves. Estas crisis, que suelen ser clónicas multifocales, a menudo comienzan durante las primeras horas de vida. Suelen asociarse a deterioro cognitivo si el tratamiento se retrasa (v. cap. 611.4).

Abstinencia de fármacos

En casos infrecuentes, las crisis pueden deberse a la adicción pasiva del recién nacido y la abstinencia posterior del fármaco tras el nacimiento. Entre los fármacos responsables hay que citar los analgésicos narcóticos, sedantes-hipnóticos y otros. Las crisis asociadas aparecen durante los primeros 3 días de vida.

Síndromes epilépticos neonatales

Entre los síndromes epilépticos se engloban las **convulsiones neonatales benignas (crisis del 5.º día)**, que suelen ser crisis apneicas y motoras focales que se inicien en torno al 5.º día de vida. El EEG intercrítico muestra un patrón característico denominado *theta puntiagudo alternante* (actividad de puntas a 4-7 Hz) y el EEG durante las crisis muestra crisis electroencefalográficas multifocales. Los pacientes responden bien a los fármacos y tienen un buen pronóstico. Las **crisis neonatales familiares benignas** autosómicas dominantes se inicien a los 2-4 días de vida y suelen remitir a las 2-15 semanas de edad. Consisten en desviación ocular, postura tónica, sacudidas clónicas y, en ocasiones, automatismos motores. El EEG intercrítico es normal. Se deben a mutaciones en los genes KCNQ2 y KCNQ3. Alrededor del 16% de los pacientes desarrolla epilepsia con posterioridad. La **encefalopatía mioclónica precoz** y la **encefalopatía epiléptica precoz del lactante (síndrome de Ohtahara)** se describen en el capítulo 611.4.

Trastornos diversos

Entre los trastornos diversos hay que citar las mioclonías neonatales benignas del sueño y la hiperekplexia, que son afecciones no epilépticas (v. cap. 612).

Tabla 611.15 Resumen de los hallazgos diagnósticos en los errores congénitos del metabolismo que se presentan como crisis neonatales aisladas

TRASTORNO	HALLAZGOS EN RM Y ERM	HALLAZGOS EN LCR	OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Crisis dependientes de piridoxina	Normal o hipoplasia del cuerpo calloso y cerebelo	Niveles aumentados de α -AASA, ácido pipecólico y de marcadores neurotransmisores	α -AASA o ácido pipecólico urinario y sérico, examen del gen ALDH7A1
Crisis dependientes de piridoxal-fosfato	Atrofia generalizada	Puede ser normal o cambios inespecíficos	Examen del gen piridoxamina-5-fosfato oxidasa
Defectos de la biogénesis de serina	Inicialmente normal, progres a una hipomielinización profunda	Niveles bajos de serina; también puede haber niveles bajos de glicina o de 5-MTHF	Biopsia de piel para medir actividad de 3-fosglicerato deshidrogenasa
Deficiencia de GLUT-1	Normal o atrofia generalizada	Glucosa LCR <40 mg/dl o menos de la mitad de glucosa sérica	PET-FDG; captación de 3-OMG eritrocitaria; examen del gen SLC2A1
Hiperglicinemia no cetósica	Normal o agenesia o adelgazamiento del cuerpo calloso	Niveles elevados de glicina y aumento de la proporción glicina LCR/plasma	Actividad del complejo enzimático del aclaramiento de glicina hepático; examen del gen de la hiperglicinemia no cetósica
Deficiencia de sulfato oxidasa/cofactor de molibdeno	Los hallazgos en la RM pueden simular los del daño hipóxico-isquémico La ERM muestra niveles elevados de lactato, mioinositol y colina, con niveles disminuidos de NAA	Normal o cambios inespecíficos en el perfil de aminoácidos	Homocisteína y ácido úrico en plasma; sulfitos en orina, sulfocisteína y tiosulfatos; actividad enzimática de sulfato oxidasa en biopsia cutánea o hepática
Ceroidolipofuscinosis neuronal congénita	Hipoplasia cerebral generalizada	Normal	Examen del gen catepsina D
Deficiencia de ácido γ -aminobutírico transferasa	La RM muestra leucodistrofia y agenesia del cuerpo calloso; la ERM indica niveles elevados de ácido γ -aminobutírico en los ganglios basales	Niveles aumentados de homocarnosina	Actividad enzimática en linfocitos
Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa	Atrofia difusa	Niveles elevados de uracilo y timina	Examen del gen de la dihidropirimidina deshidrogenasa
Síndrome de deficiencia de creatina	La RM evidencia mielinización retrasada; la ERM muestra pico de creatina ausente	Normal	Creatina y guanidinoacetato en suero y orina; creatina urinaria; actividad enzimática en fibroblastos; examen genético específico

α -AASA, α -aminoacidíco semialdehido; 3-OMG, 3-O-metil-D-glucosa; 5-MTHF, 5-metiltetrahidrofolato; ERM, espectroscopia por resonancia magnética; LCR, líquido cefalorraquídeo; NAA, N-acetilaspartato; PET-FDG, tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa; RM, resonancia magnética.

Para una información actualizada de los mejores lugares para realizar los exámenes bioquímicos y genéticos, véase genereviews.org.

De Ficicioglu C, Bearden D: Isolated neonatal seizures: when to suspect inborn errors of metabolism, *Pediatric Neurol* 45:283-291, 2011, Table 2.

DIAGNÓSTICO

Algunos casos se pueden diagnosticar de forma correcta, simplemente realizando la anamnesis prenatal y posnatal, y una exploración física adecuada; sin embargo, las *Guías de la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica para la Monitorización EEG Neonatal recomiendan la monitorización EEG en los casos en que existe una sospecha clínica de crisis y/o cuando el lactante tenga una condición que le predisponga a las crisis*. La monitorización EEG puede mostrar actividad epileptiforme (p. ej., ondas agudas) en medio de las crisis (que sugiere un riesgo aumentado de crisis) y confirmar actividad electroencefalográfica epiléptica si se registra una crisis clínica. Además, a menudo es necesaria la monitorización EEG porque las crisis electroencefalográficas pueden ocurrir sin que se observen signos clínicos (**dissociación electroclínica**). Esto se atribuye a la inmadurez de las conexiones corticales, que motiva que en muchos casos las manifestaciones clínicas sean mínimas o nulas.

Por tanto, ahora la monitorización continua del EEG a la cabecera del paciente en la unidad de cuidados intensivos neonatales para los recién nacidos con riesgo de sufrir crisis neonatales y lesiones cerebrales forma parte de la práctica clínica de rutina. El EEG integrado de amplitud (EEGa) cada vez se emplea más como adyuvante a la monitorización EEG convencional y aporta representación gráfica en la cabecera del paciente de la actividad eléctrica cerebral del neonato, lo cual puede ayudar en la identificación más precoz de las crisis. El personal de enfermería entrenado apropiadamente puede identificar posible actividad epiléptica utilizando un EEG y luego contactar con el neurofisiólogo para confirmar la presencia o ausencia de

crisis. Ejemplos de situaciones en las que debería usarse una monitorización EEG continua incluyen casos de **daño hipóxico-isquémico** (sobre todo si un neonato sufre hipotermia terapéutica), infarto o hemorragia intracranal o infección del SNC; para el cribado de crisis en neonatos que reciben paralizantes; en neonatos con malformaciones cerebrales congénitas, y/o en neonatos en los que los eventos clínicos sospechados como crisis necesiten ser definidos.

Una exploración neurológica cuidadosa del lactante puede descubrir la causa del trastorno epiléptico. La exploración de la retina puede mostrar la presencia de coriorretinitis, lo que sugiere una infección congénita TORCH, en cuyo caso está indicado realizar análisis serológicos de la madre y el lactante. El **síndrome de Aicardi** se asocia con coloboma del iris y lagunas retinianas. La inspección de la piel puede mostrar lesiones hipopigmentadas características de la esclerosis tuberosa (que se observa mejor mediante exploración con luz ultravioleta) o las típicas lesiones vesiculares costrosas de incontinencia pigmentaria; ambos síndromes neurocutáneos suelen asociarse con crisis mioclónicas generalizadas que comienzan en una etapa precoz de la vida. Un olor corporal o de la orina inusual sugiere un error congénito del metabolismo.

Se debe extraer una muestra de sangre para analizar la glucosa, el calcio, el magnesio, los electrolitos y el nitrógeno ureico sanguíneo. Si puede haber hipoglucemias, está indicado analizar la glucemia capilar para iniciar el tratamiento de inmediato. La hipocalcemia puede aparecer de forma aislada o asociada con hipomagnesemia. Una disminución de la calcemia suele asociarse a un traumatismo obstétrico o a una agresión del SNC en el

periodo perinatal. Otras causas son la diabetes materna, prematuridad, síndrome de DiGeorge y una alimentación rica en fosfatos. La hipomagnesemia ($<1,5 \text{ mg/dl}$) se asocia a menudo con hipocalcemia y aparece, sobre todo, en los lactantes de madres malnutridas. En esta situación, las crisis son refractarias al tratamiento con calcio, pero responden al magnesio intramuscular (0,2 ml/kg de una solución de MgSO_4 al 50%). Las determinaciones séricas de electrolitos pueden mostrar un grado significativo de hiponatremia (sodio sérico $<115 \text{ mEq/l}$) o hipernatremia (sodio sérico $>160 \text{ mEq/l}$) como causa del trastorno epiléptico.

La **punción lumbar** puede estar indicada en casi todos los recién nacidos con crisis, a menos que la causa esté claramente relacionada o sea atribuible a un trastorno metabólico (como la hipoglucemía o hipocalcemia) o a una etiología estructural, como una lesión hipóxico-isquémica o una hemorragia intracraneal. Los hallazgos del LCR pueden apuntar a una meningitis bacteriana o una encefalitis aséptica. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado mejoran el pronóstico de estos niños. Un LCR hemático indica una punción traumática o una hemorragia subaracnoidea o intraventricular. La centrifugación inmediata de la muestra puede ayudar a diferenciar entre ambos trastornos. Un sobrenadante claro sugiere una punción traumática y un color xantocrómico sugiere una hemorragia subaracnoidea. Los lactantes sanos con ictericia leve pueden tener una discoloración amarillenta del LCR, por lo que la inspección del sobrenadante es menos fiable en el periodo neonatal.

Muchos **errores congénitos del metabolismo** causan crisis generalizadas en el periodo neonatal. Puesto que estas afecciones suelen heredarse de forma autosómica recesiva o ligada al cromosoma X de forma recesiva, es obligatorio recabar los antecedentes familiares de forma detallada para determinar si existe consanguinidad o si los hermanos o familiares cercanos tenían crisis o fallecieron a una edad temprana. La determinación sérica de amoniaco es útil para el cribado del síndrome de hiperamonemia hipoglucémica y para la sospecha de anomalías del ciclo de la urea. Además de tener crisis clínicas generalizadas, estos niños presentan letargo en los primeros días de vida que progresiva hasta el coma, anorexia y vómitos, con abombamiento de la fontanela. Si la gasometría sanguínea muestra un hiato aniónico y acidosis metabólica con hiperamonemia, se deben determinar de inmediato los ácidos orgánicos urinarios para evaluar la posibilidad de un **acidemia orgánica**, como acidemia metilmalónica o propiónica.

Se debe sospechar una enfermedad de la orina del jarabe de arce cuando la acidosis metabólica se asocia con crisis clínicas generalizadas, vómitos, fontanela abultada y rigidez muscular durante la 1.^a semana de vida. El resultado de una prueba de cribado rápido con 2,4-dinitrofenilhidrazina que identifica los cetoderivados en la orina es positiva en la enfermedad de la orina del jarabe de arce.

Otras causas metabólicas de crisis neonatales son la **hiperglicinemia no cetósica** (una enfermedad refractaria al tratamiento caracterizada por niveles muy elevados de glicina en el plasma y el LCR, hipo intenso, crisis generalizadas persistentes y letargo rápidamente progresivo hasta llegar al coma), la hiperglicinemia cetósica (en la que las crisis se asocian a vómitos, trastornos del equilibrio hidroelectrolítico y acidosis metabólica) y la enfermedad de Leigh (que se sospecha por la presencia de niveles elevados de lactato en suero y LCR o un incremento del cociente lactato/piruvato). También debe tenerse en cuenta el **déficit de biotinidasa**. En la parte X, Trastornos del metabolismo, se describen detalladamente el diagnóstico y el tratamiento de estos trastornos metabólicos.

La **inyección** involuntaria de **un anestésico local** en el feto durante el parto puede producir crisis tónicas intensas. A menudo se considera que estos lactantes han sufrido un parto traumático, ya que presentan flacidez al nacer, reflejos troncoencefálicos anómalos y signos de depresión respiratoria que en ocasiones requiere ventilación mecánica. En la exploración se puede observar la marca cutánea de la punción de la aguja o una perforación o laceración del cuero cabelludo. Un nivel sérico elevado del anestésico confirma el diagnóstico. El tratamiento consiste en medidas de soporte y forzar la diuresis mediante la administración de líquidos intravenosos con un control adecuado para evitar la sobrecarga de líquidos.

Las **crisis neonatales familiares benignas**, un trastorno autosómico dominante, comienzan el 2.^º-3.^{er} día de vida con una frecuencia de 10-20 crisis/día. Los pacientes están normales entre las crisis, que desaparecen en 1-6 meses. Se deben a mutaciones de los genes del canal de potasio sensible al voltaje *Kv7.2* y *Kv7.3* (*KCNQ2* y *KCNQ3*). Otras mutaciones del gen *Kv7.2* causan una encefalopatía epiléptica neonatal grave. Las **crisis del quinto día** aparecen el 5.^º día de vida (4-6 días) en recién nacidos sin alteraciones clínicas. Son multifocales y suelen durar menos de 24 horas. Para establecer el diagnóstico, se deben excluir otras causas de crisis y secuenciar los genes mencionados previamente. El pronóstico es bueno en la forma benigna.

La **dependencia de piridoxina** es un trastorno muy poco frecuente que debe tenerse en cuenta cuando las crisis aparecen poco después de nacer en un niño con signos de sufrimiento fetal intraútero y son resistentes a los antiepilepticos convencionales, como el fenobarbital o la difenilhidantoína, incluso aunque haya una respuesta inicial al tratamiento. La anamnesis puede sugerir la existencia de crisis intraútero similares. Cuando se sospechan crisis dependientes de piridoxina, deben administrarse 100 mg por vía intravenosa de piridoxina durante la realización del EEG, que debe solicitarse nada más sospechar el diagnóstico. Las crisis cesan súbitamente y el EEG a menudo se normaliza durante las siguientes horas o más tiempo. Sin embargo, no todos los casos de dependencia de piridoxina responden con tanta rapidez al bolo intravenoso inicial de piridoxina. Por ello, posteriormente se recomienda un tratamiento de prueba durante 6 semanas con piridoxina oral (100-200 mg/día) o preferiblemente con piridoxal fosfato (porque la piridoxina no beneficia a los lactantes que tienen el síndrome de dependencia de piridoxal, que es un cuadro relacionado, pero diferente) en lactantes en los que continúa existiendo un alto índice de sospecha tras una respuesta inicial negativa a la piridoxina intravenosa. La determinación del ácido pipecólico y del ácido α -aminoadípico semi-aldehído séricos (elevados) y de piridoxal-5-fosfato en el LCR (disminuido) debe realizarse antes de iniciar el tratamiento de prueba sin demora. Estos niños requieren suplementos de por vida con piridoxina oral (100 mg/día, en ocasiones con ácido folínico) o piridoxal fosfato (hasta 50 mg/kg/día cada 6 horas). También debe descartarse una deficiencia de folato cerebral mediante un tratamiento de prueba farmacológico (ácido folínico, 1-3 mg/kg/día) y determinando la concentración en el LCR de 5-MTHF. La secuenciación génica puede confirmar el diagnóstico (v. cap. 611.4). Cuanto más precoz sea el tratamiento en estos trastornos sensibles a vitaminas, más favorable será el pronóstico.

Las crisis por abstinencia a drogas o fármacos pueden presentarse en la unidad neonatal, aunque pueden tardar varias semanas en aparecer debido a la excreción prolongada de los fármacos en los recién nacidos. Entre las sustancias responsables se incluyen barbitúricos, benzodiazepinas, heroína y metadona. El lactante puede encontrarse inquieto, irritable, letárgico y puede presentar mioclonias o crisis clínicas francas. La madre puede negar el consumo de drogas; el cribado en suero u orina podría identificar el agente responsable.

Se debe realizar una RM o TC cerebral a los lactantes con crisis focales, sospecha de ictus o hemorragia intracraneal y **malformaciones citoarquitectónicas** cerebrales graves (incluidas la lisencefalía y esquizencefalía) que pueden presentarse sin alteraciones clínicas o con microcefalia. De hecho, se recomiendan las pruebas de imagen en todos los recién nacidos con crisis que no pueden explicarse por trastornos de la glucosa, el calcio o los electrolitos séricos.

PRONÓSTICO

Durante las últimas décadas, el pronóstico de las crisis neonatales ha mejorado debido a los avances de la atención obstétrica y de los cuidados intensivos neonatales. Las tasas de mortalidad han disminuido del 40 al 20%. La correlación entre el EEG y el pronóstico es muy clara. Aunque la interpretación del EEG neonatal es muy difícil, se ha observado que existe una elevada asociación entre el EEG y el pronóstico en los recién nacidos prematuros y a término. Una actividad de fondo anómala es un potente factor pronóstico de un peor pronóstico posterior. Además, las crisis electroencefalográficas prolongadas (>10 minutos/hora), las descargas electroencefalográficas periódicas multifocales y la propagación de las crisis electroencefalográficas al hemisferio contralateral también se correlacionan con un peor pronóstico. La etiología subyacente de las crisis es el principal determinante del pronóstico. Por ejemplo, los pacientes con crisis secundarias a la encefalopatía hipóxico-isquémica tienen el 50% de posibilidades de desarrollarse con normalidad, mientras que aquellos con crisis debido a una hemorragia subaracnoidea primaria o hipocalcemia tienen un pronóstico mucho mejor.

TRATAMIENTO

Uno de los pilares terapéuticos de las crisis neonatales es el diagnóstico y el tratamiento de la etiología subyacente (p. ej., hipoglucemía, hipocalcemia, meningitis, abstinencia del fármaco, traumatismo), siempre que se pueda identificar una. Hay enfoques contradictorios en relación con el control de las crisis neonatales. La mayoría de los expertos recomienda el control total tanto de las crisis clínicas como electroencefalográficas. Otros solo son partidarios de tratar las crisis clínicas. Un elemento esencial que debe tenerse en cuenta antes de iniciar los anticonvulsivos es decidir (dependiendo de la gravedad, la duración y la frecuencia de las crisis) si el paciente requiere tratamiento intravenoso y una carga con un bolo inicial, o si simplemente se puede comenzar con dosis de mantenimiento de un fármaco de acción

prolongada. Los pacientes a menudo requieren ventilación asistida después de recibir las dosis intravenosas o de carga oral de los anticomiales, por lo que se precisan precauciones para su observación y las intervenciones que sean necesarias.

Lorazepam y otras benzodiazepinas

A menudo se usa el lorazepam para el tratamiento agudo de las crisis neonatales; este se distribuye al cerebro muy rápidamente y ejerce su efecto anticomial en menos de 5 minutos. No es muy lipófilo y no se elimina del cerebro muy deprisa. Su acción puede durar 6-24 horas. Por lo general, no causa hipotensión ni depresión respiratoria. La dosis es de 0,1 mg/kg cuando se usa para el tratamiento agudo de las crisis y de 0,05 mg/kg (rango: 0,02-0,1 mg/kg) cada 4-8 horas cuando se usa como medicación pautada. También se ha usado diazepam y el midazolam se inicia habitualmente como una infusión continua para casos refractarios de crisis neonatales. Las dosis de midazolam empleadas han oscilado en el intervalo de 0,05-0,1 mg/kg por vía intravenosa en bolo inicial, con infusión continua de 0,5-1 µg/kg/minuto por vía intravenosa que pueden aumentarse gradualmente cada 5 minutos o más, si se toleran, hasta un máximo de alrededor de 33 µg/kg/minuto (2 mg/kg/hora).

Fenobarbital

Muchos autores consideran que el fenobarbital es el fármaco de larga acción de primera elección en las crisis neonatales. La utilización de una benzodiazepina en primer lugar depende de la situación clínica. La dosis de carga habitual es de 20 mg/kg. Si esta dosis no es eficaz, pueden administrarse dosis adicionales de 5-10 mg/kg hasta llegar a una dosis acumulada de 40 mg/kg. Es posible que se requiera soporte respiratorio después de la carga de fenobarbital. A las 24 horas de comenzar la dosis de carga se puede comenzar una dosis de mantenimiento de 3-6 mg/kg/día, en general en dos dosis separadas. El fenobarbital se metaboliza en el hígado y se excreta por vía renal. Por tanto, cualquier anomalía de la función de estos órganos altera el metabolismo del fármaco y puede causar toxicidad. En los recién nacidos con acidosis o enfermedades graves que puedan alterar el contenido de proteínas séricas se debe monitorizar estrechamente la concentración del fármaco libre (es decir, no unido a proteínas). El uso de fenobarbital puede asociarse a la disociación electroclínica, en la que persisten crisis electroencefalográficas a pesar de la resolución de las crisis clínicas. Por consiguiente es obligatoria la monitorización EEG subsiguiente para descartar actividad epiléptica subclínica.

Fenitoína y fosfenoína

El único ensayo clínico controlado aleatorizado que compara la eficacia entre fenobarbital y fenitoína no mostró que ningún fármaco fuera superior al otro en el tratamiento de las crisis neonatales. Por tanto, puede usarse fosfenoína o fenitoína como agente de primera o de segunda línea. Debido a su solubilidad reducida, a las reacciones cutáneas locales potencialmente graves, a la interacción con otros fármacos y a la posible toxicidad cardiaca, la fenitoína intravenosa no se usa de forma generalizada y la fosfenoína es el agente preferido. La fenitoína se administra a una dosis de carga de 20 mg/kg a una tasa que no excede 0,5-1,0 mg/kg/minutos, con el fin de prevenir problemas cardíacos; el fármaco debe ser evitado en pacientes con una cardiopatía significativa. Debería monitorizarse la frecuencia cardíaca mientras se administra el fármaco. No es posible mezclar fenitoína o fosfenoína con soluciones de dextrosa. Además, no deberían usarse fenitoína ni fosfenoína junto a lidocaína intravenosa debido al problema de que ambos fármacos pueden aumentar el riesgo de arritmias cardíacas e hipotensión.

Como se señaló arriba, la fosfenoína, que es un profármaco éster fosfato, es una alternativa preferible a la fenitoína. Es muy hidrosoluble y se puede administrar con mucha seguridad por vía intravenosa e intramuscular, sin lesionar los tejidos. La fosfenoína se administra en equivalentes de fenitoína (EF). La dosis de carga habitual de fosfenoína es de 15-20 EF/kg administrados durante 30 minutos. Se pueden usar dosis de mantenimiento de 4-8 EF/kg/día. Al igual que con los niveles de fenobarbital, debe monitorizarse la concentración de fármaco libre en los recién nacidos con posibles anomalías del pH sérico o del contenido de proteínas.

Otros fármacos

Alrededor del 45% de los recién nacidos responde al primer fármaco utilizado si es fenobarbital o difenilhidantoína, y el 15% adicional responde al segundo fármaco. Se ha descrito que el levetiracetam (que puede administrarse por vía intravenosa con una conversión posterior más cómoda a una solución oral) y el topiramato (oral) son los fármacos de segunda y tercera

elección para alrededor de la mitad de los neuropediatras consultados y algunos los han utilizado incluso antes que el fenobarbital o la fenitoína en casos seleccionados. Se han utilizado posologías de 30-60 mg/kg/día de levetiracetam, en ocasiones menores o mayores, y de 5-10 mg/kg/día de topiramato (a veces mayores). Hay una evidencia creciente que la lidocaína es eficaz como agente de segunda o tercera línea, y algunos estudios sugieren que puede ser superior a las benzodiazepinas en el tratamiento de crisis neonatales. Se administra una dosis en bolo de 2 mg/kg, seguida de una infusión a una tasa de 4-6 mg/kg/hora. No se han comunicado arritmias ni hipotensión a este rango de dosis, pero existen efectos adversos potenciales a dosis más altas. No debería usarse lidocaína junto a fenitoína o fosfenoína debido a los problemas de efectos adversos cardíacos. La bumetanida se ha usado anteriormente como fármaco adyuvante, en particular con el fenobarbital, debido a su efecto sobre el gradiente de cloruro. Sin embargo, el estudio abierto más reciente no mostró beneficio añadido y sugirió que el uso de bumetanida se asocia a un riesgo aumentado de pérdida de audición. Se ha comunicado el uso de primidona, carbamazepina, lamotrigina o valproato, aunque pocas veces son necesarios. El valproato, por ejemplo, tiene más probabilidades de ser tóxico en niños menores de 2 años que en niños mayores.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento se relaciona con el riesgo de desarrollar epilepsia más adelante en los lactantes que sufren crisis neonatales, un riesgo que oscila entre el 10 y el 30%, y depende de la exploración neurológica individual, la etiología de las crisis y el EEG en el momento del alta del hospital. En general, si el EEG antes del alta no muestra actividad epileptiforme, suele aplicarse una pauta descendente de la medicación en ese momento. Si el EEG mantiene la actividad paroxística, esta decisión se suele retrasar hasta varios meses después del alta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

611.8 Estado epiléptico

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

El estado epiléptico (EE) es una urgencia médica que debe preverse en cualquier paciente que presenta una crisis comicial aguda. La LICE ha depurado la definición del EE para reflejar el tiempo en el que debería iniciarse (t_1) y el tiempo en el que la actividad epiléptica continua conduce a secuelas a largo plazo (t_2), como daño neuronal, dependiendo del tipo de EE. Anteriormente, el punto de corte temporal estaba en 30 minutos, basado en los estudios animales que mostraban evidencia de daño neuronal tras ese periodo de tiempo, pero esto se ha reducido para subrayar los riesgos que conllevan las duraciones más prolongadas y la necesidad de una intervención farmacológica temprana y agresiva. Para las crisis tónico-clónicas generalizadas, el EE se define como una actividad convulsiva continua o actividad epiléptica convulsiva generalizada recurrente en la que no se recupera la conciencia ($t_1 = 5$ minutos, $t_2 \geq 30$ minutos). La definición difiere del EE que consiste en crisis focales con alteración de la conciencia ($t_1 = 10$ minutos, $t_2 = 30$ minutos) y ausencias ($t_1 = 10-15$ minutos, $t_2 = \text{desconocido}$). El tipo más común de EE es el **estado epiléptico convulsivo** (tóxico generalizado, clónico o tónico-clónico), pero se producen otros tipos, como el **estado no convulsivo** (focal con alteración de la conciencia, ausencia), el estado mioclónico, la epilepsia parcial continua y el estado epiléptico neonatal. La incidencia de EE oscila entre 10 y 60 por 100.000 habitantes en varios estudios. El EE es más frecuente en niños menores de 5 años, con una incidencia en este grupo de edad de más de 100 por 100.000 niños.

En alrededor del 30% de los pacientes con EE, esta es su primera crisis epiléptica y alrededor del 40% de ellos desarrolla después una epilepsia. El **estado epiléptico febril** es el tipo más frecuente de EE en niños. En las décadas de 1950 y 1960, la mortalidad después del EE era del 6-18%; en la actualidad, tras haber identificado el EE como una urgencia médica, se observa una mortalidad menor del 4-5%, que corresponde en su mayor parte a la etiología subyacente y no a las crisis. El EE conlleva un riesgo de alrededor del 14% de nuevos déficits neurológicos, cuya mayor parte (12,5%) son secundarios a la afeción subyacente.

El **estado epiléptico no convulsivo** se manifiesta como un estado confusional, demencia, hiperactividad con problemas conductuales, alteraciones fluctuantes del nivel de conciencia, en ocasiones con inestabilidad de la sedestación o la marcha, estado mental fluctuante, estado confusional,

alucinaciones, paranoia, agresividad, catatonia o síntomas psicóticos. Debería considerarse en cualquiera de estas situaciones, en especial en los niños que no respondan a estímulos o con encefalopatía. La epilepsia parcial continua se ha definido previamente y puede deberse a causas tumorales o vasculares, enfermedad mitocondrial (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios de seudoictus [MELAS]) y encefalitis de Rasmussen.

El **estado epiléptico refractario** es el EE que no ha respondido al tratamiento, por lo general con, al menos, dos fármacos (como una benzodiazepina y otro medicamento). En la actualidad se tiende a no asignar una duración mínima, mientras que previamente se indicaba una duración mínima de 30, 60 o incluso 2 horas. El **estado epiléptico superrefractario** es el EE que no puede resolverse o que recurre en las 24 horas o más a pesar del tratamiento que incluye una infusión continua de midazolam y/o pentobarbital.

Se ha identificado el **estado epiléptico refractario de nueva aparición (EERNA)** como una entidad distinta que puede deberse a casi cualquiera de las causas de un EE en un paciente sin epilepsia previa. También suele ser de etiología desconocida, aunque se sospecha una causa encefálica o postencefálica, puede durar varias semanas o más, y a menudo tiene mal pronóstico, aunque no siempre. La **encefalopatía epiléptica devastadora en niños en edad escolar**, también denominada **encefalopatía epiléptica refractaria inducida por fiebre en niños en edad escolar (FIRES** por sus siglas en inglés), es un síndrome de EE refractario que se asocia a infecciones febiles agudas, parece que es de naturaleza parainfecciosa y muy refractaria a fármacos, pero a menudo responde a una dieta cetogena.

ETIOLOGÍA

Las posibles etiologías son la epilepsia de reciente aparición de cualquier tipo, intoxicación farmacológica (p. ej., antidepresivos tricíclicos) en los niños y consumo de drogas y alcohol en los adolescentes, abstinencia del fármaco o sobredosis en pacientes que toman FAE, hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia, traumatismo craneal agudo, encefalitis, meningitis, encefalitis autoinmunitaria (como los síndromes de anticuerpos complejos contra el receptor de NMDA; encefalopatía que responde a esteroides asociada a tiroiditis autoinmune/ERETA y contra el complejo del canal de potasio activado por voltaje), ictus isquémico (arterial o venoso), hemorragia intracraneal, dependencia de ácido folínico, piridoxina y piridoxal fosfato (que suelen estar presentes en la lactancia, pero también pueden debutar en la infancia), errores congénitos del metabolismo (v. cap. 611.2), como hiperglicinemia no cetósica en los recién nacidos y MELAS en lactantes, niños y adolescentes, epilepsias relacionadas con los canales iónicos (p. ej., mutaciones de los canales de sodio y potasio revisadas en las secciones previas), lesiones hipoxico-isquémicas (p. ej., después de una parada cardiaca), enfermedades sistémicas (como la encefalopatía hipertensiva, encefalopatía reversible posterior o encefalopatía renal o hepática), tumores cerebrales y cualquier otro trastorno que pueda causar epilepsia (como malformaciones cerebrales, enfermedades neurodegenerativas, diferentes tipos de epilepsia mioclónica progresiva, enfermedades por depósito).

Una rara afección denominada **síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia** consiste en un EE febril prolongado causado supuestamente por una encefalitis aguda focal con atrofia resultante en el hemisferio afectado, hemiplejía contralateral y epilepsia crónica. Este cuadro debe sospecharse de forma precoz para tratar de controlar las crisis lo antes posible. Es probable que esta y otra afección algo similar mencionada previamente, denominada FIRES, tengan una etiología parainfecciosa-autoinmunitaria. La encefalitis de Rasmussen a menudo causa epilepsia parcial continua (v. cap. 611.3) y en ocasiones un EE convulsivo. Varios tipos de infecciones son más propensos a causar encefalitis con EE, como el virus del herpes simple (estado parcial complejo y convulsivo), *Bartonella* (sobre todo, estado no convulsivo), virus de Epstein-Barr y micoplasma (encefalomieltitis postinfecciosa con cualquier tipo de EE). La encefalitis postinfecciosa y la encefalomieltitis diseminada aguda son causas comunes de EE, incluido el de tipo refractario. El VHH-6 puede causar un síndrome epiléptico específico con EE límbico en pacientes inmunodeprimidos.

MECANISMOS

Los mecanismos que culminan en la aparición de la actividad comicial sostenida que se observa en el EE parecen implicar 1) la ausencia de desensibilización de los receptores de glutamato de tipo AMPA, lo que provoca la persistencia de una excitabilidad aumentada, y 2) la reducción de la inhibición mediada GABA debido a la interiorización intracelular de los receptores GABA_A. Esto explica la observación clínica de que suele ser

menos probable que el EE se interrumpa en el siguiente periodo específico de tiempo cuanto más haya durado la crisis y por qué las benzodiazepinas parecen perder eficacia cuanto más dura la actividad epiléptica. Durante el EE aumenta la tasa metabólica cerebral y se produce un incremento compensatorio del flujo sanguíneo cerebral que, después de unos 30 minutos, no puede seguir el ritmo del aumento de la tasa metabólica cerebral. Esto hace que la presión de oxígeno cerebral cambie de adecuada a inadecuada y, junto con otros factores, contribuya a la lesión neuronal secundaria al EE.

TRATAMIENTO

El EE es una urgencia médica que requiere una atención inicial y continua para asegurar la vía aérea, la respiración y la circulación (con monitorización continua de las constantes vitales, incluido el ECG), además de diagnosticar y tratar la etiología subyacente (p. ej., la hipoglucemia). Las pruebas de laboratorio, incluidos la glucosa, el sodio, el calcio, el magnesio, hemograma completo, grupo metabólico básico, TC y EEG continuo, son necesarias en todos los pacientes. Los cultivos de sangre y de LCR, el cribado de tóxicos y las pruebas para detectar errores congénitos del metabolismo suelen ser necesarios y se deben determinar los niveles de anticonvulsivos en todos los pacientes que ya tomen estos fármacos. El EEG es útil para descartar un **seudoeestado epiléptico** (reacción de conversión psicológica que simula un EE) u otros trastornos del movimiento (corea, tics), escalofríos, clono con estimulación y postura de descerebración/descorticación. El EEG también puede ser útil para identificar el tipo de EE (generalizado frente a focal), lo que puede guiar la realización de más pruebas para determinar la etiología subyacente y el tratamiento adicional. El EEG también puede ayudar a distinguir entre la depresión poscrítica y las etapas posteriores del EE en las que las manifestaciones clínicas son sutiles (p. ej., sacudidas mioclónicas mínimas) o están ausentes (disociación electroclínica) y puede ayudar a monitorizar el tratamiento, sobre todo en pacientes paralizados e intubados. Las pruebas de neuroimagen deben plantearse una vez que el niño se ha estabilizado, sobre todo si están indicadas por las manifestaciones clínicas, por la asimetría o focalidad de las anomalías del EEG, o bien si se desconoce la etiología subyacente.

El tratamiento de emergencia inicial debería iniciarse en crisis convulsivas que duren más de 5 minutos e implica el uso de una benzodiazepina (fig. 611.7). Las guías sobre EE de la Sociedad Americana de Epilepsia recomiendan el uso tanto de lorazepam intravenoso, diazepam intravenoso o midazolam intramuscular como agentes de primera línea. Las guías para el EE de la Sociedad de Cuidados Neurocríticos recomiendan el lorazepam intravenoso como un agente de primera línea y, si el paciente no dispone de una acceso intravenoso, el uso de midazolam intramuscular. La tabla 611.16 resume los fármacos y dosis que se utilizan habitualmente en el EE. Si no se dispone de un acceso intravenoso, otras opciones, además del midazolam intramuscular, incluyen el midazolam bucal o intranasal, el lorazepam intranasal o el diazepam rectal. Todas las opciones pueden asociarse a depresión respiratoria, por lo que el paciente debe monitorizarse y tratarse según precise. Si las crisis persisten 5 minutos tras la dosis inicial de benzodiazepina, debería administrarse una segunda dosis del fármacos. Menor evidencia apoya el uso de fenitoína/fosfenoftaloína, fenobarbital, valproato o levetiracetam como agentes alternativos de primera línea. Además, en algunos lactantes, puede estar indicado un ensayo con piridoxina.

Si el tratamiento fracasa de emergencia con una benzodiazepina (crisis persistentes 5 minutos después de la segunda dosis de benzodiazepina), la opción recomendada de tratamiento urgente es fosfenoftaloína, valproato o levetiracetam. La fosfenoftaloína se administra a una dosis de carga de 20 EF/kg y se suele medir su concentración 2 horas después para asegurar que se logra una concentración terapéutica. Dependiendo del nivel y la respuesta, una dosis de mantenimiento se puede iniciar de inmediato o, lo que es más frecuente, en 6 horas tras el bolo inicial. El valproato se administra a una dosis de carga de 20-40 mg/kg, aunque su uso debería evitarse en pacientes menores de 2 años y en aquellos con disfunción hepática o enfermedad mitocondrial. El levetiracetam se utiliza a una dosis de carga de 30-60 mg/kg y es bien tolerada, aunque hay menos datos disponibles respecto a su eficacia. El fenobarbital intravenoso es una alternativa si no está disponible valproato, fosfenoftaloína o levetiracetam, pero no se recomienda como tratamiento urgente de primera línea debido a sus efectos adversos. La dosis de fenobarbital utilizada en los recién nacidos es, habitualmente, de 20 mg/kg como una dosis de carga, pero en los lactantes y los niños suele ser menor (para evitar la depresión respiratoria), repitiendo la dosis si no hay una respuesta adecuada. Si persisten crisis tras la administración de un tratamiento urgente, debe tomarse la decisión

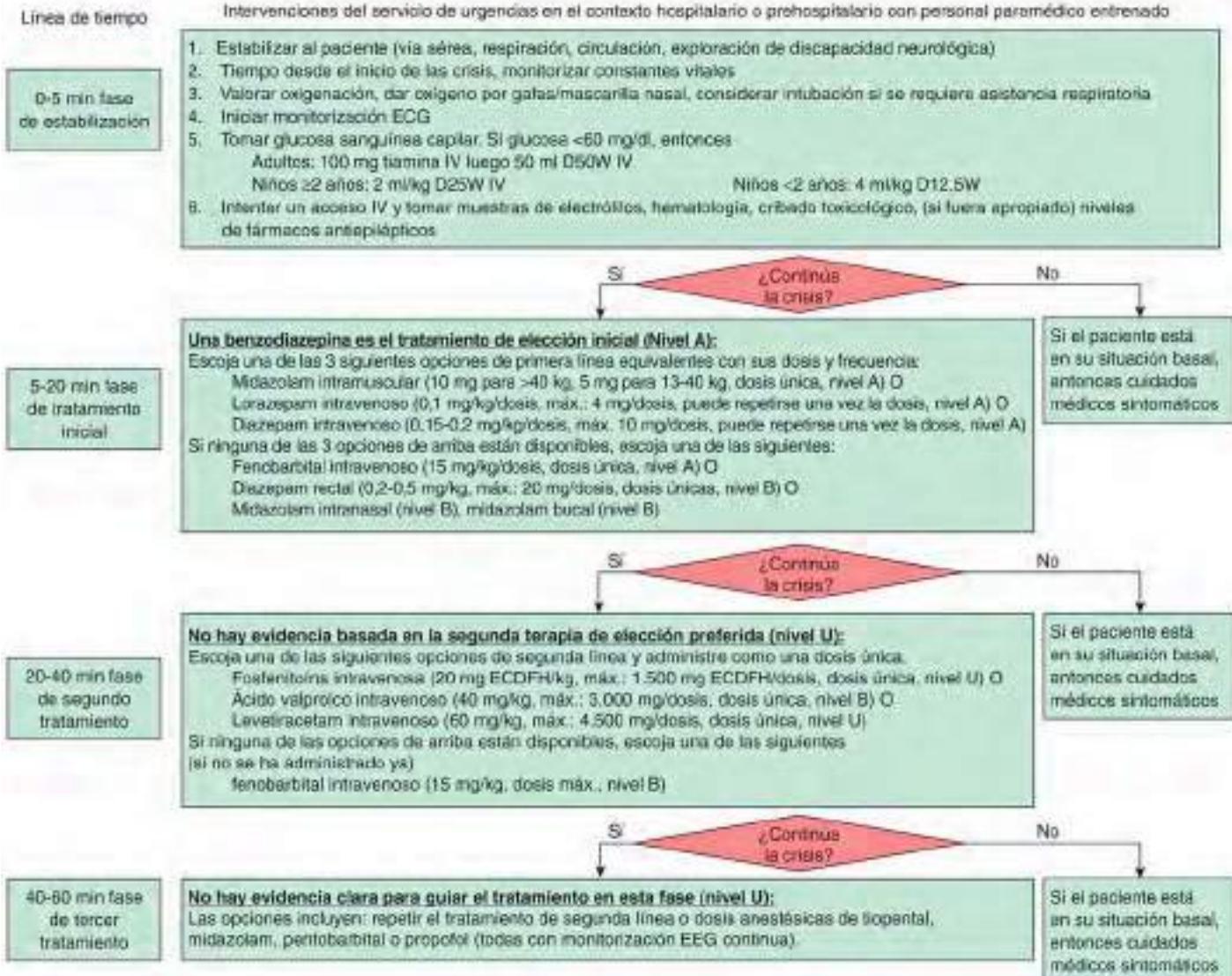


Fig. 611.7 Algoritmo de tratamiento propuesto para el estado epiléptico. Descarga de responsabilidad: este algoritmo/guía clínica es diseñada para ayudar a los clínicos mediante la provisión de un marco de trabajo analítico para evaluar y tratar a pacientes con estado epiléptico. No está planeado para establecer un estándar de cuidado comunitario, reemplazar la decisión clínica del facultativo o para establecer un protocolo para todos los pacientes. Las condiciones clínicas contempladas por este algoritmo/guía podrán o no concordar o funcionar con todos los pacientes. Las estrategias no cubiertas por este algoritmo/guía pueden ser apropiadas. (De Glaser T, Shinnar S, Gloss D, et al: Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsia Currents* 16[1]:48-61, 2016, Fig 1.)

de redosificar con otro agente de segunda línea o proceder a una infusión continua. Esta decisión depende de cada caso. Las guías sobre EE de la Sociedad de Cuidados Neurocríticos sugieren que el control definitivo de las crisis debería lograrse dentro de 60 minutos del inicio de las crisis de midazolam, lo cual puede hacer optar por un tratamiento más agresivo (es decir, proceder a una infusión continua e intubación) en un paciente que ya ha tenido crisis convulsivas durante más de 30-60 minutos. Debido a las múltiples opciones disponibles en la elección de fármacos para abortar crisis prolongadas, es importante que cada institución desarrolle su propio algoritmo para el manejo del EE para aumentar la eficacia y disminuir los retrasos del tratamiento.

Después de administrar el segundo o tercer fármaco, y en ocasiones antes, es posible que sea necesario intubar al paciente. Todos los pacientes con SE, incluso los que responden al tratamiento, deben ingresar en la unidad de cuidados intensivos para completar el tratamiento y ser monitorizados. Lo ideal es que los tratamientos de emergencia y de urgencia se administren antes de 30 minutos para comenzar el tratamiento posterior pronto, lo que reduce las probabilidades de que se produzcan secuelas. El **tratamiento del estado epiléptico refractario** consiste en un bolo intravenoso seguido de

la infusión continua de midazolam, propofol, pentobarbital o tiopental. Las respuestas clínica y del EEG suele determinar la administración de bolos posteriores y el ajuste de la velocidad de infusión. Puesto que la mayoría de estos pacientes deben ser intubados y paralizados, el EEG se convierte en el método de elección para su seguimiento. El objetivo es detener la actividad comicial electroencefalográfica antes de reducir el tratamiento. Por lo general, esto implica lograr el aplanamiento completo del EEG. Algunos autores consideran que lograr un patrón de ráfaga y supresión puede ser suficiente y los períodos de aplanamiento en este caso deben ser de 8-20 segundos para garantizar la interrupción de actividad comicial electrográfica. Sin embargo, se requieren más estudios al respecto.

Los pacientes que reciben estos tratamientos requieren que se preste una atención cuidadosa a la presión arterial y las complicaciones sistémicas, y algunos desarrollan insuficiencia multiorgánica. No es infrecuente que en los pacientes en quienes se induce un estado de coma con pentobarbital tengan que recibir múltiples vasopresores para mantener su presión arterial durante el tratamiento.

La elección entre las diversas opciones descritas previamente para tratar el EE refractario y superrefractario a menudo depende de la experiencia

Tabla 611.16 Posología de antiepilepticos usados habitualmente para el estado epiléptico

FÁRMACO*	VÍA	POSOLOGÍA
Lorazepam	Intravenosa Intranasal	0,1 mg/kg hasta un máximo 4 mg en total, se puede repetir en 5-10 min 0,1 mg/kg hasta un máximo de 5 mg
Midazolam	Intravenosa	0,2 mg/kg hasta 10 mg de dosis total, se puede repetir en 5-10 min Infusión continua de mantenimiento: 0,05-0,2 mg/kg/h
	Intramuscular	0,2 mg/kg
	Intranasal Bucal	0,2 mg/kg 0,5 mg/kg
Diazepam	Intravenosa Rectal	0,15 mg/kg hasta una dosis total máxima de 10 mg; se puede repetir en 5-10 min 2-5 años: 0,5 mg/kg 6-11 años: 0,3 mg/kg ≥12 años: 0,2 mg/kg
Fosfentoína	Intravenosa	Carga: 20 mg/kg EDFHS, velocidad de carga máxima 50 mg EDFHS/min Mantenimiento: 4-8 mg/kg/24 h dividido 3 veces/día
Ketamina	Intravenosa	Carga: 1 mg/kg Mantenimiento: 0,5-2 mg/kg/h
Fenobarbital	Intravenosa	Carga: 15-20 mg/kg (máximo: 1.000 mg) Mantenimiento: 3-5 mg/kg/24 h dividido 2 veces/día
Coma con pentobarbital	Intravenosa	Carga: 5-15 mg/kg Mantenimiento: 1-5 mg/kg/h
Propofol	Intravenosa	Carga: 1-2 mg/kg Infusión de mantenimiento: 1,2-3,9 mg/kg/h
Tiopental	Intravenosa	Carga: 2-7 mg/kg/; tasa máxima de infusión: 50 mg/min Infusión de mantenimiento: 0,5-5 mg/kg/h
Valproato	Intravenosa	Carga: 20-40 mg/kg Mantenimiento: 30-60 mg/kg/24 h dividido 2 veces/día
Lacosamida [†]	Intravenosa	Carga: 4-8 mg/kg (máximo: 400 mg) Mantenimiento: 4-12 mg/kg/24 h dividido 2 veces/día (máximo: 400 mg/día)
Levetiracetam	Intravenosa	Carga: 30-60 mg/kg (máximo: 4.500 mg) Mantenimiento: 30-60 mg/kg/24 h dividido 2 veces/día (máximo: 3.000 mg/día)
Topiramato	Enteral	Carga: 5-10 mg/kg Mantenimiento: 5-12 mg/kg/día dividido 2 veces/día (máximo: 400 mg/día)

*Refleja las tendencias actuales en el uso que pueden no estar aprobadas por la FDA. Para las indicaciones de la FDA, véase la tabla 611.8.

[†]Puede causar prolongación del intervalo PR.
EDFHS, equivalentes de difenilhidantoína sódica.

del centro específico. El midazolam probablemente tenga menos efectos secundarios, pero es menos eficaz, mientras que el coma barbitúrico es más eficaz, pero conlleva mayor riesgo de efectos secundarios. El propofol provoca que algunos pacientes desarrollen un síndrome de infusión de propofol con acidosis láctica, inestabilidad hemodinámica y rabdomiolisis con velocidades de infusión más altas ($>67 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$). Esto limita el uso de propofol en la población pediátrica. Deben monitorizarse la creatina fosfocinasa y los estudios de función orgánica si un paciente recibe tratamiento con propofol en infusión. Con frecuencia, el coma barbitúrico y los tratamientos similares se mantienen durante 1 o más días antes de que se pueda reducir gradualmente sus dosis, por lo general en unos pocos días. Sin embargo, en ocasiones, incluidos los casos de estado epiléptico refractario de nueva aparición (NORSE, por sus siglas en inglés), estos tratamientos deben mantenerse durante varias semanas o meses. Incluso aunque el pronóstico en los casos de NORSE suele ser malo y muchos pacientes no sobreviven, aún es posible lograr una recuperación significativa a pesar de una evolución prolongada. Esto también parece aplicarse al síndrome FIRES.

Los pacientes con **estado epiléptico superrefractorio (EESR)** tienen actividad epiléptica persistente o recurrencia de las crisis a pesar de 24 horas de anestesia general con fármacos como midazolam, pentobarbital y/o propofol. Además de estas infusiones continuas, habitualmente se inicia una politerapia con otros FAE, aunque se carece de datos respecto a la estrategia óptima de tratamiento. Los fármacos más utilizados habitualmente son fosfentoína, valproato, fenobarbital, levetiracetam, topiramato y lacosamida. Si la adición de estos fármacos no es exitosa, en el siguiente párrafo se resumen otras opciones del tratamiento para el EESR, aunque la evidencia que apoya la mayoría de estos tratamientos se limita a la comunicación de casos o series de casos. El tratamiento debe ser individualizado e identificar la etiología

subyacente del EESR es de la mayor importancia porque el tratamiento de la etiología subyacente también puede tratar las crisis (p. ej., inmunoterapia para la encefalitis antirreceptor NMDA).

La infusión de ketamina está siendo reconocida como una opción de tratamiento mejor. Es un antagonista del receptor NMDA y puede suponer un beneficio concreto porque los receptores NMDA están regulados al alza en el EE. También se ha mostrado eficaz en niños la **dieta cetogénica**, aunque la respuesta puede tardar hasta 1 semana y puede ser más difícil de lograr una cetosis si el paciente está en tratamiento con pentobarbital, que está contenido en suero rico en hidratos de carbono. Con frecuencia se usa la inmunoterapia con esteroides intravenosos, inmunoglobulinas y/o plasmaféresis en casos de EESR. En situaciones específicas, como la **encefalitis antirreceptor NMDA** o **vasculitis del SNC**, la inmunoterapia puede ser el tratamiento de primera línea. Dado que puede requerirse un tiempo para establecer el diagnóstico definitivo de encefalitides autoinmunes, con frecuencia se inicia la inmunoterapia de forma empírica si la historia clínica es compatible con el diagnóstico. Los **anestésicos inhalados** como el isoflurano se han utilizado en el EESR, pero se asocian a diversas reacciones adversas y requieren la presencia de un anestesiólogo a la cabecera del enfermo, lo cual limita su uso. También ha sido utilizada la **hipotermia inducida** aunque se necesitan aún más estudios para valorar su seguridad y eficacia. En casos seleccionados de EESR lesional, la neurocirugía urgente puede ser una opción. Estos casos incluyen la realización de una hemisferectomía para una **encefalitis de Rasmussen** o una resección focal si las crisis son secundarias a un área de displasia cortical. También se ha comunicado el uso de la estimulación del nervio vago, la terapia electroconvulsiva y la estimulación magnética transcraneal (para la epilepsia parcial continua). La alopregnanolona, un neuroesteroide, se ha mostrado prometedor en el

tratamiento del EESR pediátrico y del adulto, y en el momento actual están en marcha ensayos clínicos para determinar mejor su eficacia.

Para el **estado epiléptico no convulsivo** y la **epilepsia parcial continua**, el tratamiento debe adaptarse de acuerdo con las manifestaciones clínicas y a menudo consiste en tratamientos de prueba de anticonvulsivos orales o a veces parenterales de forma secuencial, sin recurrir al coma barbitúrico o a sobredosis de medicamentos que podrían causar un compromiso respiratorio. El enfoque del estado epiléptico focal con alteración de la conciencia a veces es similar al del estado epiléptico convulsivo y en ocasiones se usa una estrategia intermedia entre la que se aplica en la epilepsia parcial y la utilizada para el estado convulsivo, dependiendo de la gravedad.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

611.9 Crisis epilépticas reflejas (crisis precipitadas por estímulos)

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjinikov

Muchos pacientes con epilepsia pueden identificar factores precipitantes o provocadores que les predisponen a sufrir una crisis epiléptica. Precipitantes habituales en estos pacientes son el estrés, la falta de sueño, la fiebre o la fatiga.

Hay otro grupo de pacientes que tienen crisis en respuesta a estímulos sensoriales o una actividad específica e identificable, y se considera que tienen crisis reflejas. Puesto que es posible que no esté implicado ningún «reflejo» conocido, los términos más apropiados pueden ser crisis precipitadas por estimulación sensorial o crisis sensibles a estímulos. Los estímulos pueden ser externos (luz, patrones, música, cepillarse los dientes) o internos (matemáticas, lectura, pensamiento, autoinducidas). Las crisis reflejas pueden ser generalizadas, parciales, no convulsivas, de ausencia o mioclonicas. Un patrón es el de las crisis fotosensibles en las que la **estimulación fótica** repetitiva induce descargas epileptógenas fotoparoxísticas en el EEG y, a veces, crisis.

Las crisis fotosensibles son un trastorno bien conocido que se ve estimulado por luces brillantes o centelleantes (televisión, videojuegos, discotecas, espectáculos de luces y música) o por patrones (televisión, videojuegos, líneas en la carretera al viajar). La sensibilidad visual puede producirse en el 0,3-3% de la población, mientras que las crisis fotosensibles o inducidas por patrones pueden producirse en 1 de cada 4.000 personas en el grupo de edad de riesgo de 5-25 años. En el caso de bastantes niños japoneses que sufrieron crisis tras ver dibujos animados de Pokémon, solo el 24% de ellos tenía antecedentes de crisis espontáneas previas. Los pacientes tienden a desarrollar crisis fotosensibles o inducidas por patrones entre los 30 y los 39 años. Las respuestas fotoparoxísticas, con una respuesta del EEG anormal a la estimulación luminosa son más frecuentes que las crisis fotoinducidas.

En los pacientes con crisis aisladas fotosensibles o inducidas por patrones, la evitación o modificación de los estímulos es la estrategia inicial. Estas

actividades pueden incluir el uso de gafas de sol azules o polarizadas, evitar los videojuegos con luces centelleantes de alto contraste, evitar las discotecas, utilizar un mando a distancia o ver la televisión en una habitación bien iluminada a más de 2,5 m y cubrirse un ojo cuando se esté en una situación desencadenante.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

611.10 Síndrome del cabeceo

Michael J. Boivin

El síndrome del cabeceo es un síndrome de encefalopatía epiléptica epidémica progresiva tipificado por crisis atónicas que afecta a niños entre 5 y 15 años en regiones geográficas concretas, como Uganda, Liberia, Tanzania, la República Democrática del Congo y Sudán del Sur. La prevalencia es de alrededor de 6,8/1.000 niños. Los episodios de cabeceo se caracterizan por crisis al menos diarias de balanceo paroxístico de la cabeza hacia delante que duran varios minutos; algunos pacientes no responden a estímulos durante los episodios, mientras que otros pueden responder a órdenes o seguir con lo que estaban haciendo antes del episodio. Estos episodios pueden ser indicativos de crisis atónicas, aunque también pueden asociarse crisis tónico-clónicas generalizadas bien definidas o crisis de *ausencia*. El EEG muestra una actividad de fondo lenta desorganizada y puntas y ondas lentas generalizadas de 2,5 a 3 Hz intercríticas, con un electrodecreto generalizado y una disminución de la actividad electromiográfica paraespinal sugestiva de una crisis atónica. Los episodios de cabeceo pueden desencadenarse durante las comidas al ingerir alimentos calientes o beber líquidos fríos; una temperatura ambiental fría también puede desencadenar un episodio de cabeceo. Está indicado tratar las crisis; sin embargo, la respuesta al tratamiento es escasa.

El síndrome de cabeceo se caracteriza por un crecimiento cerebral retrasado, que incluye una atrofia cerebral significativa próxima al hipocampo y a la sustancia blanca cerebral y una afectación cerebelosa significativa. Los análisis rutinarios del LCR habitualmente son negativos, pero la RM muestra atrofia cerebral y cerebelosa. Un estudio por RM de pacientes con enfermedad del cabeceo en Tanzania mostró que la alteración más frecuente era una atrofia generalizada, seguida de patologías intraparenquimatosas, como cambios en el hipocampo, lesiones glióticas y alteraciones de señal subcorticales. Epidemiológicamente, hay una asociación entre las patologías intraparenquimatosas cerebrales y la infección cutánea por *Onchocerca volvulus*. Este nematodo es transportado por la mosca negra, cuyas mordeduras pueden producir oncocercosis, un tipo de ceguera altamente prevalente producida por la infección. Dada la extensión de la patología cerebral en la enfermedad del cabeceo, no sorprende que se acompañe de neurodiscapacidad cognitiva profunda, problemas graves del comportamiento y tasas elevadas de mortalidad (la tabla 611.17 enumera las definiciones de caso). El origen de estas crisis es desconocido; de forma característica surgen en niños previamente sanos, aunque puede haber antecedentes familiares de crisis.

Tabla 611.17 Definición de consenso de caso y definición de consenso de caso modificada del síndrome de cabeceo: Uganda, 2012-2013*

TIPO DE CASO	DEFINICIÓN DE CONSENSO DE CASO	DEFINICIÓN DE CONSENSO DE CASO MODIFICADA
Caso sospechoso	Cabeceo notificado (caídas involuntarias repetitivas de la cabeza hacia el tórax en 2 o más ocasiones) en una persona previamente normal	Cabeceo notificado (caídas involuntarias repetitivas de la cabeza hacia el tórax en 2 o más ocasiones) en una persona previamente normal
Caso probable	Caso sospechoso de cabeceo con ambos criterios mayores: Edad de inicio del cabeceo entre los 3 y los 18 años Frecuencia del cabeceo de 5-20 por minuto Más, al menos, uno de los siguientes criterios menores: Otras anomalías neurológicas (deterioro cognitivo, abandono escolar por problemas cognitivos o conductuales, otras crisis comiciales o anomalías neurológicas) Agrupamiento en el espacio o el tiempo con casos similares Desencadenado por alimentos o tiempo frío Retraso del crecimiento o emaciación Retraso del desarrollo sexual o físico Síntomas psiquiátricos	Caso sospechoso de cabeceo con un criterio mayor: Edad de inicio del cabeceo entre los 3 y los 18 años Más, al menos, uno de los siguientes criterios menores: Otras anomalías neurológicas (deterioro cognitivo, abandono escolar por problemas cognitivos o conductuales, otras crisis comiciales o anomalías neurológicas) Agrupamiento en el espacio o el tiempo con casos similares Desencadenado por alimentos o tiempo frío Retraso del crecimiento o emaciación Síntomas psiquiátricos

Tabla 611.17	Definición de consenso de caso y definición de consenso de caso modificada del síndrome de cabeceo: Uganda, 2012-2013 (cont.)	
TIPO DE CASO	DEFINICIÓN DE CONSENSO DE CASO	DEFINICIÓN DE CONSENSO DE CASO MODIFICADA
Caso confirmado	Caso probable, con episodio de cabeceo documentado Observado y registrado por un profesional sanitario entrenado, o Episodio de cabeceo grabado en vídeo, o Vídeo/EEG/EMG que documenta el cabeceo como crisis epilépticas atónicas	Caso probable, con episodio de cabeceo documentado Observado y registrado por un profesional sanitario entrenado, o Episodio de cabeceo grabado en vídeo, o Vídeo/EEG/EMG que documenta el cabeceo como crisis epilépticas atónicas

*La definición de consenso de caso se elaboró en el primer Congreso Científico Internacional sobre el Síndrome de Cabeceo, celebrado del 30 de julio al 1 de agosto de 2012 en Kampala, Uganda. Puede consultarse un informe del Congreso en http://who.int/neglected_diseases/diseases/Nodding_syndrom_Kampala_Report_2012.pdf. La definición de consenso de caso modificada se desarrolló durante el estudio agrupado de una única fase de marzo de 2013, llevado a cabo por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y el Ministerio de Sanidad de Uganda para evaluar la prevalencia del síndrome de cabeceo en Uganda. EEG, electroencefalograma; EMG, electromiograma.

De Iyengar PJ, Wamala J, Ratto J, et al: Prevalence of nodding syndrome—Uganda, 2012–2013, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 63:603–606, 2014, Table 1.

Los estudios en Uganda apoyan la hipótesis que el síndrome del cabeceo es un trastorno epiléptico autoinmune producido por un mimetismo molecular con antígenos de *O. volvulus*. El examen histológico *post mortem* de los cerebros ha mostrado un material polarizable en la mayoría de las muestras, aunque ha sido difícil de definir o de identificar. Hay evidencia de autoanticuerpos contra la leiomodina 1 tanto en suero como en LCR de pacientes ugandeses con el síndrome del cabeceo. Puesto que los anticuerpos contra la leiomodina 1 tienen una reacción cruzada contra proteínas de *O. volvulus*, el síndrome del cabeceo puede ser una epilepsia autoinmune iniciada por la infección producida por este parásito. Por consiguiente, puede ser prevenible con tratamiento antiparasitario, como el fármaco ivermectina. Quizá también pueda ser tratable en fases tempranas con terapias inmunomoduladoras.

La oncocercosis tiende a presentar la prevalencia más elevada en áreas rurales de África central y oriental con servicios sanitarios e infraestructuras sociales poco desarrolladas. Debido a esto, las familias con niños afectados por la enfermedad del cabeceo, a menudo con escasos recursos en áreas empobrecidas, tienen pocos medios para administrar los cuidados necesarios para sobrelevar la profunda discapacidad derivada de esta enfermedad. Esto empeora aún más el pronóstico de estos niños debido a riesgo mayores de lesiones accidentales (p. ej., quemaduras al cocinar con fuego), desnutrición debida a dificultad en la alimentación y/o abandono.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

SÍNCOPE Y OTROS PAROXISMOS GENERALIZADOS

Apnea

Los episodios de apnea (cese de la respiración >20 s) en neonatos y la apnea por compresión del tronco encefálico generalmente se acompañan de bradicardia. Por el contrario, la apnea secundaria a una crisis epiléptica suele acompañarse de taquicardia. Pueden verse excepciones, pues se puede producir bradicardia durante crisis epilépticas, de manera que una apnea grave de cualquier causa puede seguirse de crisis anóxicas. El término **evento breve inexplicado resuelto** (EBIR) ha sustituido al término **evento aparentemente letal** (EAL) y se define como un evento en un lactante, documentado como un episodio repentino, breve, autorresuelto que consta de uno o más de los siguientes datos: 1) cianosis o palidez; 2) respiración ausente, disminuida o irregular; 3) cambio marcado del tono (hiper o hipotonía), y 4) una capacidad de respuesta alterada (v. cap. 403). Un EBIR, que habitualmente dura menos de 1 min, se diagnostica solo cuando no hay una explicación evidente tras una anamnesis apropiada y haber realizado una exploración física. La **apnea del sueño** puede ser bien central (con mayor frecuencia en neonatos prematuros) u obstructiva. Una apnea también puede ser secundaria a una herniación cerebral próxima y a una compresión intermitente del tronco del encéfalo en el contexto de un aumento de la presión intracranal o de malformaciones de Chiari. El **síndrome de Ondina** (síndrome de hipoventilación central alveolar congénita idiopática) consiste en un impulso respiratorio inadecuado durante el sueño con períodos de apnea prolongada que requieren traqueostomía y ventilación mecánica (v. cap. 446.2).

Espasmos del sollozo

El término **espasmos del sollozo** es en realidad inexacto, porque no se trata necesariamente de espasmos autoinducidos, sino que se deben a la inmadurez del sistema autónomo y se producen de dos formas diferentes. El primer tipo es el **espasmo del sollozo pálido**, que está causado por bradicardia debida a un reflejo cardíaco vagal y asistolia. El segundo tipo es el **espasmo del sollozo cianótico o «azul»**, que no se produce durante la inspiración, sino que se debe a una apnea inspiratoria prolongada y a un cortocircuito intrapulmonar (v. cap. 43). Los episodios suelen comenzar con un grito (a menudo, en el caso del tipo pálido, un grito «silencioso») y una marcada palidez y progresan a apnea y cianosis. Los espasmos del sollozo comienzan, por lo general, entre los 6 y 18 meses. Los episodios más graves suelen seguirse de síncopes, posturas tónicas y crisis anóxicas reflejas, sobre todo en los espasmos del sollozo de tipo pálido. Los traumatismos (incluso un pequeño golpe en la cabeza), el dolor y la frustración, sobre todo si son por sorpresa, son los desencadenantes más frecuentes. Habitualmente hay antecedentes familiares de síncopes vasovagales o espasmos del sollozo. Informar y tranquilizar a los padres suele ser todo lo que se necesita, porque estos episodios son, por regla general, autolimitados y desaparecen en pocos años. Sin embargo, se recomienda el cribado de anemia y de trastornos eléctricos cardíacos con un electrocardiograma porque los espasmos empeoran con la anemia ferropénica y raramente pueden ser el signo de presentación de síndromes con QT prolongado. Los fármacos anticolinérgicos (p. ej., sulfato de atropina, 0,03 mg/kg/24 horas en 2-3 dosis divididas, con una dosis máxima diaria de 1,2 mg) o el tratamiento con fármacos anticomiales para las crisis anóxicas coexistentes que sean recurrentes, prolongadas y que no respondan a otras medidas pueden, en raras ocasiones, ser necesarios. Si se necesitan fármacos antiepilepticos, es desacertado el uso de medicamentos

Capítulo 612

Condiciones que imitan crisis epilépticas

Mohamad A. Mikati y Makram M. Obeid

Se estima que puede realizarse un diagnóstico erróneo de epilepsia en el 5-40% de casos. A menudo, todo lo que se necesita para diferenciar los trastornos paroxísticos no epilépticos de la epilepsia es una historia clínica cuidadosa y detallada, y una exploración física exhaustiva, pero, a veces, puede ser necesaria la realización de un electroencefalograma (EEG) o de pruebas diagnósticas más específicas. La fácil disponibilidad de grabación en vídeo en los teléfonos móviles puede proporcionar una información de incalculable valor. Los trastornos paroxísticos no epilépticos se pueden clasificar de acuerdo con la edad de presentación y las manifestaciones clínicas: 1) síncope y otros paroxismos generalizados, 2) trastornos del movimiento y otros movimientos y posturas paroxísticas, 3) anomalías oculomotoras y visuales, y alucinaciones visuales y 4) trastornos relacionados con el sueño (tabla 612.1).

Tabla 612.1 Trastornos que imitan crisis epilépticas según la edad de presentación

EDAD	SÍNCOPE Y OTROS PAROXISMOS GENERALIZADOS	TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO Y OTROS MOVIMIENTOS ANORMALES	ANOMALÍAS OCULOMOTORAS Y VISUALES	TRASTORNOS DEL SUEÑO
Recién nacido	Apnea Trastorno de dolor paroxístico intenso	Nerviosismo, temblor, reflejo de sobresalto aumentado, hipo Hiperekplexia, coreoatetosis paroxística distónica	Paroxismo tónico de la mirada vertical Hemiplejía alternante de la infancia, ensimismamientos, ensoñaciones y bloqueos con «arreactividad»	Mioclonías neonatales benignas durante el sueño Trastornos de la transición vigilia-sueño, REM
Lactantes	Crisis anóxicas reflejas Espasmo del sollozo Vértigo paroxístico benigno Trastorno de dolor paroxístico intenso	Tremor Síndrome de Sandifer Coreoatetosis paroxística distónica Mioclonía benigna del lactante Sobresalto patológico Crisis de estremecimiento, ataques atónicos cefálicos infantiles Torticolis paroxística benigna Trastornos psicológicos Hemiplejía alternante de la infancia <i>Jactatio capitis</i> (movimientos estereotipados de la cabeza) Reacciones medicamentosas	Paroxismo tónico de la mirada vertical Apraxia oculomotora Espasmo nutans o movimientos de cabecazo Síndrome de <i>opsoclonus-mioclonus</i> , ensimismamiento, ensoñaciones y bloqueo mental	Trastornos por despertar incompleto en fase no REM Trastornos del sueño REM Narcolepsia Trastornos de la transición vigilia-sueño (sonambulismo, somniloquia)
Niños y adolescentes	Vértigo paroxístico benigno Valsalva compulsivo Migraña hemipléjica familiar Síncope (QT largo, vasovagal, vagovagal, ortostático, inducido por migraña) Crisis psicogénas Amnesia global transitoria Crisis de hiperventilación, trastorno facticio	Tics Tremor Sobresalto patológico Discinesias paroxísticas Hemiplejía alternante de la infancia Torticolis paroxística benigna Ataxia episódica Trastornos psicológicos incluido el trastorno facticio aplicado a otro, simulación Masturbación Crisis psicogénas Cataplejía <i>Jactatio capitis</i> o movimientos estereotipados de la cabeza Ataque de rabia Reacciones medicamentosas, trastorno facticio	Ensimismamiento, ensoñaciones y bloqueos con «arreactividad» Reacciones a fármacos, alucinaciones, niebla visual, reacciones conversivas, trastorno facticio	Trastornos por despertar incompleto en fase no REM Trastornos del sueño REM Narcolepsia Trastornos de la transición vigilia-sueño (sonambulismo, somniloquia) Mioclonías durante el sueño Síndrome de piernas inquietas, reacciones conversivas, trastorno facticio

REM, movimientos oculares rápidos.

De Obeid M, Mikati MA: Expanding spectrum of paroxysmal events in children: potential mimickers of epilepsy, *Pediatr Neurol* 37(5):309-316, 2007.

que puedan aumentar la irritabilidad, como el levetiracetam. También es importante informar a los progenitores del modo de manejar los espasmos más graves con medidas de primeros auxilios o incluso con reanimación cardiopulmonar básica cuando sea necesario. Se ha descrito que los casos extremadamente graves que provoquen una bradicardia acusada y asistolia responden a un marcapasos cardíaco. Se debe enseñar a todos los progenitores a que no se obtenga una ganancia secundaria cuando se producen los episodios, ya que esto puede reforzarlos. Además, se debe preparar al niño para experiencias desagradables (como recibir una inyección) en lugar de sorprenderle con ellas, lo que puede ayudar a limitar el número de espasmos.

Maniobra similar a Valsalva compulsiva

En niños con discapacidad intelectual, incluido el síndrome de Rett, pueden autoinducirse convulsiones sincopales por maniobras como la de Valsalva. En este caso ocurren verdaderos espasmos del sollozo y, por lo general, duran unos 10 segundos durante la inspiración. Algunos médicos recomiendan la utilización de naloxona en estos casos. Según las experiencia de los autores, una maniobra de tipo Valsalva compulsiva raramente puede ser una característica de un ataque de pánico o de un trastorno conversivo. Cuando clínicamente son estereotipados, se necesita un EEG prolongado y un estudio cuidadoso por un epileptólogo pediátrico, con el fin de descartar crisis epilépticas.

Síncope neuromediado

El síncope puede manifestarse como una caída súbita o como convulsiones generalizadas, denominadas *crisis anóxicas*. Estas convulsiones, provocadas por una reducción súbita del aporte de oxígeno al cerebro, son clínicamente similares y pueden ser erróneamente diagnosticadas como crisis comiciales generalizadas. El **síncope vasovagal (neurocardiogénico)** habitualmente es

provocado por el calor, la deshidratación, estar de pie durante mucho tiempo sin moverse, una ducha de agua caliente, la visión de la sangre, el dolor, la deglución, el vómito, la exposición súbita al frío como en la inmersión en agua fría y un episodio de estrés repentino (v. cap. 87). La anamnesis suele ser la clave para distinguir entre el síncope y las crisis epilépticas: inicialmente se produce palidez y sudoración, seguidas de visión borrosa, sensación de mareo y náuseas, a las que sigue colapso gradual con pérdida del conocimiento. De importancia es el hecho de que estas características prodrómicas tienen un inicio insidioso y aparecen de forma gradual, a menudo surgiendo a partir de un estado de malestar cuando preceden al síncope. Sin embargo, en la epilepsia donde aura con características similares preceden a una crisis epiléptica, estas características suelen comenzar de forma repentina y duran poco tiempo, y se siguen de otras manifestaciones de crisis parciales complejas, como automatismos estereotípicos. El dolor abdominal, que es un aura frecuente en la epilepsia del lóbulo temporal, aparece en el síncope vasovagal y puede ser un desencadenante o una consecuencia de este proceso (hiperactividad vaginal intestinal). En el síncope vasovagal se puede observar incontinencia urinaria y alguna sacudida convulsiva, con una frecuencia del 10 y el 50% de los casos, respectivamente. La confusión postictal solo aparece en muy pocos casos y lo habitual es que únicamente se produzca una fatiga postictal breve con una capacidad considerable posterior de reanudar las actividades previstas. La mayoría de los niños con síncope vasovagal tiene un familiar de primer grado afectado; se han publicado casos de herencia autosómica dominante, al menos en algunas familias. El EEG es normal y la prueba de la mesa basculante se ha utilizado con fines diagnósticos en casos seleccionados. En la mayoría de los casos con una historia clínica típica, esta prueba no es necesaria. Además, se ha comunicado raramente una **anafilaxia inducida por el ejercicio**. El **síncope por estiramiento**, que ocurre mayoritariamente en adolescentes mientras extienden el cuello

y el tronco hacia atrás y los brazos hacia afuera, o durante la flexión del cuello, el mecanismo de presunción es una interrupción mecánica de la perfusión cerebral producida por una compresión de las arterias vertebrales. En algunos casos, esto puede asociarse a unas apófisis estilomastoideas anormalmente largas que provocan compresión de las carótidas. Si se sospecha la última situación, se requiere neuroimagen con TC o IRM craneal para el diagnóstico apropiado de la anomalía estilomastoidea. La **migránea** también puede inducir un síntoma vasovagal. Otras causas de síntoma incluyen la insuficiencia autonómica primaria, la cual es rara en niños, y la disautonomía familiar es la única forma relativamente frecuente. La **disautonomía familiar**, una enfermedad que se encuentra en los judíos asquenazies, se caracteriza por la ausencia de secreción de lágrimas con las emociones, hiporreflexia rotuliana y ausencia de reacción de exacerbación tras la administración de histamina intradérmica. El **déficit de dopamina β-hidroxilasa** es una causa muy rara de insuficiencia autonómica primaria y se caracteriza por complicaciones en el periodo neonatal (hipotensión, hipotonía, hipotermia), ptosis, paladar óval, hiperlaxitud articular, nicturia y más tarde dificultades en la eyaculación.

Síndrome de taquicardia postural

Véase el capítulo 87.1.

Síncope cardiaco

Véanse también los capítulos 87 y 463.

Los síndromes de QT largo (LQT) pueden causar síncopes de tipo «pájaro» amenazantes para la vida. Acompañando a estos pueden aparecer arritmias ventriculares y, por lo general, *torsades de pointes* o incluso fibrilación ventricular. Cuando se acompaña de sordera congénita, forma parte del síndrome de Jervell y Lange-Nielsen, de herencia autosómica recesiva (tipo 1, LQT 1, asociado con una mutación del canal del potasio *KvLQT1*). El síndrome de Romano-Ward es un síndrome autosómico dominante con penetrancia incompleta (LQT 2 asociado con una mutación en el canal *HERG* del potasio). El LQT 3 se asocia con una mutación en el canal del sodio *SCN1A*, el LQT 4 con una mutación en la proteína ankirina, el LQT 5 (forma más leve) con mutaciones del gen *KCNEL1*, el LQT 6 con mutaciones en el gen del canal de potasio *KCNE2*, el LQT 9 con mutaciones en la proteína caveolina relacionada con los canales del sodio y el LQT 10 con mutaciones del gen *SCN4B* de los canales del sodio. Los LQT 7 y LQT8 se asocian a manifestaciones clínicas y neurológicas. El LQT 7 (síndrome de Andersen-Tawil) está asociado con parálisis periódica, anomalías en el desarrollo del esqueleto, clinodactilia, orejas de implantación baja y micrognatia (mutaciones en el gen *KCNJ2*). El LQT 8 o síndrome de Timothy (con mutaciones en el gen del canal de calcio *CACNA1C*) se manifiesta con cardiopatía congénita, autismo, sindactilia e inmunodeficiencia. Se debe estudiar a todos los miembros de la familia de un niño afectado por un síndrome de LQT. Las personas afectadas necesitan la implantación de desfibriladores cardíacos y a sus familias se les debe enseñar maniobras de reanimación cardiopulmonar. Como regla general, a todos los niños con crisis de nueva aparición de etiología incierta se les debería realizar un ECG para descartar el síndrome LQT, ya que puede enmascarar un trastorno epiléptico. El síncope cardiaco es generalmente súbito, sin aparición gradual y presenta los síntomas que acompañan al síncope vagal. La estenosis aórtica puede causar un síncope repentino en el momento más intenso del ejercicio (por lo general, hipertrófica) o directamente al final (por lo general, valvular) y, si se sospecha, habría que realizar un ecocardiograma.

Migránea y variantes de migránea

La **migránea hemipléjica familiar (MHF)** es un tipo raro de migránea autosómica dominante con la característica predominante de una debilidad motora transitoria. Los ataques comienzan a los 5-7 años. En un niño genéticamente susceptible, los ataques se pueden precipitar por un traumatismo craneoencefálico, ejercicio físico o estrés emocional. Los tres genes identificados habitualmente son *CACNA1A* en la MHF1 (subunidad del canal del calcio neuronal), *ATP1A2* en la MHF2 (subunidad sodio-potasio ATPasa) y *SCN1A* en la MHF3 (subunidad del canal del sodio neuronal). Las mutaciones de otros genes, como *PRRT2*, también pueden producir MHF. Sin embargo, al menos un cuarto de las familias afectadas y la mayoría de los pacientes esporádicos no son portadores de una mutación en estos tres genes. La mayoría de los pacientes presenta cefaleas durante los episodios agudos. La presencia de fenómenos negativos (p. ej., insensibilidad, escotomas visuales), además de fenómenos positivos (parestesias, luces parpadeantes) y la aparición progresiva y sucesiva de síntomas visuales, sensitivos, motores, afásicos y basilares, por ese orden, ayuda a diferenciar estos episodios de las crisis epilépticas. Puede haber déficits cerebelosos persistentes (p. ej., nistagmo, ataxia). Se han usado con éxito el verapamilo, la acetazolamida y la lamotrigina para

prevenir los ataques, y el verapamilo y la ketamina se han empleado para el episodio agudo, los derivados ergotamínicos, el nimodipino, la combinación de mucato de isometepteno, dycloralfenazona y paracetamol, así como probablemente los triptanes y el propranolol se deben evitar, porque se sospecha que agravan los ataques. Como dato interesante, la aparición simultánea de crisis epilépticas también se ha descrito en una minoría de pacientes con migránea hemipléjica. También es importante señalar que los ataques recurrentes similares a la migránea hemipléjica pueden ser un síntoma del síndrome de Sturge-Weber o de varias enfermedades metabólicas (p. ej., encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de seudoictus, así como la hemiplejia alternante de la infancia).

El **vértigo paroxístico benigno de la infancia** es un equivalente migrañoso común que consiste en episodios breves de segundos a minutos de vértigo que a menudo se acompaña de desequilibrio postural y nistagmo. Es importante señalar que el término vértigo no siempre se refiere a un movimiento giratorio; también puede referirse a un movimiento de retropulsión o antepulsión (vértigo titubeante) en el que el niño en ocasiones refiere que ve los objetos moviéndose hacia él. El niño parece asustado durante el episodio. Puede haber sudoración, náuseas y vómitos, así como, en pocos casos, acúfenos. Los episodios suelen remitir a los 6 años. La RM cerebral y el EEG son normales, pero las pruebas calóricas, si se efectúan, pueden mostrar una función vestibular anormal. Se puede utilizar difenhidramina en dosis de 5 mg/kg/día (máximo: 300 mg/día) para los ataques que aparecen de forma agrupada. En raras ocasiones puede requerirse un tratamiento preventivo con ciproheptadina para los ataques frecuentes.

El **síndrome de vómitos cíclicos (SVC)** es otra variante de migránea periódica que responde a los fármacos antimigráneos o antiepilepticos. Este y otros síndromes periódicos se han asociado con mutaciones que también pueden causar una migránea hemipléjica. Los vómitos recurrentes también pueden estar producidos por una neuromielitis óptica, enfermedad de Alexander, patología del tronco del encéfalo, errores congénitos del metabolismo con la presentación intermitente de crisis epilépticas y crisis, habitualmente a partir del lóbulo temporal no dominante. En esta última existe como regla una alteración de la conciencia. La profilaxis del SVC ha incluido fármacos como amitriptilina, propranolol, ciproheptadina, sumatriptán, eritromicina, coenzima Q, fluoxetina o antiepilepticos. El tratamiento agudo consiste generalmente en dextroso al 10% por vía intravenosa, con ondansetrón y un antihistamínico o una benzodiazepina. El síndrome de Alicia en el país de las maravillas (v. Alucinaciones visuales más adelante), migránea confusional y migránea abdominal también son variantes de migránea. Uno debería darse cuenta de que bastantes pacientes con migránea o variantes de migránea (incluida MHF) tienen una epilepsia simultáneamente y los niños con epilepsia tiene una incidencia más alta de cefaleas migrañas comparados con la población general, por lo que los médicos deben ser conscientes de que estos pacientes pueden tener síntomas atribuibles a cualquiera de las dos.

Trastornos psicológicos

Las crisis psicológicas no epilépticas (seudocrisis, CPNE) son reacciones de conversión que pueden diagnosticarse clínicamente basándose en las características de los episodios (tabla 612.2). Normalmente es posible una grabación en vídeo del evento porque la mayoría de los eventos son presenciados. Si es necesario, el diagnóstico se puede confirmar mediante video-EEG con la captación de un episodio que permita eliminar cualquier duda residual acerca de su naturaleza, porque estas crisis suelen ocurrir en pacientes que también sufren crisis epilépticas. Es muy importante una historia social porque las CPNE son, con frecuencia, una reacción ante un abuso físico o sexual ante la incapacidad para afrontar los deberes psicosociales. Se manejan mejor en el momento agudo tanto por la certeza de su naturaleza relativamente benigna como por la realización de un tratamiento de soporte, a la vez que se evita el refuerzo positivo de los episodios. El uso de términos como *crisis no epilépticas por estrés* facilita la comunicación con las familias, dada la connotación percibida a menudo como negativa del término *psicológico*. Se necesita una evaluación psiquiátrica y un seguimiento para destapar la psicopatología subyacente y para establecer un apoyo continuado, porque las crisis psicológicas pueden persistir durante largos períodos de tiempo. La simulación y el trastorno facticio aplicado a otro (antes denominado síndrome de Münchhausen por poderes) son, a menudo, difíciles de diagnosticar, aunque en numerosas ocasiones puede resultar útil realizar un enfoque similar al de las crisis psicológicas, incluyendo un seguimiento con video-EEG. También se han comunicado casos tristes de pérdida de conciencia relacionados con asfixia por los cuidadores a lactantes y preescolares.

Trastorno por dolor paroxístico intenso

El trastorno por dolor paroxístico intenso, previamente denominado síndrome de dolor rectal familiar, está causado por una mutación autosómica

Tabla 612.2 Comparación entre crisis generalizadas y algunos trastornos que pueden simularlas

TRASTORNO	PRECIPITANTES (NO APLICABLE A TODOS LOS PACIENTES)	PRÓDROMOS	SÍNTOMAS ICTALES	SÍNTOMAS POSTICTALES
Crisis generalizadas	Privación de sueño, televisión, videojuegos, patrones visuales y estimulación lumínica	Raramente irritabilidad o cambios de conducta inespecíficos	Habitualmente 2-3 minutos La conciencia puede estar conservada si se producen crisis atónicas o en algunas crisis tónicas Movimientos bilaterales sincrónicos Mordedura de la lengua	Retraso en la recuperación con una depresión postictal o incontinencia (puede ser también ictal)
Síncope: vasovagal	Fatiga, estrés emocional, deshidratación, vómitos, asfixia, deglución	Visión borrosa, acúfenos, mareo, náuseas, diaforesis Llanto en los espasmos del sollozo	Pérdida del conocimiento durante segundos, palidez y raramente crisis anóxicas reflejas	Recuperación rápida con ausencia de depresión postictal
Síncope con crisis anóxicas reflejas	Pequeños golpes en la cabeza, sustos			
Síncope: trigémino-vagal	Derramar agua fría sobre la cara			
Síncope: ortostático	Bipedestación, baño, despertar			
Hiperekplexia	Estímulos auditivos y táctiles	Ninguno	Rigidez tónica, cianosis si es grave, sobresaltos no agotables inducidos por toques en la nariz	Dependiendo de la gravedad, puede haber una depresión postictal
Cardiaco	Ejercicio físico	Ninguno	Pérdida del conocimiento: a menudo de solo pocos segundos, palidez cutánea	Raramente
Psicógeno	Sugestión, estrés	Ninguno	Ojos cerrados, con oposición activa a los intentos de abrirllos Movimientos asincrónicos de agitación de las extremidades que varían entre los ataques Actividad motora que cesa y comienza durante un ataque Llanto No traumatismo Puede responder a la sugestión durante la «pérdida del conocimiento» Habitualmente, más largo de 2-3 minutos	Sin depresión postictal

Adaptada de Obeid M, Mikati MA: Expanding spectrum of paroxysmal events in children: potential mimickers of epilepsy, *Pediatr Neurol* 37(5):309-316, 2007.

dominante con ganancia de función en un canal de sodio (Nav1.7) codificado por el gen *SCN9A*. El trastorno de dolor paroxístico intenso suele comenzar en la infancia y persiste durante toda la vida. Al inicio predominan las manifestaciones autonómicas, con enrojecimiento de la piel en todos los casos y cambio de color arlequín y ataques tónicos. Se observa un síncope muy aparatoso con bradicardia y, a veces, con asistolia. Más tarde, el trastorno se caracteriza por ataques de dolor profundo e insoportable de tipo quemazón a menudo en la región ocular, rectal o en áreas de la mandíbula, pero también de forma difusa en algunos casos. Los ataques son provocados por la defecación, el aire frío, el viento, la comida y las emociones. Se puede usar carbamazepina, pero la respuesta es, a menudo, incompleta. Los niños discapacitados neurológicamente con frecuencia pueden tener irritabilidad sin una etiología clara incluso tras estudios y se ha comunicado que esta responde a gabapentina (para la irritabilidad neurológica).

Tormentas autonómicas

Las tormentas autonómicas también se denominan crisis diencefálicas, hiperactividad simpática paroxística, tormentas simpáticas, inestabilidad autonómica paroxística con distonía, disautonomía y disfunción autonómica central. Los episodios de hiperhidrosis y los cambios de la presión arterial e inestabilidad de la temperatura y autonómica se producen en pacientes con lesión cerebral difusa o lesión hipotalámica localizada, y se han denominado tormentas autonómicas. El término *crisis diencefálicas* no se recomienda, porque los episodios no son verdaderas crisis epilépticas. El tratamiento es difícil y ha incluido, con resultados mixtos, la clonidina, propranolol, baclofeno (oral o intratecal), benzodiazepinas (particularmente, clonazepam), bromocriptina, clorpromazina, hidralazina, metadona, ciproheptadina, morfina y la simpatectomía.

El **síndrome serotoninérgico** causado por antidepresivos, estimulantes, opioides, algunos preparados de fitoterapia, como el hipérico y otros fármacos, puede producir síntomas similares y, si no se identifican, en ocasiones puede ser mortal, al igual que un cuadro similar, el **síndrome neuroléptico maligno** causado por fármacos antipsicóticos.

TRASTORNOS DE LOS MOVIMIENTOS Y OTROS MOVIMIENTOS Y POSTURAS PAROXÍSTICAS

Nerviosismo y clonus neonatal

El nerviosismo consiste en temblores recurrentes. Estos se manifiestan como movimientos simétricos de las extremidades hacia delante y hacia atrás, que se producen de forma espontánea o provocada por el tacto o sonidos fuertes. La supresión del movimiento tras la eliminación del estímulo o mediante la relajación de las extremidades afectadas, la ausencia de síntomas autonómicos y la clara diferencia de las dos fases (contracción rápida, relajación lenta) de actividad clónica y sacudidas mioclónicas muy rápidas indican un evento no epiléptico. Entre las causas posibles hay que citar la hipocalcemia, la hipoglucemias, la retirada de un fármaco y la encefalopatía hipóxico-isquémica, pero los temblores neonatales a menudo también se observan en neonatos normales. El *clonus* producido por una lesión del tracto corticoespinal se observa al final de la lactancia y en la infancia, y puede suprimirse con el cambio de posición. Se considera normal en algunos neonatos la presencia de dos o tres batidas de *clonus*.

Hiperekplexia (síndrome del bebé rígido) y sobresaltos patológicos

La hiperekplexia es un trastorno poco frecuente, esporádico o de herencia dominante, de comienzo neonatal, que se presenta como episodios aparente-

mente letales con rigidez tónica que precipitan una apnea y crisis comiales hipóxicas. Se caracteriza por una triada de rigidez generalizada, mioclonia nocturna y más tarde una respuesta patológica al sobresalto. La rigidez puede causar disfagia, episodios de asfixia, luxaciones de cadera, hernias umbilicales o inguinales y retraso del desarrollo motor. La rigidez en la forma neonatal mejora hacia el año de vida y puede desaparecer durante el sueño. La causa genética consiste en un defecto en las subunidades α o β de los receptores de glicina sensibles a la estricnina. Sin embargo, también se han descrito como causantes otras mutaciones menos comunes que alteran el complejo de señalización del receptor de glicina. Se puede provocar un signo específico de diagnóstico tocando la nariz, lo que produce un reflejo de sobresalto inagotable con retracción de la cabeza. El baño, un despertar repentino y los estímulos táctiles o auditivos pueden inducir los ataques. El diagnóstico diferencial incluye el síndrome congénito de la persona rígida, la epilepsia por sobresalto, las crisis mioclónicas, la tetania neonatal, la toxicidad por fenotiazina y el síndrome de Schwartz-Jampel. Es fundamental establecer un diagnóstico precoz para comenzar el tratamiento con clonazepam, porque un episodio prolongado puede causar una lesión cerebral hipólica. Otros antiepilepticos también han sido eficaces. La flexión repetida del cuello y de las caderas del niño (maniobra de Vigevano) puede abortar los episodios. Es de señalar que se han comunicado casos raros complejos de niños con hiperekplexia y crisis epilépticas simultáneas (incluidas crisis mioclónicas). En otros niños, después de una lesión cerebral, y en muchos pacientes con parálisis cerebral puede observarse un **reflejo de sobresalto exagerado**. Esto es más frecuente que la hiperekplexia. En la enfermedad de Tay-Sachs y en otras gangliosidosis similares se produce un sobresalto exagerado por el sonido, que ha sido interpretado, de manera inapropiada, como hiperacusia. Puede aparecer normalmente **hipo** en neonatos aunque puede ser una característica de los síndromes de hiperglicinemia no cétosica, citrulinemia y neuromielitis óptica; el último se presenta más tarde durante la infancia y la adolescencia más que en neonatos. Además, en niños con enfermedades neurológicas, pueden expresarse clínicamente un repertorio limitado de movimientos y conductas, sobresalto, despertares o signos de distrés con movimientos estereotipados que imitan crisis epilépticas.

Torticolis paroxística benigna de la lactancia

Este trastorno se presenta generalmente como episodios matutinos indoloros de retrocolis y más tarde torticolis, a menudo causado por los cambios de postura. Los ataques pueden comenzar con movimientos oculares anormales, para progresar a la permanencia en una postura anormal. Esto, por lo general, tiene una duración de minutos (denominados habitualmente paroxísticos más que periódicos) o más frecuentemente horas, y a veces días (generalmente periódicos). Los exámenes neurológicos entre los ataques, el EEG y los estudios de neuroimagen son normales. Afecta más a las niñas que a los niños (3:1), a menudo comienza antes de los 3 meses y remite de forma espontánea antes de cumplir los 5 años. El tratamiento médico no es necesario. Se considera como un equivalente migrañoso y se puede observar asociado con migraña en algunas familias.

Síndrome de Sandifer y rumiación

El reflujo gastroesofágico en los bebés puede causar episodios paroxísticos de rigidez generalizada y postura en opistótónos que puede acompañarse de apnea, mirada fija y sacudidas mínimas de extremidades. Los episodios suelen ocurrir 30 minutos después de la toma. En los niños mayores, este síndrome se manifiesta con movimientos episódicos distónicos o discinéticos consistentes en laterocolis, retrocolis o torticolis, cuya fisiopatología exacta se desconoce. El reflujo también puede presentarse como rumiación consistente en una contracción de los músculos abdominales seguida de movimientos de masticación y salivación, y en ocasiones vómitos.

Hemiplejía alternante de la infancia

Este trastorno infrecuente, a menudo grave, consiste en ataques de hemiplejía flácida que afectan a uno o ambos lados, con una duración de minutos a días, a partir de los primeros 18 meses de vida. Las manifestaciones más precoces incluyen nistagmo paroxístico que a menudo es monocular e ipsilateral a la hemiplejía o a la distonía. Es la norma que se producen episodios distónicos. Los pacientes pueden tener episodios de disminución del nivel de conciencia y confusión que no son epilépticos. La mayoría de los niños también tienen ataxia y un retraso en el desarrollo, y bastantes pueden tener coreoatetosis y problemas del comportamiento. La mayoría de los pacientes al principio son diagnosticados erróneamente de tener una epilepsia focal refractaria con parálisis de Todd. Alrededor de la mitad también tienen crisis epilépticas, lo que hace incluso más difícil el diagnóstico diferencial. La flunarizina a dosis de 2,5-20 mg/día reduce la frecuencia y gravedad de los ataques. La mayoría de los casos se deben a mutaciones del gen *ATP1A3* aunque, en pocas ocasiones, se puede producir un cuadro clínico similar por mutaciones

del gen *ATP1A2* o del gen del transportador de glucosa 1 (*GLUT1/SLC2A1*). Es de remarcar que también se ha comunicado el gen *ATP1A3* en un síndrome de **encefalopatía recurrentes con ataxia cerebelosa (ERAC)** durante enfermedades febres.

Discinesias paroxísticas y otros trastornos del movimiento

Estos trastornos se caracterizan por ataques repentinos, que consisten en movimientos coreicos y distónicos, balísticos o mixtos (tabla 612.3). Una sensación de fatiga o debilidad limitada hacia un lado puede anunciar un ataque. La conciencia está preservada y los pacientes pueden realizar una actividad motora, como caminar, a pesar del ataque. La variabilidad en el patrón de la gravedad y la localización entre los distintos ataques también pueden ayudar a diferenciarlas de las convulsiones. La frecuencia de los ataques aumenta en la adolescencia y disminuye constantemente en la tercera década de la vida. El examen neurológico entre los ataques, el EEG, las pruebas de laboratorio y los estudios de neuroimagen son normales. La **corea** consiste en unos movimientos involuntarios rápidos que son más lentos que la mioclonía y no son ritmicos. Las causas frecuentes son la corea de Sydenham postestreptocócica, el síndrome antifosfolípido primario y el lupus eritematoso sistémico. Las **reacciones medicamentosas** pueden dar lugar a movimientos anormales, estas incluyen las **crisis oculógiras** con muchos antieméticos y toxicidad por lamotrigina, coreoatetosis con la fenitoína, distonía y discinesias faciales con los fármacos antidopaminérgicos y los tics con la carbamazepina. Los accidentes cerebrovasculares, las lesiones focales cerebrales, los trastornos del tejido conjuntivo (p. ej., el lupus eritematoso sistémico), la vasculitis o los trastornos metabólicos y genéticos también pueden causar trastornos del movimiento. Se han descrito mutaciones en los genes del transportador de glucosa 1 (*GLUT1/SLC2A1*) en pacientes con **discinesia inducida por el ejercicio**.

Tics motores

Se trata de movimientos que pueden controlarse de forma parcial y se asocian con un impulso para realizarlos y con alivio posterior. Suelen agravarse con las emociones y con frecuencia cambian de características a lo largo del tiempo. Los **tics simples**, que se producen en algún momento en, aproximadamente, uno de cada cinco niños, implican a uno o dos grupos musculares: los **tics complejos** implican tics o grupos musculares múltiples, y el **síndrome de Tourette** consiste en tics motores múltiples y tics vocales durante más de 1 año. En los pacientes con tics que tienen el síndrome de Tourette, a menudo existe una historia familiar de tics y/o trastorno obsesivo-compulsivo o rasgos de personalidad. Algunos casos raros parecen ocurrir después de infecciones estreptocócicas precedentes y han sido denominados PANDAS (trastorno neuropsiquiátrico pediátrico autoinmune asociado a infecciones estreptocócicas). Por otra parte, PANS se refiere al inicio agudo de síntomas obsesivo-compulsivos con otros problemas del comportamiento y a menudo con tics, pero sin la asociación con infecciones estreptocócicas (síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo).

Ataxias episódicas

Las ataxias episódicas abarcan grupos de enfermedades clínica y genéticamente heterogéneas que se manifiestan con ataxia truncal recurrente e incoordinación. De los ocho síndromes descritos hasta el momento, solo dos (los tipos 1 y 2) se han descrito en un gran número de familias de grupos étnicos distintos. El **tipo 1** está causado por mutaciones en los canales Kv1.1 de potasio dependientes de voltaje. Se caracteriza por breves episodios (de segundos a minutos de duración) de ataxia cerebelosa y, ocasionalmente, crisis parciales con mioquimia interictal como principal característica diagnóstica. El **tipo 2** se caracteriza por ataques más largos (de minutos a horas de duración) y signos cerebelosos interictales. Está causado por mutaciones en el gen del canal del calcio voltaje-independiente CACNA1A. Este tipo es más sensible que el tipo 1 a la acetazolamida; el fármaco puede reducir la frecuencia y gravedad de los ataques, pero no los signos y síntomas interictales.

Paroxismos motores benignos de la infancia

Las **mioclonías benignas de la infancia** consisten en sacudidas mioclónicas de las extremidades en estado de vigilia y, a veces, también durante el sueño sin cambios epilépticos simultáneos en el EEG en un niño neurológicamente normal. Los **ataques de temblor** se caracterizan por temblores rápidos de la cabeza, los hombros y el tronco, de segundos de duración, a menudo asociados con la comida, que se repiten varias veces al día. Otros han considerado estos ataques como una manifestación temprana del temblor esencial, porque a menudo presentan antecedentes familiares de temblor esencial. Los **ataques atónicos cefálicos infantiles** consisten en caídas de la cabeza repetidas, cientos o miles al día, generalmente aparecen a los 3-6 meses de vida y remiten espontáneamente en el primer año de vida, sin

Tabla 612.3 Diagnósticos diferenciales de varios tipos de discinesia paroxística

CARACTERÍSTICAS		DPC	DPNC		DPE	DPH (EPILEPSIA CON CRISIS EPILÉPTICAS DISTÓNICAS)
			DPNC1 (MR1+VE)	DPNC2 (MR1-VE)		
Nomenclatura	CPC	CPD, CPF	CPD, CPF	DtPE	ENLFAD	
Herencia	AD-16q	AD-2q35	AD-2q13	AD/AR	AD-20q13, 15q24, 1q21, 8p21	
Gen	PRRT2	MR1	Desconocido	SLC2A1	CHRNA4, CHRNB2, KCNT1	
Edad en el momento del inicio (años)	1-20	<1-12	1-23	Generalmente en la infancia	Generalmente en la infancia	
Desencadenantes	Movimiento súbito de todo el cuerpo	Café, alcohol, estrés	Ejercicio	Después de 10-15 min de ejercicio	Sueño	
Características clínicas	Corea, atetosis, balismo, distonía	Corea, atetosis, distonía, balismo	Corea, atetosis, distonía, balismo	Sobre todo, distonía de la pierna	Despertares con postura distónica	
Duración habitual	<1-5 min	De 10 min a 1 h	De 10 min a 2-3 h	10-15 min	<1 min	
Frecuencia	1-20/día	1/semana	1/semana	Diaría, semanal o mensual	Varias/noche	
Asociaciones	Crisis del lactante, migraña, calambre del escribiente, temblor esencial	Migraña	Epilepsia	ER-DPE-CE		
Fármacos	Carbamazepina Difenilhidantoína Oxcarbazepina	Clonazepam Benzodiazepina	Clonazepam Benzodiazepina	Acetazolamida L-DOPA Antiepilépticos Trihexifenidilo Dieta cetogénica en los casos de la mutación SLC2A1	Carbamazepina Oxcarbazepina	
Pronóstico	Excelente	Excelente, peor que DPC	Mínimamente peor que DPNC MR1+	Mala respuesta a la medicación	Excelente	

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CPC, coreoatetosis paroxística cinesigénica; CPD, coreoatetosis paroxística distónica; CPF, coreoatetosis paroxística familiar; DPC, discinesia paroxística cinesigénica; DPE, discinesia paroxística inducida por el ejercicio; DPH, discinesia paroxística hipnogénica; DPNC, discinesia paroxística no cinesigénica; DtPE, distonía paroxística inducida por el ejercicio; ENLFAD, epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante; ER-DPE-CE, epilepsia rolandica-distonía paroxística inducida por el ejercicio-calambre del escribiente; MR1, regulador de la miofibrillogénesis 1 negativo; MR1+, regulador de la miofibrillogénesis 1 positivo.

De Friedman NR, Ghosh D, Moodley M: Syncope and paroxysmal disorders other than epilepsy. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editors: *Swaiman's Pediatric Neurology*, 5th ed., Philadelphia, 2012, WB Saunders, Table 65-1.

actividad EEG epiléptica simultánea. La remisión espontánea se produce en los tres síndromes, en general al cabo de unos meses. El video-EEG es normal ictal e interictalmente en estos síndromes aunque se debe realizar para distinguirlos de los espasmos infantiles y de las mioclonías epilépticas. Se ha descrito en varias familias un cuadro de **temblor mentoniano hereditario** a una frecuencia más rápida de 3 Hz, que comienza poco después de nacer y se precipita por el estrés.

Disfunción del tronco del encéfalo

La postura de decorticación o de descerebración que simula una crisis epiléptica tónica puede ser secundaria a una hidrocefalia descompensada, hemorragia intracraneal, tumores cerebrales, malformación de Chiari u otras causas de aumento súbito de la presión intracraneal que causen una disfunción del tronco del encéfalo. El término crisis cerebelosas se ha usado para describir caídas súbitas, posturas en extensión con grados variables de alteración de la conciencia y compromiso respiratorio secundarios a lesiones ocupantes de espacio de fosa posterior y casi herniación en «tumores cerebelosos descompensados» y casos concretos de malformación de Chiari.

Trastornos psicológicos

Muchos trastornos psicológicos pueden confundirse con crisis epilépticas. Una conducta placentera similar a la masturbación puede aparecer desde la infancia y puede consistir en movimientos de balanceo rítmico en una posición de sentado o acostado, o flexión y aducción rítmica de la cadera. La **gratificación infantil** (masturbación) es más frecuente en niñas de 2-3 años y se asocia a menudo con sudoración, respiración irregular y gruñidos, pero sin pérdida de conciencia. Ocasionadamente se asocia con abuso infantil o con otras psicopatologías. Las **estereotipias** o movimientos repetitivos que son más complejos que los tics y que no cambian ni aparecen ni desaparecen como lo hacen los tics (p. ej., pequeños golpes en la cabeza, movimientos de balanceo de la cabeza y del cuerpo, y movimientos de aleteo de las manos), por lo general ocurren en niños con daño neurológico. Un **manierismo** es un patrón de conducta situacional y socialmente aceptable que se observa

en situaciones particulares, como realizar gestos al hablar. Los manierismos no deberían confundirse con las estereotipias, que suelen ser omnipresentes en casi cualquier actividad, como agitar la cabeza o las manos en múltiples situaciones. Las estereotipias, a diferencia de los manierismos, aumentan con el estrés. A diferencia de los tics y los manierismos, las estereotipias suelen comenzar antes de los 3 años, afectan a más partes del cuerpo, son más rítmicas y, lo más importante, se producen cuando un niño está abstraído con un objeto o actividad de interés; los niños pocas veces tratan de suprimir las estereotipias. Los **ataques de pánico y ansiedad** se han descrito, a veces, en niños y pueden ser clínicamente indistinguibles de las crisis epilépticas verdaderas y, por tanto, pueden requerir una monitorización de video-EEG. Los **ataques de rabia**, por lo general, ocurren en pacientes con un trastorno de la personalidad y no suelen ser crisis comiciales, aunque algunos casos raros de crisis parciales pueden manifestarse como ataques de ira. Los **desmayos por hiperventilación** pueden ser precipitados por ansiedad y se asocian con mareos, hormigueo y, a veces, espasmo carpopedal. La **amnesia global transitoria** consiste en la pérdida aislada de memoria a corto plazo de minutos a horas que se produce, sobre todo, en los adultos aunque ha sido comunicada en niños. La etiología puede ser estrés emocional, un trastorno epiléptico, migraña, un trastorno vascular o una reacción relacionada con un fármaco.

ANOMALÍAS OCULOMOTORAS Y VISUALES Paroxismo tónico de la mirada vertical de la infancia

Por lo general, comienza antes de los 3 meses y consiste en ataques prolongados (horas o días) de desviación de la mirada continua o episódica hacia arriba, conservándose los movimientos oculares horizontales. Se puede observar un nistagmo con la fase rápida hacia abajo con la mirada hacia el suelo. Los síntomas disminuyen o se alivian con el sueño, se exacerbán con la fatiga y las infecciones y remiten espontáneamente después de unos años. Hasta el 50% de los pacientes puede tener retraso psicomotor y del lenguaje. Aunque los estudios de laboratorio y de neuroimagen no fueron reveladores en los casos más trascendentales, se han descrito más tarde lesiones de sus-

tancia blanca en algunos pacientes. Se ha comunicado una asociación con mutaciones del gen *CACNA1A* en unos pocos pacientes que también sufrían ataxia, lo que apunta a una heterogeneidad etiológica y clínica. El diagnóstico diferencial incluye reacciones farmacológicas, tics, enfermedad de Chediak-Higashi, síndrome de Rett y enfermedad de Wilson. Sin embargo, la mayoría de estas aparecen a edades más tardías. El tratamiento con dosis bajas de levodopa/carbidopa puede ser útil. Es de remarcar que se ha comunicado simultáneamente epilepsia con crisis de ausencia en unos pocos casos.

Apraxia oculomotora e intrusiones sacádicas

En la apraxia oculomotora se hallan afectados los movimientos sacádicos oculares. La cabeza se gira de forma súbita para compensar el deterioro de la mirada lateral y simula convulsiones. Este trastorno puede ser idiopático (apraxia oculomotora congénita de Cogan) o puede ocurrir en el contexto de un síndrome de Joubert, ataxia-telangiectasia, ataxias espinocerebelosas o en enfermedades lisosomales. Se cree que en algunos de estos trastornos se produce una pérdida selectiva de células de Purkinje necesarias para inhibir a las neuronas que regulan los movimientos rápidos de los ojos e iniciar el movimiento sacádico del ojo. Las intrusiones sacádicas son movimientos conjugados de los ojos, involuntarios y repentinos, desde la posición ocular deseada, y que no son necesariamente patológicos.

Espasmo nutans

Este trastorno se presenta con una tríada consistente en nistagmo, inclinación de la cabeza y movimientos de cabeceo de esta. Si se produce una fluctuación diurna, los síntomas pueden simular los de las crisis epilépticas. Se debe realizar una RM cerebral, porque la tríada se ha asociado con masas en el quiasma óptico y en el tercer ventrículo. También se debe descartar una retinopatía. Si no se presentan estas asociaciones, la remisión se produce antes de los 5 años.

Síndrome opsoclonus-mioclonus

En el síndrome de *opsoclonus-mioclonus*, el término «ojos danzantes» se refiere a los movimientos oculares continuos, al azar, irregulares y conjugados que pueden fluctuar en intensidad. El hallazgo generalmente se acompaña de mioclónias y ataxia («pies danzantes»). El neuroblastoma (con mayor frecuencia), encefalitis y una presunta etiología postinfecciosa son causas posibles. Además de tratar la etiología subyacente, con frecuencia se necesitan la hormona adrenocorticotropa (ACTH), los corticoides, el rituximab y el clonazepam. Las recurrencias no son infrecuentes y es común un retraso en el desarrollo. El *opsoclonus* y el *mioclonus* pueden recurrir tras el tratamiento. El pronóstico neurológico a largo plazo continúa siendo sombrío, aunque la presencia de este síndrome se asocia a una respuesta favorable al tratamiento de un neuroblastoma concomitante. El *opsoclonus* con *mioclonus* epiléptico también se ha descrito en un niño con deficiencia del transportador de glucosa 1 (GLUT1).

Ensismamiento y mirada perdida

La mirada perdida o mirada fija puede ser una manifestación de una crisis de ausencia, aunque debe diferenciarse de la actitud de soñar despierto o ensimismamiento, del comportamiento de mirada fija por fatiga y de una falta de atención. Esto es habitual en niños con **trastorno por déficit de atención** porque a estos pacientes con frecuencia se les deriva para descartar crisis de ausencia. La hiperventilación en la consulta precipita las ausencias y es una prueba clínica útil. Los episodios de mirada fija solo en ciertos ambientes (p. ej., el colegio) es poco probable que sean crisis epilépticas. Además, la sensibilidad a estimulaciones como el tacto y la falta de interrupción de la actividad de juego caracterizan los episodios de mirada fija no epiléptica. Los niños a menudo se quedan **ensimismados**, y cuando se siente sobrecargados por estímulos o exigencias externas pueden **quedarse con la mirada perdida** y desconectar, ignorando lo que tienen alrededor.

Alucinaciones visuales

Las **crisis del lóbulo temporal** pueden asociarse a auras visuales complejas, como la visión de personas y lugares, a menudo con manifestaciones subsiguientes de una crisis focal. Las **crisis del lóbulo occipital** generalmente producen alucinaciones visuales y pueden aparecer como auras aisladas o pueden acompañarse de cefalea y náuseas (epilepsia occipital benigna de tipo **Gastaut**), lo que dificulta diferenciarlas de la migraña. Las alucinaciones en las crisis occipitales se caracterizan por la visualización de formas, círculos y puntos coloreados que se observan unos segundos y que se limitan a un hemisferio, mientras que las auroras migrañosas suelen durar minutos y consisten en líneas blancas y negras, escotomas y/o espectros de fortificación que comienzan en el centro de la visión. La **niebla visual** es un fenómeno que

puede confundirse con crisis occipitales y con un aura migrañosa. Consiste en puntos diminutos dinámicos continuos en todo el campo visual que dura >3 meses con, al menos, dos de cuatro síntomas visuales específicos adicionales (imágenes persistentes [esto es, palinopsia], fenómenos visuales potenciados [es decir, fenómenos entotópicos, como miodesopsias excesivas y fotopsias], fotofobia y alteración de la visión nocturna [esto es, nictalopia]). Aunque puede aparecer en pacientes con migraña o con estrés psicológico, la patología subyacente no ha sido aclarada. Al contrario que en la migraña, se asocia a un metabolismo aumentado en vez de disminuido en los escáneres mediante PET del *girus lingual*, que es el área de la memoria visual, y los pacientes no responden habitualmente a los tratamientos antimigránnos. El **síndrome de Alicia en el país de las maravillas** consiste en una distorsión visual del propio cuerpo o del entorno (más grande, más pequeño, más cercano o más distante) y se ha asociado a migraña, epilepsia, infección aguda, como el virus de Epstein-Barr, o fiebre. Las alucinaciones también pueden ser **secundarias a otras causas**: exposición a fármacos, lesiones menencefálicas y enfermedades psiquiátricas. Además, se pueden producir alucinaciones asociadas a la retina en forma de destellos de luz en el contexto de etiologías inflamatorias, traumatismos o edema del nervio óptico. El **síndrome de Charles Bonnet** es la aparición de alucinaciones visuales debidas a una pérdida visual de origen ocular o, a veces, de patología intracraneal.

TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL SUEÑO

Los eventos paroxísticos no epilépticos relacionados con el sueño son más frecuentes en los pacientes epilépticos que en la población general, por lo que su diagnóstico es difícil. Hay que destacar que el patrón EEG de las crisis epilépticas del lóbulo frontal puede ser similar al que se observa en los despertares normales, lo que dificulta su diagnóstico, sobre todo porque tienen manifestaciones hipermotoras inespecíficas, como movimientos de golpeteo, balanceo corporal, patadas, movimientos de boxeo o pedaleo, flexión del cuerpo, movimientos de carrera y diversas vocalizaciones. El diagnóstico de estas crisis epilépticas se basa en la aparición de eventos muy estereotipados, generalmente breves (<1 minuto) varias veces por la noche en la fase de sueño sin movimientos oculares rápidos.

Mioclonía benigna durante el sueño y mioclónias neonatales durante el sueño

Las mioclónias neonatales durante el sueño consisten en movimientos repetitivos y rítmicos, por lo general bilaterales, con participación de los miembros superiores e inferiores durante el sueño sin movimientos oculares rápidos, a veces imitando crisis clónicas. Aunque la regla es que no es sensible a estímulos, un balanceo lento (1 Hz) del niño en una dirección cefalocaudal es una prueba diagnóstica específica que a veces puede reproducir la mioclónia neonatal del sueño. La falta de cambios autonómicos, la aparición solo en el sueño y la supresión por despertares pueden ayudar a diferenciar estos eventos de las crisis epilépticas. La remisión es espontánea generalmente a los 2-3 meses. En niños mayores y adultos, las mioclónias durante el sueño consisten en sacudidas mioclónicas al azar de las extremidades.

Trastornos por despertar incompleto en la fase sin movimientos oculares rápidos

Se producen despertares confusionales nocturnos breves durante el sueño de ondas lentas y son normales en los niños. Estos episodios pueden variar desde la masticación, la sedestación y la murmuración hasta el sonambulismo agitado, y suelen durar 10-15 minutos. En el **sonambulismo** a menudo hay antecedentes familiares positivos y generalmente sucede 1-3 horas tras el inicio del sueño. Los **terrores nocturnos** también ocurren en el sueño profundo, la mayoría entre los 2 y los 7 años y, sobre todo, en varones. El estrés aumenta el riesgo de ambos. En los terrores nocturnos, el niño grita, parece aterrorizado, tiene las pupilas dilatadas, taquicardia, taquipnea, falta de respuesta, agitación y actitud furiosa que se incrementan al intentar consolarle, es difícil de despertar y puede tener alguna o ninguna vocalización. En los niños mayores con terrores nocturnos puede haber una etiología psicológica subyacente. El diagnóstico se basa en la historia clínica. Sin embargo, en raras ocasiones, se necesita una monitorización con video-EEG, sobre todo si la anamnesis sugiere características motoras estereotipadas. A veces, el uso de diazepam antes de acostarse (0,2-0,3 mg/kg) o clonazepam (de 0,125 a 0,5 mg) puede ayudar a controlar el problema mientras que se investigan los factores psicológicos. El **síndrome de piernas inquietas** puede provocar disestesias dolorosas en las piernas que causan despertares nocturnos e insomnio. Puede ser de etiología genética o asociado con una deficiencia de hierro, enfermedad sistémica o con algunos fármacos como antidepresivos. El tratamiento se basa en actuar sobre la causa subyacente y, si es necesario, en el uso de fármacos dopaminérgicos, como la levodopa/carbidopa, o antiepilepticos, como la gabapentina.

Trastornos del sueño de movimientos oculares rápidos

A diferencia de los terrores nocturnos, las **pesadillas** tienden a ocurrir más avanzada la noche, y el niño recuerda el episodio. El **trastorno del comportamiento durante el sueño de movimientos oculares rápidos** consiste en una pérdida de la atonía durante el sueño REM, lo que capacita a los pacientes a comportarse según sus sueños y, por tanto, imitan las crisis nocturnas del lóbulo frontal o temporal. Es más frecuente en adultos. Es más probable que los sufran los niños con autismo y retraso del desarrollo que otros niños.

Trastornos de la transición del sueño

Los movimientos estereotipados de la cabeza durante la noche (**jactatio capitis nocturna**), de balanceo, movimientos repetitivos de extremidades o vaivén del cuerpo ocurren a menudo en lactantes y en niños pequeños mientras tratan de conciliar el sueño y pueden confundirse con crisis epilépticas o espasmos. Generalmente remiten de forma espontánea a la edad de 5 años. No precisan ningún tratamiento específico, aunque en casos excepcionales puede utilizarse clonazepam a la hora de acostarse.

Síndrome de narcolepsia-cataplejia

La narcolepsia se caracteriza por somnolencia diurna excesiva, cataplejia, parálisis del sueño, alucinaciones hipnagógicas y trastornos del sueño durante la noche. La persistencia de la atonía del sueño de movimientos oculares rápidos después de despertarse o su aparición durante el periodo de vigilia provoca una parálisis del sueño o cataplejia, respectivamente. La pérdida del tono en la cataplejia se produce en respuesta a las emociones fuertes y progresiva de forma cefalocaudal, lo que provoca una caída por etapas, en lugar de producirse de forma repentina. En la cataplejia no hay afectación del nivel de conciencia. La pérdida selectiva de las neuronas secretoras de hipocretina en el hipotálamo da lugar a este trastorno. El hecho de que DQB1*0602 sea un alelo HLA predisponente identificado en el 85-95% de los pacientes con narcolepsia-cataplejia sugiere que la pérdida neuronal se produce por un trastorno autoinmune. El diagnóstico se basa en la prueba de latencias múltiples del sueño. El tratamiento se basa en siestas programadas, fármacos como anfetaminas, metilfenidato, antidepresivos tricíclicos, modafinilo u oxibato de sodio y el asesoramiento acerca de las precauciones en el trabajo y la conducción.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

estrategia de tratamiento que incorpore tratamientos agudos, preventivos y terapias conductuales.

La **cefalea secundaria** es un dolor de cabeza que representa un síntoma de una enfermedad subyacente (v. [tabla 613.1](#)). La enfermedad subyacente debe estar claramente presente como una causa directa de la cefalea con una asociación estrecha temporal y de los síntomas. A menudo, esto es difícil cuando dos o más enfermedades comunes coinciden en el tiempo, lo que frecuentemente conduce al diagnóstico erróneo de una cefalea primaria como si se tratara de una cefalea secundaria. Esto es lo que sucede, por ejemplo, cuando una migraña se diagnostica erróneamente como una cefalea secundaria a sinusitis. En general, los datos clave de una cefalea secundaria son la probable relación directa causa-efecto entre el dolor de cabeza y el factor desencadenante. A este respecto, cuando la causa presunta de la cefalea secundaria ha sido tratada (antibióticos) o se ha dado un margen adecuado de tiempo para su resolución (cefalea postraumática), los síntomas de la cefalea deberían haberse resuelto. Si esto no ocurre, se debe reevaluar el diagnóstico o la eficacia del tratamiento.

En todos los casos de cefaleas primarias, la exploración neurológica debe ser normal. Si no es normal o se sospecha una cefalea secundaria, esto plantea una señal de alarma. *La presencia de un examen neurológico anormal o de síntomas neurológicos infrecuentes son pistas clave que justifican una investigación adicional.*

613.1 Migraña

Andrew D. Hershey, Marielle A. Kabbouche,
Hope L. O'Brien y Joanne Kacperski

La migraña es el tipo más frecuente de cefalea recurrente que preocupa a los progenitores y a los médicos de atención primaria, pero todavía hay muchos casos que no se diagnostican y que no se tratan adecuadamente, sobre todo en niños y adolescentes. La migraña se caracteriza por ataques episódicos que pueden ser de intensidad moderada a grave, focalizados, tienen un carácter pulsátil y pueden estar asociados a náuseas, vómitos, fotofobia y/o sonofobia. En comparación con la migraña en adultos, la migraña pediátrica es más breve y tiene una localización bilateral, a menudo bifrontal. La migraña también puede estar asociada con un aura que puede ser típica (visual, sensorial o disfásica) o atípica (hemiplájica, síndrome de Alicia en el país de las maravillas) ([tablas 613.2-613.6](#)). Además, se han descrito diversas variantes de migraña y, en los niños, incluyen síntomas abdominales relacionados sin cefalea y los síndromes periódicos indoloros de la infancia (v. [tabla 613.1](#)). El tratamiento de la migraña requiere la incorporación de un plan de tratamiento agudo, un plan de tratamiento preventivo si la migraña se produce con frecuencia o es incapacitante, y un apoyo conductual para ayudar al paciente a enfrentarse tanto a los ataques agudos como a los ataques frecuentes o persistentes si están presentes.

EPIDEMIOLOGÍA

Hasta el 75% de los niños ha tenido un episodio de una cefalea significativa a la edad de 15 años. Los dolores de cabeza recurrentes son menos comunes, pero siguen siendo muy frecuentes. La migraña se produce hasta en el 10,6% de los niños entre los 5 y 15 años y hasta en el 28% de los adolescentes mayores. Cuando las cefaleas se producen más de 15 días al mes, se denominan migraña crónica y pueden aparecer hasta en el 1% de niños y adolescentes. El riesgo de conversión en una cefalea diaria se hace más probable en la medida en que aumenta la frecuencia o se usan tratamientos agudos no eficaces. Esto explica la necesidad de tratar las cefaleas de forma energética o de prevenir todas las cefaleas, intentando evitar la transformación en migraña crónica.

La migraña puede afectar a la vida de un paciente por el absentismo escolar, la limitación de las actividades en el hogar y la restricción de las actividades sociales. Esto puede valorarse a través de herramientas simples como el PedMIDAS. En la medida en que los dolores de cabeza se hacen más frecuentes, su impacto negativo aumenta en magnitud. Esto puede dar lugar a complicaciones adicionales, como la ansiedad y el absentismo escolar, lo que requiere un plan de tratamiento más amplio.

CLASIFICACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han establecido criterios para orientar el estudio clínico y científico de las cefaleas, los cuales se resumen en la *Clasificación internacional de las cefaleas*, 3.^a edición (ICHD-3 beta). En la [tabla 613.1](#) se comparan los distintos tipos de migraña; en las [tablas 613.2-613.6](#) se enumeran los criterios específicos de los tipos de migraña.

Capítulo 613

Cefaleas

Andrew D. Hershey,
Marielle A. Kabbouche, Hope L. O'Brien
y Joanne Kacperski

La cefalea es un síntoma común en niños y adolescentes. El dolor de cabeza puede ser el problema principal o constituir un síntoma de otro trastorno (una cefalea secundaria). El hecho de reconocer esta diferencia es esencial para la elección del diagnóstico e instaurar un tratamiento apropiado que garantice el control eficaz del dolor de cabeza. Las cefaleas primarias son, la mayoría de las veces, recurrentes, episódicas y, en la mayoría de los niños, de presentación esporádica.

Las formas más frecuentes de *cefalea primaria* en la infancia son la migraña y la cefalea tensional ([tabla 613.1](#)). Otras formas de cefalea primaria, incluidas las cefaleas autónomicas del trigémino y las cefaleas en racimos, se producen con mucha menor frecuencia. Una cefalea primaria puede provocar dolores de cabeza muy frecuentes o, incluso, diarios, lo que puede llevar al diagnóstico de migraña o de cefalea tensional crónica, que es cada vez más reconocido como un problema en niños y adolescentes. Estas cefaleas más frecuentes pueden tener un enorme impacto en la vida del niño y del adolescente, como se refleja en el absentismo escolar y en una disminución del rendimiento escolar, y pueden conducir a aislamiento social y a alteraciones de las relaciones familiares. Para reducir este impacto, se debe realizar una

Tabla 613.1

Clasificación de las cefaleas (diagnóstico según el código de la ICHD-3 beta)

MIGRAÑA	CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO VASCULAR CRANEOAL Y/O CERVICAL
Migrana con o sin aura	Cefalea atribuida a ictus isquémico o accidente isquémico transitorio
Migrana con aura típica (con o sin cefalea)	Cefalea atribuida a hemorragia intracerebral no traumática
Migrana con aura troncoencefálica	Cefalea atribuida a hemorragia subaracnoidea no traumática
Migrana hemipléjica (esporádica o familiar de los tipos 1, 2, 3 u otros locus genéticos)	Cefalea atribuida a hemorragia subdural aguda no traumática
Migrana retiniana	Cefalea atribuida a malformación vascular no rota
Migrana crónica	Cefalea atribuida a aneurisma sacular no roto
<i>Complicaciones de la migrana</i>	Cefalea atribuida a malformación arteriovenosa
Estado migrañoso	Cefalea atribuida a fistula arteriovenosa dural
Aura persistente sin infarto	Cefalea atribuida a angioma cavernoso
Infarto migrañoso	Cefalea atribuida a angiomatosis encefalotrigeminal o leptomenígea (síndrome de Sturge-Weber)
Crisis epiléptica desencadenada por aura migrañosa	Cefalea atribuida a arteritis
<i>Síndromes episódicos que pueden asociarse a migrana</i>	Cefalea atribuida a arteritis de células gigantes
Trastorno gastrointestinal recurrente	Cefalea atribuida a vasculitis primaria del sistema nervioso central
Síndrome de vómitos cílicos	Cefalea atribuida a vasculitis secundaria del sistema nervioso central
Migrana abdominal	Cefalea atribuida a trastorno de la arteria carótida cervical o de la arteria vertebral
Vértigo paroxístico benigno	Cefalea o dolor facial o cervical atribuido a disección de la arteria carótida cervical o de la arteria vertebral
Torticolis paroxística benigna	Cefalea postendarterectomía
Cólicos episódicos	Cefalea atribuida a angioplastia carotídea o vertebral
CEFALEA TENSINAL (CT)	Cefalea atribuida a trombosis venosa cerebral
Cefalea tensinal episódica infrecuente con o sin hipersensibilidad de la musculatura pericranial	Cefalea atribuida a otro trastorno arterial intracraneal agudo
Cefalea tensinal episódica frecuente con o sin hipersensibilidad de la musculatura pericranial	Cefalea atribuida a un procedimiento endovascular intracraneal
Cefalea tensinal crónica con o sin hipersensibilidad de la musculatura pericranial	Cefalea por angiografía
Cefalea tensinal probable	Cefalea atribuida a síndrome de vasoconstricción cerebral reversible
CEFALEAS TRIGÉMINO-AUTONÓMICAS (CTA)	Cefalea atribuida a disección arterial intracraneal
Cefalea en racimos (episódica o crónica)	Cefalea atribuida a vasculopatía genética
Hemicránea paroxística (episódica o crónica)	Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)
Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con o sin inyección conjuntival y lagrimo (SUNCT)	Episodios de seudoictus, encefalopatía mitocondrial y acidosis láctica (MELAS)
SUNCT episódica	Cefalea atribuida a otra vasculopatía genética
SUNCT crónica	Cefalea atribuida a apoplejía hipofisaria
Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con o sin síntomas autónomos craneales (SUNA)	CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO INTRACRANEAL NO VASCULAR
SUNA episódica	Cefalea atribuida a aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo
SUNA crónica	Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal idiopática
Hemicránea continua	Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal secundaria a causas metabólicas, tóxicas, u hormonales
Cefalea trigémino-autonómica probable	Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal secundaria a hidrocefalia
OTRAS CEFALEAS PRIMARIAS	Cefalea atribuida a hipopresión del líquido cefalorraquídeo
Cefalea tusígena primaria	Cefalea pospunción lumbar
Cefalea primaria por esfuerzo físico	Cefalea por fístula del líquido cefalorraquídeo
Cefalea primaria asociada a la actividad sexual	Cefalea atribuida a hipotensión intracraneal espontánea
Cefalea primaria en trueno	Cefalea atribuida a enfermedad inflamatoria no infecciosa
Cefalea por criostímulo (aplicación externa, ingestión o inhalación)	Cefalea atribuida a neurosarcoïdosis
Cefalea por presión externa	Cefalea atribuida a meningitis aséptica (no infecciosa)
Cefalea por compresión externa	Cefalea atribuida a otra enfermedad inflamatoria no infecciosa
Cefalea por tracción externa	Cefalea atribuida a hipofisitis linfocítica
Cefalea punzante primaria	Síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con linfocitosis del líquido cefalorraquídeo (HaNDL)
Cefalea numular	Cefalea atribuida a neoplasia intracraneal
Cefalea hípnica	Cefalea atribuida a quiste coloide del tercer ventrículo
Cefalea diaria persistente <i>de novo</i>	Cefalea atribuida a meningitis carcinomatosa
CEFALEA ATRIBUIDA A TRAUMATISMO O LESIÓN CRANEOAL Y/O CERVICAL	Cefalea atribuida a hipersecreción o hiposecreción hipotalámica o hipofisaria
Cefalea aguda atribuida a traumatismo craneal (leve, moderado o grave)	Cefalea atribuida a inyección intratecal
Cefalea persistente atribuida a traumatismo craneal (leve, moderado o grave)	Cefalea atribuida a crisis epiléptica
Cefalea aguda o persistente atribuida a latigazo cervical	Hemicránea epiléptica
Cefalea aguda o persistente atribuida a craniotomía	Cefalea postictal
	Cefalea atribuida a malformación de Chiari tipo I
	Cefalea atribuida a otro trastorno intracraneal no vascular

(Continúa)

Tabla 613.1 Clasificación de las cefaleas (diagnóstico según el código de la ICHD-3 beta) (cont.)

CEFALEA POR ADMINISTRACIÓN O SUPRESIÓN DE UNA SUSTANCIA	CEFALEA O DOLOR FACIAL ATRIBUIDO A TRASTORNOS DEL CRÁNEO, CUELLO, OJOS, OÍDOS, NARIZ, SENOS PARANASALES, DIENTES, BOCA U OTRA ESTRUCTURA FACIAL O CERVICAL
Cefalea atribuida al uso o exposición a una sustancia	Cefalea atribuida a trastorno óseo craneal
Cefalea inducida por generadores de óxido nítrico (NO)	Cefalea atribuida a tendinitis retrofaríngea
Cefalea inducida por inhibidores de la fosfodiesterasa	Cefalea atribuida a distonía craneocervical
Cefalea inducida por monóxido de carbono (CO)	Cefalea atribuida a glaucoma agudo
Cefalea inducida por alcohol	Cefalea atribuida a defectos de refracción
Cefalea inducida por glutamato monosódico	Cefalea atribuida a heteroforia o heterotropia (estrabismo latente o persistente)
Cefalea inducida por cocaína	Cefalea atribuida a trastorno ocular inflamatorio
Cefalea inducida por histamina	Cefalea atribuida a trocleítis
Cefalea inducida por el péptido relacionado con el gen de la calcitonina	Cefalea atribuida a trastorno de los oídos
Cefalea atribuida a agente agudo vasopresor exógeno	Cefalea atribuida a rinosinusitis aguda, crónica o recurrente
Cefalea atribuida al uso ocasional o prolongado de medicamentos no indicados contra la cefalea	Cefalea atribuida a trastorno temporomandibular
Cefalea atribuida a hormonas exógenas	Cefalea o dolor facial atribuido a inflamación del ligamento estilomastoideo
Cefalea por abuso de medicación	Cefalea o dolor facial atribuido otro trastorno del cráneo, cuello, ojos, nariz, senos paranasales, dientes, boca u otra estructura facial o cervical
Cefalea por abuso de ergotamina	
Cefalea por abuso de triptanes	
Cefalea por abuso de analgésicos simples	
Cefalea por abuso de paracetamol	
Cefalea por abuso de ácido acetilsalicílico	
Cefalea por abuso de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	
Cefalea por abuso de opioides	
Cefalea por abuso de analgésicos combinados	
Cefalea atribuida a supresión de una sustancia	
Cefalea por supresión de cafeína	CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO PSIQUIÁTRICO
Cefalea por supresión de opioides	Cefalea atribuida a trastorno de somatización
Cefalea por supresión de estrógenos	Cefalea atribuida a trastorno psicótico
CEFALEA ATRIBUIDA A INFECCIÓN	NEUROPATÍAS CRANEALES DOLOROSAS Y OTROS DOLORES FACIALES
Cefalea atribuida a meningitis o meningoencefalitis bacteriana aguda o crónica	Neuralgia clásica del trigémino
Cefalea persistente atribuida a meningitis o meningoencefalitis bacterianas previas	Neuralgia clásica del trigémino, puramente paroxística o con dolor facial persistente
Cefalea aguda o crónica atribuida a micosis u otra parasitosis intracranegal	Neuropatía dolorosa del trigémino
Cefalea atribuida a absceso cerebral	Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a herpes zóster agudo
Cefalea atribuida a empiema subdural	Neuropatía postherpética del trigémino
Cefalea atribuida a infección sistémica (aguda o crónica)	Neuropatía dolorosa postraumática del trigémino
	Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a placas de esclerosis múltiple
	Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a lesión ocupante de espacio
	Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a otro trastorno
	Neuralgia del glosofaríngeo
	Neuralgia clásica del nervio intermedio (nervio facial)
	Neuropatía del nervio intermedio atribuida a herpes zóster
	Neuralgia occipital
	Neuritis óptica
	Cefalea atribuida a parálisis isquémica del nervio oculomotor
	Síndrome de Tolosa-Hunt
	Síndrome oculosimpático paratrigeminal (de Raeder)
	Neuropatía oftalmoplégica dolorosa recurrente
	Síndrome de la boca ardiente
	Dolor facial idiopático persistente
	Dolor neuropático central
	Dolor neuropático central atribuido a esclerosis múltiple
	Dolor central postictus
CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO DE LA HOMEOSTASIA	
Cefalea atribuida a hipoxia y/o hipercapnia	
Cefalea de las grandes alturas	
Cefalea atribuida a vuelos en avión	
Cefalea por inmersión	
Cefalea por apnea del sueño	
Cefalea por diálisis	
Cefalea atribuida a hipertensión arterial	
Cefalea atribuida a feocromocitoma	
Cefalea atribuida a crisis hipertensiva con o sin encefalopatía hipertensiva	
Cefalea atribuida a preeclampsia o eclampsia	
Cefalea atribuida a disreflexia autonómica	
Cefalea atribuida a hipotiroidismo	
Cefalea atribuida a ayuno	
Cefalea cardíaca	
Cefalea atribuida a otro trastorno de la homeostasis	

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, ed 3 (beta version), *Cephalalgia* 33(9):629-808, 2013.

Migraña sin aura

La migraña sin aura es la forma más frecuente de migraña en niños y en adultos. La ICHD-3 beta (v. tabla 613.2) requiere que sea recurrente (al menos cinco episodios de dolor de cabeza que cumplan los criterios, normalmente durante el último año aunque no se requiere un periodo de tiempo estricto). La naturaleza episódica recurrente ayuda a diferenciar esta de una cefalea secundaria, así como a diferenciar la migraña de la cefalea tensional. Puesto que las cefaleas pueden iniciarse en la infancia temprana, esto puede limitar el diagnóstico en los niños, ya que puede ser la fase inicial en que comienzan a tener dolores de cabeza.

La duración del dolor de cabeza oscila entre 4 y 72 horas para adultos. Se ha observado que los niños pueden tener cefalea de duración más corta, por lo que se ha permitido reducir este tiempo a 2-72 horas o a 1-72 horas en niños y

adolescentes menores de 18 años. Hay que tener en cuenta que esta duración es para el dolor de cabeza no tratado o tratado sin éxito. Por otra parte, si el niño presenta cefalea mientras duerme, el periodo de sueño completo se considera parte de la duración. Estos límites de duración ayudan a diferenciar la migraña de las cefaleas de corta duración, incluidas las cefaleas autonómicas del trigémino y las cefaleas prolongadas, como las causadas por hipertensión intracraneal idiopática (*pseudotumor cerebri*). Algunos dolores de cabeza prolongados todavía pueden ser migrañas, pero una migraña que persiste más allá de 72 horas se clasifica como una variante denominada **estado migrañoso**.

La calidad del dolor de la migraña es a menudo, pero no siempre, pulsátil o martilleante. Esto puede ser difícil de averiguar en los niños pequeños, por lo que los dibujos o las manifestaciones pueden ayudarnos a confirmar la calidad pulsátil del dolor.

Tabla 613.2 Migraña sin aura

- A. Al menos, 5 crisis que cumplen los criterios B a D
- B. Episodios de cefalea de 4-72 h (no tratados o tratados sin éxito)
- C. La cefalea presenta, al menos, 2 de las siguientes 4 características:
 - 1. Localización unilateral
 - 2. Carácter pulsátil
 - 3. Dolor de intensidad moderada o intensa
 - 4. Empeoramiento por o provocando que se abandone la actividad física habitual (p. ej., andar o subir escaleras)
- D. Al menos, uno de los siguientes durante la cefalea:
 - 1. Náuseas y/o vómitos
 - 2. Fotofobia y fonofobia
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, ed 3 (beta version), *Cephalgia* 33(9):629-808, 2013, Table 4.

Tabla 613.3 Migraña con aura típica

- A. Al menos, dos crisis que cumplen los criterios B y C
- B. Aura consistente en síntomas visuales, sensitivos y/o del habla/lenguaje, todos completamente reversibles, pero no presenta síntomas motores, troncoencefálicos ni retinianos
- C. Al menos, 2 de las siguientes 4 características:
 - 1. Progresión gradual de, al menos, uno de los síntomas de aura durante un periodo de 5 minutos o más y/o 2 o más síntomas se presentan secuencialmente
 - 2. Cada síntoma individual de aura dura 5-60 minutos
 - 3. Al menos, 1 síntoma de aura es unilateral
 - 4. El aura se acompaña o se sigue, antes de 60 minutos, de cefalea
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3 y se ha descartado un accidente isquémico transitorio

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, ed 3 (beta version), *Cephalgia* 33(9):629-808, 2013, Table 6.

Tabla 613.4 Migraña con aura del tronco del encéfalo

- A. Al menos, dos crisis que cumplen los criterios B a D
- B. El aura consiste en síntomas visuales, sensitivos y/o del habla/lenguaje, todos completamente reversibles, pero no presenta síntomas motores ni retinianos
- C. Al menos, 2 de los siguientes síntomas troncoencefálicos:
 - 1. Disartria
 - 2. Vértigo
 - 3. Acúfenos
 - 4. Hipoacusia
 - 5. Diplopía
 - 6. Ataxia
 - 7. Disminución del nivel de conciencia
- D. Al menos, 2 de las siguientes 4 características:
 - 1. Progresión gradual de, al menos, uno de los síntomas de aura durante un periodo de 5 minutos o más y/o 2 o más síntomas se presentan secuencialmente
 - 2. Cada síntoma individual de aura dura 5-60 minutos
 - 3. Al menos, 1 síntoma de aura es unilateral
 - 4. El aura se acompaña o se sigue, antes de 60 minutos, de cefalea
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3 y se ha descartado un accidente isquémico transitorio

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, ed 3 (beta version), *Cephalgia* 33(9):629-808, 2013, Table 7.

La localización del dolor se ha descrito clásicamente como **unilateral (hemicraneal)**; en los niños pequeños es más frecuentemente bilateral. Una manera más apropiada de pensar en la localización sería, por tanto, focal para diferenciarla del dolor difuso en la cefalea tensional. El dolor de cabeza exclusivamente occipital constituye una preocupación particular porque, aunque este puede darse en la migraña, puede ser más frecuentemente secundario a otra etiología más próxima, como las anomalías de la fosa posterior.

Tabla 613.5 Migraña vestibular con vértigo

- A. Al menos, 5 crisis que cumplen los criterios C y D
- B. El paciente tiene o ha tenido 1.1 migraña sin aura o 1.2 migraña con aura
- C. Síntomas vestibulares de intensidad moderada o grave que duran entre 5 min y 72 h
- D. Al menos, el 50% de los episodios se asocian a un mínimo de una de las 3 siguientes características migrañosas:
 - 1. Cefalea con, al menos, 2 de las siguientes 4 características:
 - a. Localización unilateral
 - b. Carácter pulsátil
 - c. Intensidad moderada o grave
 - d. Empeoramiento con la práctica de actividad física habitual
 - 2. Fotofobia y fonofobia
 - 3. Aura visual
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3 o por otro trastorno vestibular

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, ed 3 (beta version), *Cephalgia* 33(9):629-808, 2013 Table 8.

Tabla 613.6 Migraña crónica

- A. Cefalea (de tipo tensional y/o migrañoso) durante 15 días o más al mes durante más de 3 meses y que cumple los criterios B y C
- B. Se produce en un paciente que ha tenido, al menos, 5 episodios que cumplen los criterios B a D para la 1.1 migraña sin aura y/o los criterios B y C para la 1.2 migraña con aura
- C. Durante un periodo de 8 o más días al mes durante más de 3 meses, cumpliendo cualquiera de los siguientes:
 - 1. Criterios C y D para 1.1 migraña sin aura
 - 2. Criterios B y C para 1.2 migraña con aura
 - 3. El paciente cree que es migraña en el momento de la aparición y se alivia con un triptán o un derivado ergotamínico
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, ed 3 (beta version), *Cephalgia* 33(9):629-808, 2013, Table 9.

Cuando se permite desarrollar plenamente la migraña, a menudo empeora en la cara y, secundariamente, da lugar a una alteración en el nivel de actividad. Por ejemplo, el dolor suele empeorar en los adultos al subir o bajar escaleras. Esta historia a menudo no se produce en los niños. Se puede observar fácilmente un cambio en el patrón de actividad del niño por una reducción en el juego o en la actividad física. Los niños mayores pueden limitar o restringir su actividad deportiva o el ejercicio físico durante un ataque de cefalea.

La migraña puede tener varios síntomas asociados. En los niños más pequeños, las náuseas y los vómitos pueden ser los síntomas más evidentes y con frecuencia superan a la propia cefalea. Esto a menudo lleva a una superposición con diferentes enfermedades gastrointestinales periódicas, como el dolor abdominal recurrente, los vómitos recurrentes, los vómitos cíclicos y la migraña abdominal. La característica común de todos estos procesos relacionados es la mayor propensión de los niños que los padecen al desarrollo posterior de migraña. A menudo, los vómitos recurrentes de la infancia temprana pueden ser, de hecho, una migraña, pero al niño no se le pregunta por el dolor de cabeza o es incapaz de describirlo. Esto puede aparecer en la infancia temprana, puesto que los bebés con cólicos tienen una incidencia más alta de migraña una vez que son capaces de expresar sus síntomas. Una vez que el dolor de cabeza se hace evidente, el diagnóstico inicial de un trastorno gastrointestinal ya no es apropiado.

Cuando la cefalea está presente, los vómitos plantean la preocupación de una cefalea secundaria, particularmente en relación con el aumento de presión intracraneal. Una de las señales de alarma de este síntoma es la presencia de vómitos a diario o casi todos los días temprano por la mañana, o las cefaleas que despiertan al niño cuando está durmiendo. Cuando las cefaleas asociadas con episodios de vómitos son esporádicas y no empeoran, es más probable que el diagnóstico sea una migraña. Los vómitos y la cefalea debidos al aumento de la presión intracraneal con frecuencia se presentan al despertar y remiten manteniendo la postura erguida. Por el contrario, si la migraña está presente al despertar (*un hecho relativamente infrecuente en niños*), el hecho de levantarse y realizar las actividades cotidianas, por lo general en posición vertical, hace que el dolor de cabeza y los vómitos empeoren.

A medida que el niño madura, la sensibilidad a la luz y al sonido (**fotoftobia** y **fonofobia**) puede ser más evidente. Esto se puede saber por lo que refiere directamente el propio paciente o por la interpretación por parte de los progenitores de la actividad del niño porque los padres se dan cuenta de este síntoma antes que el niño. Estos síntomas son, probablemente, un componente de la hipersensibilidad que se desarrolla durante un ataque de migraña aguda y puede incluir también la sensibilidad al olor (**osmofobia**) y la sensibilidad al tacto (**alodinia cutánea**). Aunque tan solo la fotoftobia y la fonofobia son componentes de los criterios ICHD-3 beta, los otros síntomas son útiles para confirmar el diagnóstico y pueden ser útiles para la comprensión de la fisiopatología subyacente y la determinación de la respuesta al tratamiento. El requisito final de la ICHD-3 beta es la exclusión de las causas de cefalea secundaria y esto debe ser un componente integral de la historia del dolor de cabeza.

La migraña suele aparecer en familias en las que hasta el 90% de los niños tiene un familiar de primer o segundo grado con cefalea recurrente. Como consecuencia de un infradiagnóstico y de un diagnóstico erróneo en adultos, esto a menudo no es reconocido por la familia y es necesario tener antecedentes familiares de cefalea. Cuando no se identifica una historia familiar, esto puede ser debido a un desconocimiento de la presencia de migraña en la familia o a una cefalea secundaria subyacente en el niño. Ante cualquier niño cuya familia, tras un interrogatorio tanto directo como indirecto, no incluya a personas con migraña o síndromes relacionados (p.ej., mareos, vómitos cílicos, cefalea menstrual), se debería realizar un estudio de neuroimagen para buscar causas anatómicas del dolor de cabeza.

Además de las características de la clasificación, es posible que haya marcadores de un trastorno de migraña. Estos incluyen factores desencadenantes (saltarse las comidas, sueño inadecuado o irregular, deshidratación y cambios climáticos son los más frecuentes), reconocimiento de patrones (asociados a la menstruación en adolescentes o las cefaleas de los lunes por la mañana debidas a variaciones de los patrones del sueño durante el fin de semana y el despertar precoz no fisiológico el lunes por la mañana para acudir al colegio) y síntomas prodrómicos (sensación de irritabilidad, cansancio y antojos de algunos alimentos antes del inicio del dolor de cabeza) (fig. 613.1). A pesar de que estas características adicionales pueden no ser coherentes, aumentan el índice de sospecha de migraña y proporcionan un mecanismo potencial de intervención. En el pasado, los alimentos desencadenantes fueron considerados muy frecuentes, pero

estudios científicos han desacreditado esta hipótesis y solo debe restringirse un alimento en casos muy concretos en que se tiene la certeza de que desencadena la cefalea.

Migraña con aura

El aura asociada con la migraña es una advertencia neurológica de que va a ocurrir una migraña. En las formas frecuentes, esto puede ser el comienzo de una migraña típica o un dolor de cabeza sin migraña, o incluso puede ocurrir de forma aislada. Para que pueda considerarse como un aura típica, tiene que ser visual, sensorial o disfásica, que dure más de 5 minutos y menos de 60 minutos, con la cefalea comenzando en 60 minutos (v. tabla 613.3). La importancia del aura que dura más de 5 minutos es para diferenciar la migraña con aura de una crisis con cefalea postictal, mientras que la duración máxima de 60 minutos es para no confundir una migraña con aura de un evento neurológico más prolongado, como un ataque isquémico transitorio. En una revisión de los criterios de la ICHD-3b, se ha sugerido que para el diagnóstico de aura se necesita que exista un síntoma positivo y no solo una pérdida de función (luces centelleantes, hormigueo).

El tipo más frecuente de aura visual en niños y adolescentes es la **fotopsia** (destellos de luz o de bombillas que se apagan por todas partes). Estas fotopsias son, a menudo, de múltiples colores y, cuando ceden, el niño puede no ser capaz de describir el lugar donde se produjo el destello. Menos probables en los niños son las auras típicas de los adultos como los *espectros de fortificación* (líneas blancas brillantes en zigzag que se asemejan a un castillo en forma de estrella) o un *escotoma brillante* (a veces descrito como un punto brillante que crece o el cierre de una cortina de lentejuelas). En los adultos, las auras suelen afectar solo a la mitad del campo visual, mientras que en los niños pueden ser dispersas, de forma aleatoria. La visión borrosa se confunde a menudo con un aura, pero es difícil de diferenciar de la fotoftobia o de la dificultad para concentrarse coincidiendo con la cefalea.

Las **auras sensitivas** son menos frecuentes. Por lo general, se producen de manera unilateral. Muchos niños describen esta sensación como insectos o gusanos que se arrastran desde su mano, ascendiendo por el brazo hasta su cara con una sensación posterior de adormecimiento. Una vez que este se produce, el niño puede tener dificultades para usar el brazo, porque ha perdido la información sensorial, y se puede establecer un diagnóstico erróneo de migraña hemipléjica.

Las **auras disfásicas** son el tipo menos común de aura típica y se han descrito como una incapacidad o dificultad para responder verbalmente. El paciente presentará posteriormente capacidad para comprender lo que se le pide, pero no puede responder. Esta puede ser la base de lo que en el pasado se ha denominado migraña confusional y se debe prestar una atención especial para preguntar al niño acerca de esta posibilidad y su grado de comprensión en las fases iniciales del ataque. En la mayoría de las ocasiones, estos episodios se describen como una afasia motora y suelen asociarse con síntomas sensitivos o motores.

Es mucho menos frecuente que ocurran formas atípicas de aura, como la hemipléjia (debilidad verdadera, no entumecimiento y puede ser familiar), el vértigo o síntomas de pares craneales bajos (previamente denominada de tipo basilar, anteriormente atribuida a una disfunción de la arteria basilar, aunque ahora se piensa que se origina más en el tronco del encéfalo, como una migraña con aura troncoencefálica) (v. tabla 613.4) y la distorsión (síndrome de Alicia en el país de las maravillas). Siempre que estén presentes estas formas más raras de aura, debe ampliarse el estudio. No todas las auras motoras pueden clasificarse como parte del espectro de migraña hemipléjica y deberían diferenciarse de los fenómenos migrañosos muy específicos, porque el diagnóstico de migraña hemipléjica tiene implicaciones genéticas fisiopatológicas y terapéuticas.

La **migraña hemipléjica** es una de las formas más conocidas de auroras atípicas. Esta debilidad transitoria y unilateral, por lo general, dura solo unas pocas horas, pero puede persistir durante días. Se han descrito tanto formas familiares como esporádicas. La migraña hemipléjica familiar es un trastorno autosómico dominante con mutaciones descritas en tres genes diferentes: *CACNA1A*, *ATP1A2* y *SCN1A*. Algunos pacientes con migraña hemipléjica familiar tienen otras mutaciones genéticas que aún no se han identificado. Se han descrito múltiples polimorfismos para estos genes. Las migrañas hemipléjicas pueden desencadenarse por traumatismos craneoencefálicos leves, ejercicio físico o estrés emocional. La debilidad motora suele asociarse a otro síntoma de aura y puede progresar lentamente a lo largo de 20-30 minutos, primero con un aura visual y después, de forma secuencial, con auroras sensitivas, motoras, afásicas y basilares. La cefalea está presente en más del 95% de los pacientes y suele comenzar durante el aura; dicha cefalea puede ser unilateral o bilateral y es posible que no tenga relación con la debilidad motora. Algunos pacientes

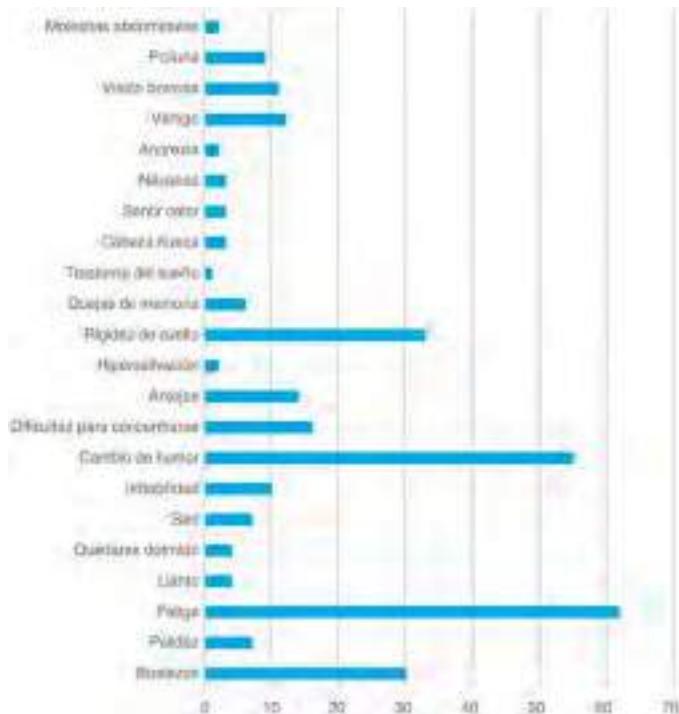


Fig. 613.1 Frecuencia de los síntomas premonitorios diferentes comunicados. (De Karsan N, Prabhakar P, Goadsby PJ: Characterizing the premonitory stage of migraine in children: a clinic-based study of 100 patients in a specialist headache service, J Head Pain 17:94, 2016, Fig. 1.)

pueden desarrollar ataques de coma con encefalopatía, pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y edema cerebral. Pueden producirse complicaciones a largo plazo, como crisis comitiales, episodios repetidos diarios de ceguera, signos cerebelosos con aparición de atrofia cerebral y retraso mental.

La **migránea con aura troncoencefálica (migránea de tipo basilar)** antes se consideraba una enfermedad de la arteria basilar, porque muchos de los síntomas únicos se atribuyeron a una disfunción en esta área del tronco cerebral. Algunos de los síntomas descritos incluyen vértigo, acúfenos, diplopía, visión borrosa, escotoma, ataxia y cefalea occipital. Las pupilas pueden estar dilatadas y la ptosis puede ser evidente.

El **síndrome de cefalea transitoria y déficits neurológicos con pleocitosis del LCR (HaNDL por su acrónimo en inglés)** describe cefaleas transitorias de tipo migráneoas asociadas a déficits neurológicos (alteraciones motoras, sensitivas y del lenguaje) y el LCR muestra pleocitosis. Se considera un síndrome seudomigráneo autolimitado de etiología desconocida y se han descrito muy pocos casos en la población pediátrica.

Los **síndromes periódicos de la infancia** son un grupo de síntomas potencialmente relacionados que se producen con mayor frecuencia en niños con migránea. El sello distintivo de estos síntomas es el carácter recurrente y episódico de los acontecimientos. Algunos de ellos pueden ser síntomas gastrointestinales (cólicos, mareo, dolor abdominal recurrente, vómitos recurrentes incluyendo vómitos cíclicos y migránea abdominal) o trastornos del sueño (sonambulismo, somniloquia y terrores nocturnos), fiebres recurrentes inexplicables e, incluso, crisis epilépticas.

Los síntomas gastrointestinales abarcan todo el espectro, desde relativamente leves (mareos ocasionales en los viajes largos) hasta episodios graves de vómitos incontrolables que pueden provocar una deshidratación y la necesidad de un ingreso hospitalario para instaurar una fluidoterapia. Estos últimos episodios se pueden producir en un espacio de tiempo predecible y, por tanto, han sido denominados vómitos cíclicos. Durante estos ataques, el niño puede tener un aspecto pálido y asustado, pero sin pérdida de conciencia. Despues de un periodo de sueño profundo, el niño se despierta y reanuda el juego normal y los hábitos alimentarios, como si no se hubieran producido los vómitos. Muchos niños con vómitos cíclicos tienen una historia familiar positiva de migránea y, a medida que crecen, tienen una probabilidad mayor que la media de desarrollar migránea. Los vómitos cíclicos pueden responder a determinados tratamientos frente a la migránea; si los vómitos son cuantiosos, hay que prestar especial atención a la reposición de líquidos. Los **vómitos cíclicos de la migránea** deben diferenciarse de los trastornos gastrointestinales, como obstrucción intestinal (malrotación, volvulo intermitente, red duodenal, quistes de duplicación, compresión de la arteria mesentérica superior y hernias internas), úlcera péptica, gastritis, giardiasis, pancreatitis crónica y la enfermedad de Crohn. La alteración de la motilidad gastrointestinal y la obstrucción de la unión pieloureteral también pueden causar vómitos cíclicos. Las causas metabólicas incluyen los trastornos del metabolismo de los aminoácidos (deficiencia de ornitintranscarbamila), acidurias orgánicas (acidemia propiónica, acidemia metilmalónica), defectos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena media (acil-coenzima A deshidrogenasa), trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono (intolerancia hereditaria a la fructosa), porfiria aguda intermitente y lesiones estructurales del sistema nervioso central (tumores cerebrales de fosa posterior, hematomas subdurales o derrames). El diagnóstico es de exclusión y los niños requerirán una evaluación exhaustiva antes de diagnosticarse de un síndrome de vómitos cíclicos. Este síndrome es más frecuente en los niños más pequeños y se transforma de forma gradual en un ataque típico de migránea al llegar a la pubertad (v. cap. 369).

El diagnóstico de **migránea abdominal** puede ser confuso, pero se puede sospechar como una migránea sin cefalea. Al igual que la migránea, es un trastorno episódico caracterizado por dolor abdominal en mesogastro con periodos libres de dolor entre los ataques. A veces, este dolor se asocia con náuseas y vómitos (por lo que puede solaparse con el dolor abdominal recurrente o el espectro de vómitos cíclicos). El dolor se describe generalmente como «sordo o apagado» y puede ser de intensidad de moderada a grave. El dolor puede persistir 1-72 horas y, aunque por lo general se localiza en la línea media, puede ser periumbilical o mal localizado por el niño. Para cumplir con los criterios de migránea abdominal, el niño debe presentar, en el momento del dolor abdominal, al menos dos de los siguientes síntomas: anorexia, náuseas, vómitos o palidez. Al igual que con los vómitos cíclicos, han de completarse una historia clínica minuciosa y un examen físico, así como los análisis de laboratorio pertinentes, para descartar un trastorno gastrointestinal subyacente como causa del dolor abdominal. Debe abordarse directamente al niño con un cuidadoso interrogatorio sobre la presencia de cefalea o dolor de cabeza, porque muchas veces esto es realmente una crisis de migránea, aunque desde el punto de

vista del niño (así como la observación de los progenitores) los síntomas abdominales son de suma importancia.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se ha demostrado que el indicador más sensible de la etiología subyacente es una historia clínica minuciosa y un examen físico, incluyendo un examen neurológico con especial énfasis en el dolor de cabeza. La historia debe incluir una evaluación completa de los síntomas prodromicos, los posibles eventos desencadenantes o calmantes de los dolores de cabeza, los síntomas neurológicos asociados y una caracterización detallada de los ataques de cefalea, incluyendo la frecuencia, la gravedad, la duración, los síntomas asociados, el uso de medicación y la discapacidad. La evaluación de la interferencia en la vida habitual debe incluir el impacto en el colegio, en el hogar y en las relaciones sociales, y se puede valorar fácilmente con herramientas como el PedMIDAS. Una historia familiar de dolores de cabeza y de cualquier otro trastorno neurológico, psiquiátrico y del estado general de salud también es importante tanto para la identificación de migránea en la familia como para la identificación de posibles trastornos de cefalea secundaria. La penetrancia familiar de migránea es tan fuerte que la ausencia de antecedentes familiares de migránea o de sus fenómenos equivalentes deben levantar la sospecha de que el diagnóstico pueda no ser migránea y merecer una anamnesis más completa, la derivación a un especialista en cefaleas o exploraciones. La falta de antecedentes familiares puede ser debido a una falta de conciencia por parte de la familia de la migránea («¿no tiene todo el mundo dolor de cabeza?»). Cuando los dolores de cabeza son refractarios, se debería realizar una historia de las posibles enfermedades coexistentes, como trastornos del estado de ánimo y consumo de sustancias ilegales, sobre todo en los adolescentes, que pueden influir en la adhesión y la aceptación del plan de tratamiento. Los pacientes con migráneas crónicas de difícil tratamiento pueden tener un aumento de la presión intracranial; una punción lumbar con disminución de la presión puede resolver la migránea. Estos pacientes pueden no tener papiledema. Además, trastornos como CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía), enfermedad de moyamoya y SMART (ataques de migránea de tipo ictus tras radioterapia) pueden presentarse inicialmente con migráneas.

Los estudios de neuroimagen se justifican cuando el examen neurológico es anormal o cuando se producen características neurológicas inusuales durante la migránea, cuando el niño tiene dolores de cabeza que le despiertan o que están presentes en el primer despertar y remiten al incorporarse, cuando el niño tiene cefaleas breves que solo se producen con la tos o al agacharse, cuando la cefalea se localiza sobre todo en el área occipital y cuando el niño tiene cefalea migránea, con una historia familiar de migránea absolutamente negativa o su equivalente (p. ej., mareos, vómitos cíclicos; tabla 613.7). En este caso, la técnica de imagen de elección es una RM, porque proporciona la mayor sensibilidad para detectar lesiones en la fosa posterior y no expone al niño a radiación.

Tabla 613.7 Indicaciones de pruebas de neuroimagen en un niño con cefaleas

Anomalías en la exploración neurológica
Signos o síntomas neurológicos anormales o focales
• Aparición de signos o síntomas neurológicos focales durante una cefalea (es decir, migránea complicada)
• Aparición de signos o síntomas neurológicos focales (excepto síntomas visuales clásicos de migránea) durante el aura, con lateralidad fija; persistencia o recurrencia de los signos focales del aura en la fase de cefalea
Crisis o auras muy breves (<5 min)
Cefaleas raras en niños
• Auras atípicas que incluyen migránea basilar o hemipléjica
• Cefalea trigeminal autónoma que incluye cefaleas en racimos en un niño o un adolescente
• Cefalea aguda secundaria (p. ej., cefalea con una causa o enfermedad subyacente conocida)
Cefalea en niños menores de 6 años o cualquier niño que no puede describir adecuadamente su cefalea
Cefalea breve por tos en un niño o adolescente
Cefalea que empeora al despertar o que despierta al niño durante el sueño
Cefalea migránea en el niño sin antecedentes familiares de migránea o su equivalente

En el niño con cefalea de máxima intensidad al inicio, la TC para detectar la presencia de sangre es la prueba óptima inicial; si es negativa, se debería efectuar una punción lumbar en busca, sobre todo, de xantocromía del LCR. No hay evidencia de que los estudios de laboratorio o los electroencefalogramas sean beneficiosos en un ataque típico de migraña con o sin aura.

TRATAMIENTO

En la tabla 613.8 se presentan los fármacos utilizados para tratar las cefaleas migrañosas en los niños.

La Academia Americana de Neurología estableció guías de práctica útiles para el manejo de la migraña de la siguiente manera:

Reducción de la frecuencia del dolor de cabeza, de la gravedad, de la duración y de la discapacidad.

Disminuir la dependencia a fármacos mal tolerados o ineficaces, o los tratamientos farmacológicos agudos ineficaces.

Mejora de la calidad de vida.

Evitar la escalada de los medicamentos para la cefalea aguda.

La educación de los pacientes para que aprendan a manejar su enfermedad y que les permita mejorar el control personal de su migraña.

Reducción del dolor de cabeza relacionado con la angustia y los síntomas psicológicos.

Con el fin de lograr estos objetivos, se deben incorporar tres componentes en el plan de tratamiento: 1) se debe desarrollar una estrategia de tratamiento agudo, basada en criterios científicos, para frenar el episodio de cefalea y recuperar la función lo antes posible con el objetivo de lograrlo en 2 horas como máximo; 2) se debe considerar una estrategia de tratamiento preventivo cuando los dolores de cabeza son frecuentes (uno o más por semana) e incapacitantes, y 3) se debe iniciar una terapia bioconductual, incluyendo un diálogo para favorecer la adhesión, la eliminación de barreras para el tratamiento y la práctica de hábitos saludables.

Tratamiento agudo

El manejo de un ataque agudo consiste en revertir la cefalea lo más rápidamente posible para regresar a un funcionamiento normal. Esto incluye, principalmente, dos grupos de medicamentos: antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y triptanes. La mayoría de las migrañas en los niños responderá a la dosis apropiada de AINE cuando se administran al inicio del ataque de cefalea. Se ha documentado fehacientemente que el ibuprofeno es eficaz a una dosis de 7,5-10 mg/kg y suele ser el fármaco de elección; sin embargo, el paracetamol (15 mg/kg) puede ser eficaz si existen contraindicaciones para los AINE. El aspecto más importante para el uso de ibuprofeno u otros AINE es asegurar que los niños puedan reconocer y responder a la aparición de la cefalea. Esto requiere comentar con el niño la importancia de informar a la profesora cuando el dolor de cabeza comienza en el colegio y asegurarse de proporcionar permiso al colegio para que se cumplan las indicaciones de la dosificación. Además, se debe evitar un uso excesivo, lo que limita el AINE (o cualquier combinación de analgésicos que se compran sin receta) a no más de 2-3 veces por semana. Es necesario limitar cualquier analgésico a no más de tres cefaleas semanales para evitar que las migrañas se transformen en cefaleas por abuso de medicación. Si un paciente ha alcanzado el tope de analgésicos permitidos para una semana, el siguiente paso será usar solo líquidos hidratantes durante el resto de la semana como método para abortar los episodios. Si el ibuprofeno no es eficaz, el naproxeno sódico también se puede utilizar a dosis similares. La aspirina también es una opción razonable, pero suele reservarse para los niños mayores (>16 años). El uso de otros AINE aún debe estudiarse en la migraña pediátrica. El objetivo de la medicación primaria aguda debería ser el alivio de la cefalea en 1 hora con recuperación funcional en todos los casos.

Cuando una migraña es especialmente intensa, los AINE por sí solos pueden no ser suficientes. En este caso se puede considerar la administración de un triptán. Muchos estudios han demostrado su eficacia y tolerabilidad. En la actualidad, hay tres triptanes aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. para el tratamiento de la migraña episódica en la población pediátrica. El almotriptán está aprobado para el tratamiento de la migraña aguda en adolescentes (12-17 años). El rizatriptán está aprobado para el tratamiento de la migraña en niños con una edad mínima de 6 años. Recientemente se aprobó la formulación intranasal de zolmitriptán por la FDA en EE.UU. para el uso en niños de edad igual o mayor a 12 años. Varios estudios han mostrado que aporta un alivio rápido y eficaz, y se ha demostrado que es bien tolerado para el tratamiento agudo de migraña en pacientes de 12 años y mayores. El aerosol nasal de zolmitriptán puede ser particularmente beneficioso en aquellos con náuseas y en pacientes que tienen dificultad para deglutar tabletas.

La combinación de naproxeno sódico y sumatriptán se ha estudiado y puede ser eficaz en niños. Varios ensayos clínicos controlados demuestran que el sumatriptán intranasal es seguro y eficaz en niños mayores de 8 años con migraña moderada o grave. En la actualidad, no hay estudios pediátricos que demuestren la eficacia del sumatriptán oral y no se dispone de suficiente evidencia que respalte el uso del sumatriptán subcutáneo en niños. Para la mayoría de los adolescentes, la posología es la misma que para los adultos; sin embargo, se utilizan dosis más bajas para los niños que pesen menos de 40 kg. Los triptanes varían según la rapidez de acción y la vida media biológica. Esto está relacionado con su lipofilia variable y su dosis. Clínicamente, el 60-70% de los pacientes responde con el primer triptán utilizado, existiendo también un 60-70% de pacientes que no respondió al primero, pero con buena respuesta al segundo triptán. Por tanto, en el paciente que no responde al primer triptán en la forma deseada (respuesta rápida reproducible sin recaída o efectos adversos) merece la pena intentar un triptán diferente. Los efectos secundarios más frecuentes de los triptanes se deben a su mecanismo de acción y consisten en sensación de presión a nivel mandibular, torácica o en los dedos debido a la vasoconstricción y una sensación posterior de somnolencia y fatiga por un efecto serotoninérgico a nivel central. Los síntomas de vasoconstricción se pueden aliviar con una hidratación adecuada durante el episodio.

La manera más eficaz de administrar el tratamiento agudo es con el reconocimiento de que los AINE y triptanes tienen mecanismos de acción distintos. Los AINE son útiles para todas las cefaleas de leves a graves restringiendo su uso a menos de dos a tres episodios por semana; los triptanes se añaden para las cefaleas de moderadas a graves, restringiendo su uso a no más de cuatro a seis episodios al mes. Para un episodio agudo, el AINE puede repetirse una vez a las 3-4 horas si es preciso para ese episodio específico y los triptanes pueden repetirse una vez a las 2 horas si es necesario. Se deben tener en cuenta las diversas formulaciones disponibles y se deberían comentar estas opciones con los pacientes pediátricos y sus progenitores, sobre todo si el niño no puede ingerir comprimidos o tomar una dosis oral debido a las náuseas.

Puesto que la vasodilatación es una característica común de la migraña, que puede ser la responsable del enrojecimiento facial seguido de palidez y de la sensación de vértigo que acompaña a los ataques, la rehidratación debe integrarse en el plan de tratamiento agudo. La hidratación oral puede incluir las bebidas deportivas que combinan electrolitos y azúcar para proporcionar la rehidratación intravascular.

Los antieméticos se usaban para el tratamiento agudo de las náuseas y los vómitos. Estudios posteriores han identificado que su único mecanismo eficaz en el tratamiento de la cefalea está relacionado con el antagonismo de la neurotransmisión dopaminérgica. Por tanto, los antieméticos con un efecto antidopaminérgico más potente (es decir, la proclorperazina y la metoclopramida) son los más eficaces. Estos pueden ser muy eficaces para el estado migrañoso o para una migraña que no responde a los AINE y los triptanes. Deben ser administrados por vía intravenosa, porque, si son administrados por otra vía, son menos eficaces que los AINE o los triptanes. Cuando se combina con ketorolaco y fluidos por vía intravenosa en el servicio de urgencias o en un hospital de día, los antieméticos por vía intravenosa pueden ser muy eficaces. Cuando no lo son, puede ser necesario utilizar dihidroergotamina (DHE), lo que requerirá un ingreso en una unidad de hospitalización para un tratamiento más enérgico de un episodio refractario al tratamiento habitual.

Tratamientos de urgencia para las cefaleas refractarias al tratamiento habitual

Cuando un ataque agudo de migraña no responde al régimen ambulatorio recomendado y es discapacitante, se dispone de otras estrategias terapéuticas más agresivas, que pueden ser necesarias para evitar nuevos incrementos de duración, así como de la frecuencia de las cefaleas. Estas migrañas se clasifican como estado migrañoso y necesitan ser derivados a un centro de día para tratamiento parenteral, al servicio de urgencias o a una unidad de hospitalización.

Los tratamientos específicos disponibles para la migraña en urgencias son los siguientes: fármacos antidopaminérgicos, como proclorperazina y metoclopramida; AINE como el ketorolaco; fármacos vasoconstrictores como DHE, y fármacos antiepilepticos como el valproato sódico.

Fármacos antidopaminérgicos: proclorperazina y metoclopramida

El uso de fármacos antidopaminérgicos no se limita a controlar las náuseas y los vómitos que suelen estar presentes durante una cefalea migrañosa.

Tabla 613.8 Fármacos utilizados en el tratamiento de la migraña en niños

FÁRMACO	DOSIS	MECANISMO	EFEKTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
MIGRAÑA AGUDA				
<i>Analgésicos</i>				
Ibuprofeno	7,5-10 mg/kg/dosis	Antiinflamatorio y analgésico	Hemorragia GI, gastritis, lesión renal	Evitar uso excesivo (2-3 veces por semana)
Paracetamol	15 mg/kg/dosis	Efectos analgésicos	Sobredosis, necrosis hepática mortal	Efectividad limitada en migraña
<i>Triptanes</i>				
Almotriptán* (12-17 años)	12,5 mg	Agonista 5-HT _{1b/1d}	Vasoconstricción, síntomas serotoninérgicos como rubefacción, parestesias, somnolencia, molestias GI	Evitar su uso excesivo (>4-6 veces al mes)
Eletriptán	40 mg	Igual	Igual	Evitar su uso excesivo (>4-6 veces al mes)
Frovatriptán	2,5 mg	Igual	Igual	Puede ser eficaz para prevenir la migraña menstrual Evitar su uso excesivo (>4-6 veces al mes)
Naratriptán	2,5 mg	Igual	Igual	Puede ser eficaz para prevenir la migraña menstrual Evitar su uso excesivo (>4-6 veces al mes)
Rizatriptán* (6-17 años)	5 mg en niños que pesen <40 kg, 10 mg	Igual	Igual	Disponible en tabletas y dispersables Evitar su uso excesivo (>4-6 veces al mes)
Sumatriptán	Oral: 25, 50, 100 mg Nasal: 10 mg s.c.: 6 mg	Igual	Igual	Evitar su uso excesivo (>4-6 veces al mes)
Zolmitriptán (NS edad 12 +)	Oral: 2,5, 5 mg Nasal: 5 mg*	Igual	Igual	Disponible en tabletas y dispersables Evitar su uso excesivo (>4-6 veces al mes)
PROFILAXIS (NINGUNO APROBADA POR LA FDA EN NIÑOS)				
<i>Calcioantagonistas</i>				
Flunarizina†	5 mg al acostarse	Calcioantagonista	Cefalea, letargia, mareo	Se puede ↑ a 10 mg/día al acostarse
<i>Antiepilepticos</i>				
Ácido valproico	20 mg/kg/24 h (comenzando con 5 mg/kg/24 h)	↑ GABA en cerebro	Náuseas, pancreatitis, hepatotoxicidad mortal	↑ 5 mg/kg cada 2 semanas
Topiramato* (12-17 años)	100-200 mg dividido en dos dosis/día	↑ Actividad del GABA	Fatiga, nerviosismo	Incrementar lentamente durante 12-16 semanas
Levetiracetam	20-60 mg/kg dividido en dos dosis/día	Desconocido	Irritabilidad, fatiga	Incrementar cada 2 semanas, comenzando con 20 mg/kg dividido en dos dosis/día
Gabapentina	900-1.800 mg dividido en dos dosis/día	Desconocido	Somnolencia, fatiga, agresividad, aumento de peso	Comenzar con 300 mg, ↑ 300 mg/sem
<i>Antidepresivos</i>				
Amitriptilina	1 mg/kg/día	↑ Serotonina y norepinefrina en SNC	Alteraciones de la conducción cardíaca y sequedad de boca, estreñimiento, somnolencia, confusión	Incrementar 0,25 mg/kg cada 2 semanas Se disminuye la somnolencia diurna administrándola por la noche
<i>Antihistamínicos</i>				
Ciproheptadina	0,2-0,4 mg/kg dividido en dos dosis/día; máximo: 0,5 mg/kg/24 h	Agonista de receptores H ₁ y de serotonina	Somnolencia, secreciones bronquiales espesas	De elección en niños que no puedan ingerir comprimidos; no se tolera bien en adolescentes
<i>Antihipertensivos</i>				
Propranolol	10-20 mg en tres dosis	Bloqueante β-adrenérgico no selectivo	Mareo, letargia	Comenzar con 10 mg/24 h ↑ 10 mg/sem (contraindicado en asma y en depresión)
<i>Otros</i>				
Coenzima Q10	1-3 mg/kg/día	Aumenta la oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria	No se han descrito efectos adversos	Liposoluble; comprobar que la marca usada contenga pequeñas cantidades de vitamina E para ayudar a su absorción
Riboflavina	50-400 mg/día	Cofactor en el metabolismo energético	Orina de color amarillo brillante, poliuria y diarrea	

(Continúa)

Tabla 613.8 Fármacos utilizados en el tratamiento de la migraña en niños (cont.)

FÁRMACO	DOSIS	MECANISMO	EFEKTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Magnesio	9 mg/kg dividido en tres dosis al día	Cofactor en el metabolismo energético	Diarrea o heces blandas	
Petasita	50-150 mg/día	Puede tener una acción similar a un calcioantagonista	Ertuctos	
onabotulinumtoxinA	100 unidades (11-17 años)	Inhibe la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas	Ptosis, visión borrosa, hematoma en el sitio de inyección	Se usa fuera de las indicaciones aprobadas en niños
REFRACTARIA GRAVE				
Proclorperazina	0,15 mg/kg/i.v.; dosis máxima 10 mg	Antagonista de la dopamina	Agitación, somnolencia, rigidez muscular, acinesia y acatasis	Puede aumentar su eficacia cuando se combina con ketorolaco e hidratación con líquidos
Metoclopramida	0,2 mg/kg i.v.: dosis máxima 10 mg	Antagonista de la dopamina	Somnolencia, urticaria, agitación, acinesia y acatasis	Precaución en pacientes con asma
Ketorolaco	0,5 mg/kg i.v.: dosis máxima 15 mg	Antiinflamatorio y analgésico	Molestias GI, hemorragias	
Valproato sódico inyectable	15 mg/kg i.v.; dosis máxima 1.000 mg	↑ GABA en el cerebro	Náuseas, vómitos, somnolencia, trombocitopenia	Debería evitarse en hepatopatías
Dihidroergotamina i.v.	0,5 mg/dosis cada 8 h (<40 kg) 1 mg/dosis cada 8 h (>40 kg)		Náuseas, vómitos, vasoconstricción, flebitis	Puede que se deba ajustar la dosis según los efectos secundarios (disminuir) o por una eficacia limitada (aumentar)
Aerosol nasal	0,5-1 mg/dosis 0,5 mg/aerosol			

*Aprobado por la FDA en la población pediátrica.

†Disponible en Europa.

†, aumento; GABA, ácido γ-aminobutírico; GI, gastrointestinal; i.v. intravenoso; s.c., subcutáneo; SNC, sistema nervioso central.

Su efecto farmacológico potencial puede deberse a su propiedad antidiófamina y al proceso patológico subyacente que implica al sistema dopamínérigo durante un ataque de migraña. La proclorperazina es muy eficaz para abortar un ataque en el departamento de urgencias cuando se administra por vía intravenosa con un bolo de líquido intravenoso. Los resultados muestran una mejoría del 75% con desaparición de la cefalea en el 50% de los casos en 1 hora y una mejoría del 95% con desaparición de la cefalea en el 60% de los casos a las 3 horas. La proclorperazina puede ser más eficaz que la metoclopramida. La dosis promedio de metoclopramida es de 0,13-0,15 mg/kg, con una dosis máxima de 10 mg por vía intravenosa durante 15 minutos. La dosis promedio de proclorperazina es de 0,15 mg/kg con una dosis máxima de 10 mg. Estos fármacos suelen tolerarse bien, pero las reacciones extrapiramidales son más frecuentes en los niños que en las personas más mayores. Una reacción extrapiramidal aguda se puede controlar en la sala de urgencias con 25-50 mg de difenhidramina administrada por vía intravenosa. No es necesaria la premedicación con difenhidramina para prevenir efectos adversos. Se debería usarse difenhidramina cuando aparezcan efectos adversos.

Antiinflamatorios no esteroideos: ketorolaco

En los pacientes con migrañas se produce una inflamación aséptica en el sistema nervioso central debido al efecto de múltiples péptidos reactivos. El ketorolaco se usa a menudo en el servicio de urgencias como monoterapia para un ataque de migraña o combinado con otros fármacos. Cuando el ketorolaco se usa en monoterapia, se logra una tasa de mejoría del 55,2%. Cuando se combina el ketorolaco con proclorperazina, la tasa de respuesta asciende al 93%.

Fármacos antiepilepticos: valproato sódico

Los fármacos anticonvulsantes se han utilizado como tratamiento profiláctico de la migraña durante años y su eficacia en adultos se ha comprobado en estudios de doble ciego, controlados y de buena calidad. El mecanismo por el que el valproato sódico aborta de forma aguda la migraña no se conoce bien. El fármaco se administra en bolo de 15-20 mg/kg (durante 10 minutos). Esta carga intravenosa se sigue de una dosis oral (15-20 mg/día) a las 4 horas de la inyección. Los pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento preventivo a corto plazo con una forma de liberación prolongada después del alta de urgencias. El valproato sódico suele tolerarse bien. Los pacientes deben recibir una carga de líquidos durante el procedimiento para evitar un posible episodio de hipotensión.

Triptanes

El sumatriptán subcutáneo (0,06 mg/kg) tiene una eficacia global del 72% a los 30 minutos y del 78% a las 2 horas, con una tasa de recurrencia del 6%. Dado que la cefalea en la edad pediátrica tiende a ser más breve, una tasa de recurrencia del 6% parece apropiada para esta población. Si se recomienda la DHE para las recurrencias, no debe administrarse en las 24 horas posteriores al uso de triptanes. Los triptanes están contraindicados en las 24 horas posteriores al uso de ergotamina y en las 2 semanas posteriores al uso de inhibidores de la monoaminoxidasa. Los triptanes raramente pueden producir un síndrome serotoninérgico en pacientes que toman un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. *Tanto los triptanes como la ergotamina están contraindicados en las migrañas hemipléjicas.*

Dihidroergotamina (DHE)

La DHE es un antiguo fármaco antimigráñoso usado como vasoconstrictor para abortar la fase vascular de la migraña. Su eficacia se describe en detalle en la sección «Tratamiento de la migraña y el estado migrañoso refractarios al tratamiento habitual en pacientes hospitalizados» a continuación. Una dosis de DHE puede ser eficaz para el tratamiento abortivo en el servicio de urgencias. El tratamiento en urgencias de la migraña se asocia a una tasa de recurrencia del 29% a las 48-72 horas y el 6% de los pacientes necesita un tratamiento más enérgico en una unidad de hospitalización.

Tratamiento de la migraña y el estado migrañoso refractarios en pacientes hospitalizados

El 6-7% de los pacientes no responde al tratamiento agudo en urgencias. Estos pacientes suelen ingresar en el hospital durante 3-5 días y reciben un tratamiento parenteral extenso. Un niño debe ingresar en el hospital por una cefalea primaria cuando presenta un estado migrañoso, tiene una exacerbación de una cefalea crónica o presenta una cefalea de rebote por analgésicos con una exacerbación aguda. El objetivo del tratamiento hospitalario es controlar una cefalea que no haya respondido a otra terapia abortiva y que sea incapacitante para el niño. Los protocolos terapéuticos consisten en el uso de DHE, antieméticos, valproato sódico y otros fármacos.

Dihidroergotamina

Los ergotamínicos son uno de los tratamientos más antiguos para la migraña. La DHE es una forma parenteral utilizada para las exacerbaciones agudas. Su

efecto deriva de la afinidad agonista por el receptor 5HT_{1A-1B-1D-1F} y vasoconstricción central. La DHE tiene mayor actividad antagonista α-adrenérgica y es menos vasoconstrictora a nivel periférico. Antes de iniciar un protocolo de ergotamínicos intravenoso, deben realizarse una anamnesis y una exploración neurológica completas. En las mujeres en edad fértil, se debe realizar una evaluación para descartar un embarazo antes de administrar ergotamínicos.

El protocolo de DHE consiste en lo siguiente: los pacientes son premedicados con 0,13-0,15 mg/kg de proclorperazina 30 minutos antes de la dosis de DHE (máximo de 3 dosis de proclorperazina para prevenir el síndrome extrapiramidal; después de 3 dosis de proclorperazina se debe utilizar otro tipo de antieméticos no antagonistas de dopamina, como ondansetrón). Se utiliza una dosis de 0,5-1 mg de DHE (dependiendo de la edad y la tolerabilidad) cada 8 horas hasta que desaparece la cefalea. La primera dosis debe dividirse en dos medias dosis separadas por 30 minutos; se consideran dosis de prueba. Cuando cede la cefalea, se administra una dosis adicional para intentar evitar la recurrencia después del alta. Este protocolo logra una respuesta de mejoría del 97% y una tasa de desaparición de la cefalea del 77%. La respuesta es perceptible hacia la 5.^a dosis; el fármaco puede alcanzar sus máximos efectos después de la décima dosis. Los efectos secundarios de la DHE son náuseas, vómitos, molestias abdominales, rubefacción facial e hipertensión arterial. La dosis máxima utilizada en este protocolo es de 15 mg de DHE en total.

Valproato sódico

El valproato sódico se usa cuando la DHE está contraindicada o ha sido ineficaz. Un estudio realizado en adultos recomienda el uso de valproato sódico del siguiente modo: bolo de 15 mg/kg (máximo de 1.000 mg) seguido de 5 mg/kg cada 8 horas hasta eliminar la cefalea o hasta un máximo de diez dosis. Siempre debe administrarse una dosis adicional después de que desaparezca la cefalea. Este protocolo se ha evaluado en adultos con cefaleas diarias crónicas y mostró el 80% de mejoría. Se tolera bien y es útil en niños cuando la DHE es ineficaz, si está contraindicada o cuando no se tolera.

Otros tratamientos hospitalarios

Durante un ingreso hospitalario por un episodio migrañoso, recomendamos encarecidamente que se impliquen otros servicios, como medicina del comportamiento y medicina holística, si estuvieran disponibles. La plantilla de medicina del comportamiento puede desempeñar un papel fundamental para hablar con el paciente sobre sus desencadenantes específicos y también pueden evaluar la escuela, así como estresores en el hogar y sociales. La plantilla también podría iniciar algunas técnicas para afrontar durante el ingreso y valorar la necesidad de un seguimiento ambulatorio posterior para un tratamiento cognitivo-conductual, *biofeedback* o tratamiento de otras comorbilidades. La plantilla de medicina holística, al ser consultada, puede ofrecer un abordaje holístico del control del dolor, incluidas técnicas de relajación, así como masaje médico y tratamiento craneosacro.

Tratamiento preventivo

Cuando la cefalea es frecuente (más de un episodio por semana) o si hay más de una cefalea incapacitante al mes (que provoque en el paciente que falte a actividades escolares, sociales o del hogar, o tener una puntuación en la escala PedMIDAS >20), puede estar justificado el **tratamiento preventivo** o **profiláctico**. El objetivo de esta terapia debe ser reducir la frecuencia (a uno o dos episodios de cefalea o menos al mes) y el nivel de discapacidad (puntuación PedMIDAS <10). El tratamiento profiláctico se debe administrar, por lo menos, durante 4-6 meses a una dosis adecuada y luego suspenderlo durante varias semanas. La evidencia de estudios en adultos ha demostrado que la persistencia de dolores de cabeza frecuentes presagia mayor riesgo de progresión con una capacidad de respuesta disminuida y mayor riesgo de refractariedad en el futuro. No está claro si esto también ocurre en los niños y en los adolescentes, y si el tratamiento precoz de la cefalea en la infancia previene la aparición de cefalea refractaria en la edad adulta.

Se han utilizado varios medicamentos preventivos para la profilaxis de la migraña en niños. Cuando se analizó como parte de un parámetro práctico, solo un medicamento, la **flunarizina** (un calcioantagonista), demostró alcanzar un nivel de eficacia sustancial, aunque no está disponible en EE.UU. La flunarizina se administra normalmente a dosis de 5 mg al día por vía oral y después del primer mes se aumenta a 10 mg por vía oral al día, con un mes de descanso durante 4-6 meses.

El tratamiento preventivo más utilizado para la cefalea y la migraña es la amitriptilina. Normalmente, una dosis de 1 mg/kg al día durante la cena o por la noche es eficaz. Sin embargo, esta dosis se debe

alcanzar poco a poco (es decir, durante semanas, con un aumento cada 2 semanas hasta que se logra el objetivo) para reducir al mínimo los efectos secundarios y mejorar la tolerabilidad. Los efectos secundarios son somnolencia y los relacionados con la actividad anticolinérgica de la amitriptilina. Se ha observado un aumento de peso en adultos tras tomar amitriptilina, pero es menos frecuente en los niños. La amitriptilina puede exacerbar un síndrome de QT prolongado, por lo que debería evitarse en pacientes con este diagnóstico y controlar a los pacientes tratados con este fármaco que se quejan de taquicardia o de una frecuencia cardíaca irregular.

Los fármacos anticomiales también se utilizan para la profilaxis de la migraña con topiramato, ácido valproico y levetiracetam, y han demostrado su eficacia en adultos. Hay pocos estudios en niños para la prevención de la migraña, pero todos estos medicamentos han sido evaluados en cuanto a seguridad y tolerabilidad en niños con epilepsia.

El topiramato ha sido ampliamente utilizado para la profilaxis de la migraña en adultos. También ha demostrado ser eficaz en un estudio con adolescentes, en el que se demostró que una dosis de 25 mg dos veces al día fue equivalente a placebo, mientras que una dosis de 50 mg dos veces al día fue superior. Así pues, parece que el régimen de dosificación para adultos es también eficaz en adolescentes con un intervalo de dosificación eficaz entre 50 y 100 mg dos veces al día. Esta dosis se debe alcanzar lentamente para minimizar la ralentización cognitiva asociada al uso de topiramato. Los efectos secundarios incluyen pérdida de peso, parestesias, litiasis renal, disminución de los niveles de bicarbonato, disminución del sudor y, rara vez, glaucoma y cambios en las transaminasas séricas. Además, en las mujeres adolescentes que toman píldoras anticonceptivas se debe valorar el riesgo de disminuir su eficacia para controlar un embarazo no deseado y la necesidad de tomar topiramato.

Un estudio de eficacia comparada en niños (8-17 años) de los dos tratamientos más comunes (amitriptilina y topiramato) comparado con placebo (el estudio CHAMP) demostró que los tres tratamientos eran eficaces, aunque no había una superioridad estadística de la amitriptilina o el topiramato sobre placebo.

El ácido valproico se ha utilizado en la epilepsia infantil y ha demostrado ser eficaz en la profilaxis de la migraña en adultos. La dosis efectiva en niños parece que es de 10 mg/kg dos veces al día por vía oral. Se deben supervisar los efectos secundarios del aumento de peso, los quistes ováricos y los cambios en las transaminasas séricas y el recuento de plaquetas. Otros antiepilépticos, como lamotrigina, levetiracetam, zonisamida, gabapentina y pregabalina, también se han utilizado para la prevención de la migraña.

Los β-bloqueantes se han utilizado durante mucho tiempo en la prevención de las migrañas. Los estudios muestran que tienen un patrón de respuesta variable, tanto entre β-bloqueantes como entre pacientes con determinado β-bloqueante. El propranolol es el mejor estudiado para la prevención de la migraña pediátrica con resultados inequívocamente positivos. La contraindicación para el uso de propranolol en niños con asma o enfermedades alérgicas o diabetes y el aumento de la incidencia de depresión en los adolescentes limitan su uso de algún modo. Puede ser muy eficaz para un subtipo de migraña mixta (tipo migraña basilar con síndrome de taquicardia postural ortostática). Se ha documentado que este síndrome responde al tratamiento con propranolol. Los α-bloqueantes y los calcioantagonistas, además de la flunarizina, también se han utilizado en la migraña pediátrica, aunque no está clara su eficacia.

En niños muy pequeños, la ciproheptadina puede ser eficaz en la prevención de la migraña o en las variantes relacionadas. Los niños pequeños suelen tolerar el aumento del apetito inducido por la ciproheptadina y no suele apreciarse el letargo observado en niños mayores y adultos; el aumento de peso es un problema limitante cuando los niños comienzan la pubertad. La dosificación habitual es de 0,1-0,2 mg/kg dos veces al día por vía oral.

Los nutricéuticos se han popularizado mucho los últimos años, sobre todo entre las familias que prefieren un método más «natural» para el tratamiento de la cefalea. A pesar de los estudios que demuestran la eficacia de estos tratamientos en adultos, pocos estudios han demostrado su eficacia en las cefaleas pediátricas. La riboflavina (vitamina B₂), en dosis de 25-400 mg, es el más estudiado con buenos resultados. Los efectos secundarios son mínimos y consisten en orina de color amarillo brillante, diarrea y poliuria. La suplementación con coenzima Q10 puede ser eficaz para reducir la frecuencia de la migraña en dosis de 1-2 mg/kg/día. La petasita también es eficaz para reducir las cefaleas, con mínimos efectos secundarios, incluidos eructos. Su uso pediátrico se ha limitado para evitar la posible toxicidad de los alcaloides pirrolizídicos que contiene la petasita, que están presentes de forma natural y que tienen propiedades carcinogénas y hepatotóxicas conocidas.

La onabotulinumtoxinA es el primer fármaco aprobado por la FDA para la migraña crónica en adultos. Se han publicado varios estudios pediátricos que indican su eficacia; su uso en niños se considera fuera de las recomendaciones aprobadas. El escaso número de estudios disponibles mostró lo siguiente: la dosis promedio utilizada fue de $188,5 \pm 32$ unidades, con una dosis mínima de 75 unidades y una dosis máxima de 200 unidades. El promedio de edad de los pacientes que recibieron el tratamiento fue de $16,8 \pm 2$ años (mínima: 11; máxima: 12 años). Las inyecciones de onabotulinumtoxinA mejoraron las puntuaciones de la escala de discapacidad (PedMIDAS) y la frecuencia de la cefalea en los pacientes pediátricos con cefaleas diarias crónicas y la migraña crónica en este grupo de edad. La onabotulinumtoxinA no solo tuvo un efecto positivo sobre las puntuaciones de discapacidad en estos pacientes jóvenes con cefalea, sino que también transformó las cefaleas de cuadros diarios crónicos en cefaleas intermitentes en más del 50% de los pacientes.

Eptinezumab, erenumab, galcanezumab y fremanezumab –anticuerpos monoclonales humanizados contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina o su receptor– han demostrado seguridad y eficacia en pacientes adultos con migraña. La FDA ha aprobado estos agentes para su uso en adultos con migraña, incluida migraña crónica. Por el momento, no hay estudios completados en niños y adolescentes.

Terapia bioconductual

La evaluación y la terapia bioconductuales son esenciales para un tratamiento eficaz de la migraña. Esto incluye la identificación de las barreras conductuales frente al tratamiento, como en el caso de un niño tímido que no informa a su profesor del inicio de una migraña, o un profesor reacio a reconocer la necesidad de tratamiento. Otras barreras incluyen la falta de reconocimiento de la importancia del problema de la cefalea y volver a los «malos hábitos», una vez que los dolores de cabeza han respondido al tratamiento. El cumplimiento terapéutico es igualmente importante para el tratamiento agudo y para el preventivo. La necesidad de contar con una respuesta mantenida durante un tiempo suficiente para prevenir la recaída (para permanecer con la medicación preventiva) a menudo es difícil cuando el niño comienza a sentirse mejor. El hecho de establecer un objetivo terapéutico (una o dos o menos cefaleas mensuales durante 4-6 meses) ayuda a aceptar el tratamiento.

Dado que muchos de los posibles factores desencadenantes de las migrañas frecuentes (saltarse las comidas, deshidratación, disminución o alteración del sueño) están relacionados con la rutina diaria del niño, un aspecto de la terapia conductual consiste en el análisis de los hábitos saludables. Este debe incluir una adecuada ingesta de líquidos sin cafeína, ejercicio regular, no saltarse comidas y elegir alimentos sanos, y una duración suficiente del sueño (8-9 horas) de forma habitual. El sueño es, a menudo, difícil en los adolescentes, porque las clases en los colegios e institutos comienzan a horas tempranas de la mañana y la arquitectura del sueño del adolescente tiende a iniciar el sueño y despertar más tarde. Esta ha sido una de las explicaciones del empeoramiento de la cefalea durante el curso escolar en general y al comienzo de este y de la semana.

La relajación asistida con biorretroalimentación y la terapia cognitivo-conductual (por lo general, combinada con amitriptilina) son eficaces para el tratamiento agudo y preventivo, y se pueden incorporar en esta estrategia de tratamiento múltiple. Esto proporciona al niño un grado de autocontrol sobre los dolores de cabeza y, además, puede ayudarlo a hacer frente a las cefaleas frecuentes.

Adultos jóvenes y la transición en la asistencia de la cefalea de un facultativo pediátrico a uno de adultos

La migraña es una condición crónica que comienza en la infancia. Los varones se diagnostican a una edad más temprana que las mujeres; sin embargo, durante el desarrollo, la prevalencia se hace máxima entre las mujeres que comienzan la pubertad. Algunas adolescentes y mujeres refieren migraña asociada a la menstruación; los síntomas dolorosos son descritos como de mayor duración e intensidad. El papel de los anticonceptivos orales (ACO) es, a menudo, un tema de discusión entre mujeres adolescentes y mujeres jóvenes. Los estudios han mostrado una mejoría de la migraña catamenial en pacientes adultos que tomar estrógenos y progesterona por vía oral; en adolescentes no se han realizado estudios similares. Los ACO no están aprobados por la FDA de EE.UU. para el tratamiento de la migraña catamenial; se han asociado a un riesgo aumentado de ictus entre mujeres con migraña con aura. Por consiguiente, no se aconseja su uso como agente preventivo en adolescentes.

Condiciones comórbidas, como ansiedad y depresión, se observan con una prevalencia alta entre adultos con migraña; sin embargo, la prevalencia

entre pacientes adolescentes permanece no aclarada. Las herramientas diagnósticas capaces de diferenciar los trastornos afectivos de síntomas dolorosos en la población pediátrica son limitadas, lo cual supone un reto para identificar a aquellos en riesgo. Sin embargo, es importante tener en cuenta el potencial de los trastornos afectivos, sobre todo en adultos jóvenes.

Se observa una remisión de la migraña hasta en el 34% de adolescentes y casi el 50% continúan presentando migraña en la edad adulta. A pesar de la elevada prevalencia, la transición de la asistencia todavía no ha sido estudiada. Una transición de la asistencia con éxito de un facultativo pediátrico a uno de adultos ha mostrado mejorar la evolución de pacientes con patología crónica.

El diagnóstico y tratamiento precoz de la migraña puede ayudar a disminuir la progresión de la enfermedad en adultos. Esto, junto a un cribado cuidadoso de comorbilidades, puede ayudar a identificar a aquellos en riesgo de una migraña refractaria, a disminuir la discapacidad al mínimo y mejorar el pronóstico global de la cefalea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

613.2 Cefaleas secundarias

Andrew D. Hershey, Marielle A. Kabbouche,
Hope L. O'Brien y Joanne Kacerski

Las cefaleas pueden ser un síntoma frecuente de otras enfermedades subyacentes. Como reconocimiento a esto, la ICHD-3 beta ha clasificado las cefaleas secundarias potenciales (v. tabla 613.1). La clave para el diagnóstico de un dolor de cabeza secundario es el reconocimiento de la causa subyacente y la demostración de una causa-efecto directa. Hasta que esto se haya demostrado, el diagnóstico es especulativo. Esto es especialmente cierto cuando la etiología que se sospecha es frecuente.

La cefalea es un hecho habitual tras una concusión o una lesión traumática cerebral leve (TCEL), referida hasta en el 86% de deportistas de secundaria y universitarios que han sufrido un traumatismo craneal. Aunque no hay criterios estrictos para determinar quién desarrollará una cefalea persistente tras una concusión, es importante recabar información para descartar otras cefaleas secundarias y trastornos por cefaleas primarias significativas y para identificar quiénes tienen riesgo de una cefalea persistente tras una concusión.

Las cefaleas crónicas o persistentes son dolores de cabeza que duran más de 3 meses tras un traumatismo craneal. Esta definición es congruente con la clasificación de las cefaleas persistentes postraumáticas en la ICHD-3b. Aunque la concusión y la cefalea postraumática son áreas de estudio de rápida evolución, desafortunadamente hay una carencia de evidencia científica en este momento sobre estos temas en pediatría. La ICHD-3 clasifica las cefaleas postraumáticas como agudas si duran menos de 3 meses y persistentes si duran más de 3 meses. Este periodo de tiempo es congruente con los criterios diagnósticos de la ICHD-II, aunque el término *persistentes* ha sido adoptado en lugar de *crónico*. Aunque los criterios de la ICHD-3 señalan que las cefaleas postraumáticas comienzan dentro de 7 días tras la lesión craneal o después de haber recuperado la conciencia, los autores comentan que este punto de corte de 7 días es arbitrario y algunos expertos creen que pueden aparecer cefaleas después de un intervalo más largo. Algunos estudios han mostrado que aproximadamente la mitad de los niños con cefaleas postraumáticas 3 meses tras una concusión tenían antecedentes de cefaleas previas y el 31% tenían antecedentes de migraña o de probable migraña antes de la lesión. Además, el 56% de los pacientes con cefaleas a los 3 meses tras una lesión tenían antecedentes familiares de migraña. Basada en nuestra experiencia clínica y en los estudios de pacientes con síntomas poscomisionales prolongados en general, nos preocupa que aquellos con una concusión previa y cefaleas postraumáticas persistentes, ansiedad y/o depresión postraumática persistente y estilos maladaptativos de superación, también puedan tener un riesgo más alto de cefalea postraumática persistente. Un estudio que investigaba los factores de riesgo de un síndrome poscomisionales prolongado apoya estas teorías; los investigadores hallaron que los antecedentes personales o familiares de trastornos afectivos o de migraña, así como una concusión previa e inicio diferido de los síntomas, se asociaban a síntomas de duración ≥ 3 meses tras la concusión.

A pesar de clasificarse como cefalea secundaria, una cefalea postraumática generalmente se presenta con características clínicas que se observan en las cefaleas primarias, incluidas las de tipo tensional, migraña y cefaleas cervicogénicas. Los pocos estudios que hasta el momento han valorado las

características de la cefalea postraumática en la población pediátrica también han comunicado proporciones variadas de características de migraña o de tipo tensional, con una prevalencia de cada una variable entre los estudios individuales.

Aunque se describe la cefalea como uno de los síntomas más frecuentes tras una concusión, hay pocos estudios acerca de la seguridad y eficacia de los tratamientos para las cefaleas postraumáticas persistentes. Como pueden atestiguar las mayoría de facultativos que tratan concusiones y cefaleas postraumáticas, estas cefaleas pueden ser difíciles de tratar. Actualmente no hay guías de tratamiento establecidas, sobre todo cuando son persistentes, y la práctica puede variar notablemente. La mayoría de los algoritmos de tratamiento han sido extrapolados de la bibliografía sobre cefalea primaria y pequeños ensayos no controlados sobre regímenes en cefalea postraumática. Cuando las cefaleas postraumáticas se vuelven problemáticas o persistentes, a menudo se usa un manejo multidisciplinario, incluida la intervención farmacológica, rehabilitación física y terapias cognitivo-conductuales. Por consiguiente, el manejo debería ser adecuado al tipo de cefaleas y también centrado en las necesidades clínicas del niño.

Al igual que en las cefaleas primarias, estas cefaleas pueden tener un efecto sustancial sobre la vida del niño, conllevando un absentismo escolar y el abandono de interacciones sociales. Pueden ser necesarias la derivación a un tratamiento bioconductual y estrategias de superación. Debería promoverse el cumplimiento terapéutico y puede optimizarse educando tanto al paciente y a la familia sobre el uso apropiado de los fármacos agudos y preventivos, el establecimiento de expectativas realistas incluyendo expectativas de recuperación como haciendo énfasis en el cumplimiento al inicio del tratamiento.

Los niños con cefaleas postraumáticas persistentes pueden requerir analgésicos frecuentes. Son habituales las cefaleas por rebote y pueden complicar el tratamiento. El uso excesivo de medicamentos sintomáticos para el dolor de cabeza, con mayor frecuencia analgésicos simples, pueden producir cefaleas por abuso de medicación en pacientes susceptibles y ha sido bien descrito en pacientes con cefaleas primarias. El abuso de medicación puede ser un factor contribuyente a la cronicidad de la cefalea en el 20-30% de niños y adolescentes con cefalea crónica diaria no relacionada con una concusión. Dado que con frecuencia se recomiendan los analgésicos para el tratamiento de cefaleas agudas tras una concusión, algunos pacientes susceptibles con un traumatismo tienen riesgo de desarrollar un patrón de abuso de medicación que causa un síndrome de cefalea crónica.

No hay una evidencia clara que ayude a guiar al facultativo sobre el tiempo de inicio del tratamiento preventivo en niños para disminuir la probabilidad del desarrollo de cefaleas postraumáticas persistentes. Aunque se han usado muchos fármacos para manejar las cefaleas postraumáticas persistentes, la mayoría se basan en datos para el manejo de la migraña o migraña crónica, y pocos han sido estudiados de forma sistemática para el tratamiento de cefaleas postraumáticas persistentes.

La **cefalea secundaria a sinusitis** es la forma más sobrediagnosticada de cefalea recurrente. Aunque ningún estudio ha evaluado la frecuencia de diagnóstico erróneo de una migraña subyacente como un dolor de cabeza por sinusitis en niños, en adultos se ha encontrado que hasta el 90% de los pacientes diagnosticados de cefalea secundaria a sinusitis, ya sea por sí mismos o por su médico, parece que tienen migraña. Cuando los dolores de cabeza son recurrentes y responden en cuestión de horas a los analgésicos, la migraña debe considerarse en primer lugar. En ausencia de secreción nasal purulenta, fiebre o tos crónica, no se debe establecer el diagnóstico de cefalea secundaria a sinusitis.

Las **cefaleas por abuso de medicación (CAM)** a menudo complican las cefaleas primarias y secundarias. Una CAM se define como un dolor de cabeza de más de 15 días al mes de duración durante más de 3 meses y la ingesta de un analgésico simple más de 15 días al mes y/o de fármacos con prescripción (como triptanes o combinaciones de fármacos) más de 10 días al mes. Algunos de los signos que deben despertar la sospecha de un abuso de medicamentos son el aumento del uso de analgésicos (con o sin receta), ya sea por una disminución de la eficacia o por un aumento de la frecuencia de la cefalea (es decir, efecto rebote a los analgésicos). Una CAM puede verse agravada por medicamentos ineficaces o por la realización de un mal diagnóstico de cefalea. Los pacientes deben ser advertidos contra el uso frecuente de medicamentos contra la migraña, incluida la combinación de analgésicos o triptanes.

Las causas graves de cefalea secundaria es probable que se relacionen con un **aumento de la presión intracraneal**. Esto puede deberse a una masa (tumor, malformación vascular, estructura quística) o a un aumento intrínseco de la presión (hipertensión intracraneal idiopática, también denominada *pseudotumor cerebri*). En el primer caso, el dolor de cabeza se debe al efecto masa y la presión local en la duramadre; en el último caso, la cefalea se debe a la presión difusa sobre la duramadre. La etiología de la hipertensión intracraneal idiopática puede ser la ingesta de cantidades

excesivas de compuestos liposolubles (p. ej., vitamina A, ácido retinoico y minociclina), cambios hormonales (aumento de la incidencia en mujeres) o una obstrucción del drenaje venoso (como la inflamación del seno venoso transverso en la mastoiditis). Cuando se sospecha un aumento de la presión, ya sea por sospecha clínica o por la presencia de edema de papila, se debe realizar una RM con secuencias angiográficas y venográficas, seguida de una punción lumbar si no se objetiva una masa o anomalía vascular. La punción lumbar puede ser diagnóstica y terapéutica de hipertensión intracraneal idiopática, pero debe realizarse con el paciente en una posición relajada y recostado con las piernas extendidas, porque la presión abdominal puede aumentar artificialmente la presión intracraneal. Si persiste la cefalea o hay cambios en el campo visual, se puede considerar el tratamiento farmacológico con un inhibidor de la anhidrasa carbónica, la feneestración de la vaina del nervio óptico o una derivación.

Otras causas de cefalea secundaria en niños que pueden no estar asociadas con un aumento de la PIC son las malformaciones arteriovenosas, los aneurismas «en baya», las enfermedades del colágeno vascular con afectación del sistema nervioso central, la encefalopatía hipertensiva, las etiologías infecciosas o autoinmunitarias, la hemorragia subaracnoidea aguda y los accidentes cerebrovasculares. El manejo de la cefalea secundaria depende de la causa. Las pruebas de laboratorio y de neuroimagen necesarias dependerán de las pistas proporcionadas por la historia clínica y el examen físico. Por definición, una cefalea secundaria tiene una causa específica y se debería resolver una vez que esta causa se trata. Si el dolor de cabeza persiste, deberían replantearse el diagnóstico y el tratamiento ya sea porque el diagnóstico, que puede ser una cefalea primaria, o el tratamiento o ambos pueden ser incorrectos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

613.3 Cefaleas tensionales

Andrew D. Hershey, Marielle A. Kabouche,
Hope L. O'Brien y Joanne Kacerski

Las cefaleas tensionales (CT) pueden ser muy frecuentes en la infancia y la adolescencia, con cifras de prevalencia en algunos estudios hasta del 48%, y del 20% para las formas combinadas de migraña y cefalea tensional. Debido a su naturaleza de leve a moderada, la ausencia relativa de síntomas asociados y la escasa discapacidad asociada, a menudo son ignoradas o tienen un impacto mínimo. La ICHD-3 beta subclasiifica la cefalea tensional en infrecuente (<12 episodios anuales) (**tabla 613.9**), frecuente (1-15 veces al mes) y crónica (>15 cefaleas al mes). Asimismo, se pueden diferenciar en cefaleas con o sin hipersensibilidad dolorosa de los músculos pericraniales. La clasificación de la cefalea tensional se puede comparar a lo contrario de la migraña. Mientras que las migrañas suelen ser de moderadas a graves, de localización focal, se agravan con la actividad física o la limitan y tienen un carácter pulsátil, la cefalea tensional es de gravedad de leve a moderada, de localización difusa, no se ve afectada por la actividad física (aunque el paciente no tenga ganas de estar activo) y no es de carácter pulsátil (a menudo descrita como una presión constante). La cefalea tensional se

Tabla 613.9 Cefalea tensional episódica infrecuente

- A. Al menos, 10 episodios de cefalea que aparecen de media menos de 1 día al mes (menos de 12 días al año) y que cumplen los criterios B a D
- B. Duración de 30 min a 7 días
- C. Al menos, 2 de las siguientes 4 características:
 - 1. Localización bilateral
 - 2. Carácter opresivo o tensional (no pulsátil)
 - 3. Intensidad leve o moderada
 - 4. No empeora con la actividad física habitual, como caminar o subir escaleras
- D. Ambas de las características siguientes:
 - 1. Sin náuseas ni vómitos
 - 2. Puede haber fotofobia o fonofobia, pero no ambas
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3 beta

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, ed 3 (beta version), *Cephalgia* 33(9):629-808, 2013, Table 10.

asocia con mucha menor frecuencia a náuseas, fotofobia o fonofobia, y nunca se asocia con más de una de estas características al mismo tiempo ni con vómitos. La cefalea tensional debe ser recurrente, pero por lo menos son necesarios 10 episodios de dolor de cabeza, con una duración entre 30 minutos y 7 días. Se deben descartar las cefaleas secundarias con otras etiologías subyacentes.

La evaluación de los pacientes con sospecha de cefalea tensional requiere una historia clínica detallada y un examen físico general y neurológico completo, para establecer el diagnóstico y asegurar la exclusión de etiologías secundarias. Cuando se sospecha una cefalea secundaria se indica, además, una evaluación dirigida.

El tratamiento de la cefalea tensional puede requerir tratamiento agudo para detener los ataques, terapia preventiva cuando es frecuente o crónica y tratamiento conductual. A menudo se sospecha que puede haber factores estresantes psicológicos subyacentes (de ahí el nombre incorrecto de cefalea de «estrés»), pero esto a menudo es difícil de identificar en los niños y, aunque se puede sospechar por los progenitores, no se puede confirmar en el niño. No existen estudios ni pruebas concluyentes para guiar el tratamiento de la cefalea tensional en niños, pero se pueden aplicar los mismos principios generales y medicamentos utilizados en la migraña (v. cap. 613.3). A menudo, los analgésicos simples (ibuprofeno o paracetamol) pueden ser eficaces en el tratamiento agudo. La flupirtina es un analgésico no opioide que se ha aprobado en Europa para el tratamiento de la cefalea tensional en niños desde una edad mínima de 6 años, pero no está disponible en Estados Unidos. La amitriptilina tiene la mayor evidencia en la prevención eficaz de la cefalea tensional; la intervención bioconductual, como el entrenamiento de relajación asistida por biorretroalimentación y las habilidades de afrontamiento, también puede ser de utilidad.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 614

Síndromes neurocutáneos

Mustafa Sahin, Nicole Ullrich,
Siddharth Srivastava y Anna Pinto

Los síndromes neurocutáneos incluyen un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por anomalías del integumento y del sistema nervioso central (SNC) de intensidad variable (tabla 614.1). Muchos de los trastornos son hereditarios y se cree que derivan de un defecto en la diferenciación del ectodermo primitivo (sistema nervioso, globo ocular, retina y piel). Los trastornos clasificados como síndromes neurocutáneos incluyen la neurofibromatosis de tipo 1 (NF-1), la neurofibromatosis de tipo 2 (NF-2), el complejo esclerosis tuberosa (CET), la enfermedad de Sturge-Weber (ESW), la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL), el síndrome PHACE (acrónimo de malformaciones de la fosa posterior, hemangiomas, anomalías arteriales, coartación aórtica, malformaciones cardíacas y anomalías oculares), la ataxia-telangiectasia (AT), el síndrome del nevo lineal, la hipomelanosis de Ito y la *incontinentia pigmenti*.

614.1 Neurofibromatosis

Nicole Ullrich

Las neurofibromatosis (NF) son trastornos autosómico dominantes que se caracterizan por el crecimiento de tumores en los nervios y otras anomalías sistémicas. Hay tres tipos: neurofibromatosis 1 (NF1), neurofibromatosis 2 (NF2) y schwannomatosis, todas ellas clínica y genéticamente enfermedades distintas, y deben considerarse entidades separadas.

Tabla 614.1 Características genéticas y clínicas asociadas a los síndromes neurocutáneos

SÍNDROME	GEN(ES)	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Complejo esclerosis tuberosa	TSC1 (esclerosis tuberosa 1; hamartina) TSC2 (esclerosis tuberosa 2; tuberina)	Autosómica dominante	Angiobromas, máculas hipomelanóticas placas de chagrin, fibromas ungueales, displasias corticales, astrocitoma subependimario de células gigantes, nódulos subependimarios, discapacidad intelectual, epilepsia incluidos espasmos infantiles, trastorno del espectro autista, hamartomas de retina, rabdomiomas cardíacos, linfangiolipomatosis, angiomolipomas renales
Von Hippel-Lindau	VHL (von Hippel-Lindau supresor tumoral)	Autosómica dominante	Hemangioblastomas cerebelosos, angiomas retinianos, tumores del saco endolinfático, tumores pancreáticos neuroendocrinos, quistes renales, carcinoma de células renales, feocromocitomas
Nevus lineal sebáceo	HRAS (protooncogén HRas, GTPasa) KRAS (protooncogén KRAS, GTPasa) NRAS (homólogo del oncogén RAS viral del neuroblastoma)	Mosaicismo somático	Nevus lineal sebáceo, hemimegalencefalía, ventriculomegalia, discapacidad intelectual, epilepsia, defectos oculares (p. ej., estrabismo), defectos cardíacos (p. ej., coartación de aorta), defectos urogenitales (p. ej., riñón en hendidura), defectos esqueléticos (p. ej., displasia fibrosa)
PHACE	Desconocido		Malformaciones de fosa posterior, hemangiomas, lesiones arteriales (p. ej., displasia de arterias cerebrales), defectos cardíacos (p. ej., coartación de aorta), defectos oculares (p. ej., macroftalmia), defectos ventrales (p. ej., hendidura esternal)
Incontinentia pigmenti	IKBKG (inhibidor de kappa B cinasa gamma)	Dominante ligado a X	Lesión cutánea distintiva que aparece en cuatro etapas (bullosa, verrugosa, pigmentaria, atrésica), alopecia, anomalías dentales (p. ej., hipodoncia), discapacidad intelectual, epilepsia, defectos oculares (p. ej., neovascularización retiniana), defectos ungueales (p. ej., uñas distróficas)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La NF1 tiene una incidencia de 1/3.000 nacidos vivos y se debe a mutaciones autosómicas dominantes de pérdida de función del gen *NF1*. Aproximadamente, el 50% se heredan de un progenitor afectado y el 50% restante es consecuencia de una mutación genética esporádica. La enfermedad se diagnostica clínicamente cuando el paciente tiene, al menos, dos signos de los siete siguientes: 1) seis o más máculas café con leche con un diámetro máximo > 5 mm en individuos prepupalares y > 15 mm en individuos pospuberales (fig. 614.1). Las manchas café con leche (MCL) son la característica distintiva de la NF y están presentes casi en el 100% de los pacientes. Se observan desde el nacimiento, pero van aumentando de tamaño, número y pigmentación, especialmente durante los primeros años de vida. Las MCL se encuentran diseminadas por la superficie corporal, con predilección por el tronco y las extremidades. Las MCL no son específicas de NF1 y

pueden observarse en otros trastornos (tabla 614.2). 2) Las pecas axilares o inguinales consisten en múltiples áreas hiperpigmentadas de 2-3 mm de diámetro (fig. 614.2). Las pecas de los pliegues cutáneos suelen aparecer entre los 3 y los 5 años. Se observan pecas axilares e inguinales en más del 80% de los pacientes a los 6 años. 3) Dos o más nódulos de Lisch en el iris, que son hamartomas localizados en el iris que se identifican mejor mediante el examen con lámpara de hendidura (fig. 614.3). Están presentes en más del 74% de los pacientes con NF1. La prevalencia de los nódulos de Lisch aumenta con la edad, desde solo el 5% en los niños menores de 3 años hasta el 42% entre los niños de 3-4 años, y prácticamente el 100% en los adultos mayores de 21 años. 4) Dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme. Los neurofibromas son más visibles en la piel, pero pueden situarse en cualquier nervio periférico del organismo, incluido a lo largo de los nervios periféricos y los vasos sanguíneos y dentro de las vísceras, incluido el aparato gastrointestinal. Estas lesiones cutáneas



Fig. 614.1 Neurofibromatosis de tipo 1 (NF1). La presencia de seis o más manchas café con leche (MCL) mayores de 0,5 cm de diámetro en niños y de 1,5 cm en adolescentes sugiere la posibilidad de NF1, aunque la presencia de MCL aisladas no permite un diagnóstico definitivo. (De Paller AS, Mancini AJ: Hurwitz clinical pediatric dermatology, 5th ed., Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig 11-44.)



Fig. 614.2 Neurofibromatosis de von Recklinghausen. Las pecas axilares (signo de Crowe) son un signo patognomónico. (De Habif TP, editor: Clinical dermatology: a color guide to diagnosis and therapy, 4th ed., Philadelphia, 2004, Mosby, Fig 26-11.)

Tabla 614.2 Enfermedades asociadas con múltiples manchas café con leche

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES
Anemia de Fanconi	Anomalías de las extremidades, anomalías renales, pancitopenia
Ataxia-telangiectasia	Ataxia progresiva, neoplasia maligna linforreticular
Enfermedad de Gaucher	Predilección en judíos, ataxia, retraso mental
Esclerosis tuberosa	Máculas blancas, hamartomas múltiples, anomalías del SNC
Neurofibromatosis de tipo 1	Neurofibromas, tumores del sistema nervioso central, hamartomas del iris, pecas axilares, anomalías esqueléticas
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Macrosomía, megalencefalia, lipomas, pólipos intestinales
Síndrome de Bloom	Talla baja, fotosensibilidad, roturas cromosómicas, neoplasia maligna
Síndrome de Hunter	Engrosamiento de la piel, facies tosca, pápulas cutáneas, contracturas articulares
Síndrome de Jaffe-Campanacci	Fibromas de los huesos largos, hipogonadismo, retraso mental, anomalías oculares/cardíacas
Síndrome de Legius	Pecas axilares, macrocefalia, dismorfia facial de tipo Noonan, lipomas
Síndrome de lenticigos múltiples	Lenticigos múltiples, hipertelorismo, estenosis pulmonar
Síndrome de Maffucci	Malformaciones venosas, encondromas
Síndrome de McCune-Albright	Displasia fibrosa poliostótica, pubertad precoz
Síndrome de neuromas mucosos múltiples	Neuromas de las mucosas, carcinoma de tiroides, feocromocitoma, adenoma de paratiroides, disautonomía
Síndrome de nevo basocelular	Múltiples epitelomas basocelulares, quistes mandibulares, anomalías esqueléticas
Síndrome de Russell-Silver	Talla baja, asimetría, anomalías de las extremidades
Síndrome de Watson	Estenosis pulmonar, pecas axilares, inteligencia baja

De Marcoux DA, Duran-McKinster C, Baselga E, et al: Pigmentary abnormalities. En Schachner LA, Hansen RC, editors: Pediatric dermatology, 4th ed, Philadelphia, 2011, Mosby, Table 10-2.

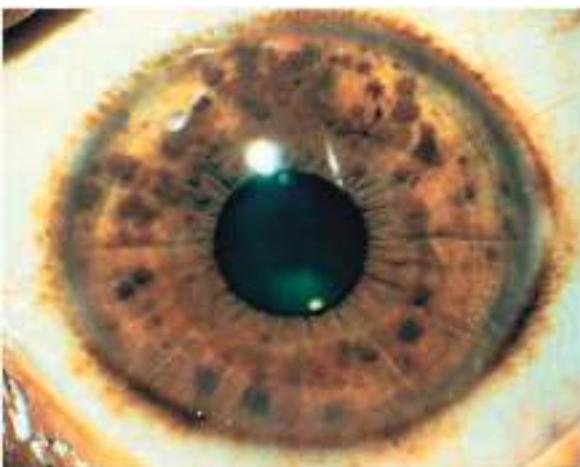


Fig. 614.3 Neurofibromatosis de tipo 1 (NF1). Hamartomas pigmentados en el iris (nódulos de Lisch). (De Zitelli BJ, McIntire S, Nowalk AJ, editors: Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis, 6th ed., Philadelphia, 2012, Mosby, Fig 15-9.)



Fig. 614.4 Glioma óptico. RM sagital ponderada en T1 en un paciente con NF1 que muestra un engrosamiento del nervio óptico (flecha).

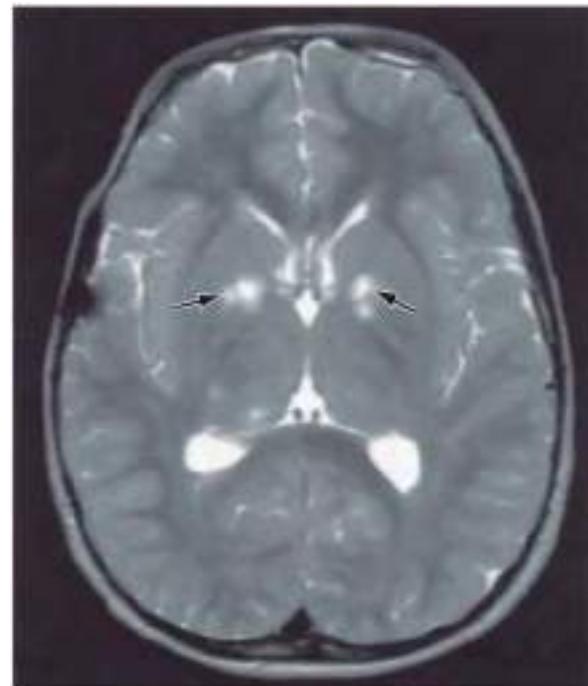


Fig. 614.5 RM ponderada en T2 en un paciente con NF1. Obsérvense las zonas de hiposeñal (imágenes brillantes no identificadas) en los ganglios basales (flechas negras).

aparecen característicamente durante la adolescencia o la gestación, lo que sugiere una influencia hormonal. Suelen ser lesiones pequeñas y elásticas con una ligera decoloración purpúrea de la piel que las recubre. Los neurofibromas plexiformes generalmente son congénitos característicamente y derivan de un engrosamiento difuso de los troncos nerviosos y de los tejidos blandos subyacentes. La piel que recubre al neurofibroma plexiforme puede ser rugosa y asociada a una hiperpigmentación. Los neurofibromas plexiformes pueden producir el sobrecrecimiento de una extremidad y una deformidad del hueso correspondiente. 5) Una lesión ósea característica, como la displasia del esfenoides (que puede producir un exoftalmos pulsátil) o el adelgazamiento de la cortical de los huesos largos, con o sin pseudoartrosis (con mayor frecuencia de la tibia). 6) Los gliomas ópticos están presentes en el 15-20% de los individuos con NF1; sin embargo solo el ~30% de estos son clínicamente sintomáticos y requieren un tratamiento dirigido al tumor. Son los tumores del SNC observados con mayor frecuencia en la NF1. Debido al compromiso en la agudeza visual se recomienda que a todos los niños con NF1 se les realice, al menos una vez al año, exploraciones oftalmológicas o con mayor frecuencia si hay algún motivo de preocupación. El momento más frecuente en que se desarrollan los síntomas es entre los 2 y los 6 años; se manifiestan como un cambio en la agudeza visual, un cambio en los campos visuales o una palidez del nervio óptico. La extensión hacia el hipotálamo puede conducir a una pubertad precoz. Los hallazgos en la RM de un glioma óptico incluyen un engrosamiento difuso, un crecimiento localizado o una masa focal diferenciada que se origina en el nervio o en el quiasma óptico (fig. 614.4). 7) Un familiar de primer grado con NF1 diagnosticado según los criterios previamente mencionados.

Los niños con NF1 son susceptibles a **complicaciones neurológicas**. La RM, en la secuencia ponderada en T2, puede demostrar en algunos niños un aumento de señal en los tractos ópticos, el tronco del encéfalo, el globo pálido, el tálamo, la cápsula interna y el cerebelo (fig. 614.5). Estas señales, «**imágenes brillantes inespecíficas**» (IBI), tienden a desaparecer con la edad; la mayoría ha desaparecido hacia los 30 años. No está claro el papel de las IBI desde el punto de vista patológico y es discutible que la presencia y el número de estas IBI tenga relación con la aparición de problemas de aprendizaje, trastorno por déficit de atención, problemas conductuales y psicosociales, y alteraciones del lenguaje entre los niños afectados. Por tanto, los estudios de imagen, como la RM cerebral, deberían reservarse únicamente para los pacientes con síntomas clínicos.

Una de las complicaciones más frecuentes es un trastorno del aprendizaje, que afecta a más de la mitad de los individuos con NF1. Pueden observarse convulsiones en cerca del 8% de los pacientes con NF1. Se pueden producir aneurismas o estenosis de los vasos cerebrales compatibles con un síndrome de moyamoya (v. cap. 619). Las complicaciones neurológicas de estas alteraciones vasculares pueden ser un accidente isquémico transitorio, una hemiparesia o un déficit cognitivo. Se puede observar pubertad precoz independientemente de que existan o no tumores de la vía óptica. Los tumores malignos de las vainas de los nervios

periféricos están en el grupo de los sarcomas agresivos y pueden aparecer tanto *de novo* o como el resultado de una degeneración maligna de un neurofibroma plexiforme. El riesgo a lo largo de la vida es del 8-13%. Además, la incidencia de feocromocitoma, rhabdomiosarcoma, leucemia y tumor de Wilms es más elevada que en la población general. La escoliosis es una complicación frecuente que puede verse en alrededor del 10% de los pacientes. Los niños con NF1 tienen riesgo de desarrollar hipertensión, que puede presentarse aislada o ser secundaria a una estenosis vascular renal o a un feocromocitoma.

La **NF1 en mosaicismo** (también denominada NF1 segmentaria) tiene manifestaciones limitadas a uno o más segmentos corporales secundaria a mutaciones somáticas (o gonadales) expresadas en esas localizaciones. Las lesiones pueden ser unilaterales o bilaterales, asimétricas o simétricas, y confinadas a una banda estrecha o a un único cuadrante. Las manifestaciones neurológicas son raras, pero se han comunicado.

TRATAMIENTO

Puesto que las complicaciones asociadas a la NF1 son diversas e impredecibles, es necesario realizar un seguimiento multidisciplinario. Los pacientes con NF1 deben ser valorados clínicamente de forma regular con una periodicidad al menos anual, centrando la anamnesis y la exploración física en los problemas potenciales de los cuales estos pacientes tienen un mayor riesgo. Esta valoración anual incluye una exploración neurológica, un examen oftalmológico, la determinación de la presión arterial y la evaluación de una posible escoliosis. Las pruebas neuropsicológicas y educativas se realizarán en función de las necesidades. La Consensus Development Conference de los National Institutes of Health (NIH) aconseja que no se realicen estudios de imagen del cerebro y de los tractos ópticos de forma rutinaria, ya que rara vez es necesario tratar a estos niños con NF1 asintomáticos. Sin embargo, todos los casos sintomáticos (es decir, con pérdida visual o trastornos visuales, proptosis, aumento de la presión intracranal) deben ser estudiados sin demora.

El selumetinib, un inhibidor oral de la MAPK cinasa 1 y 2 ha demostrado, en ensayos preliminares en niños con neurofibromas plexiformes inoperables relacionados con NF1, ser eficaz en inducir respuestas parciales y en reducir la progresión del tumor.

CONSEJO GENÉTICO

Aunque la NF1 es un trastorno autosómico dominante, más de la mitad de los casos son espontáneos, representando mutaciones *de novo*. El gen *NF1*, situado en la región cromosómica 17q11.2, codifica una proteína también conocida como neurofibromina. Esta actúa como un inhibidor del oncogén *Ras* (fig. 614.6). El diagnóstico de NF1 se basa en las características clínicas. Sin embargo, hay pruebas moleculares para las mutaciones del gen *NF1* que pueden ser de utilidad en algunos casos. Algunos escenarios en los que las pruebas genéticas son de utilidad son los pacientes que cumplen solamente uno de los criterios del diagnóstico clínico, aquellos con un cuadro inusualmente grave y los que buscan un diagnóstico prenatal/preimplantación.

La NF2 es un trastorno menos frecuente que la NF1; también se transmite de modo autosómico dominante, con una incidencia de 1/25.000 nacimientos. Los criterios clínicos diagnósticos fueron establecidos en la conferencia de consenso de los National Institutes of Health de EE.UU. y modificados en los criterios de Manchester y los criterios de Baser.

El diagnóstico también puede confirmarse por estudios genéticos sanguíneos o por una mutación idéntica en dos tumores separados del mismo individuo. De forma característica, la NF2 puede diagnosticarse cuando está presente una de las cuatro características siguientes: 1) schwannomas vestibulares bilaterales; 2) un progenitor, un hermano o un hijo con NF2 con un schwannoma vestibular unilateral o con dos de los siguientes: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma u opacidad subcapsular posterior del cristalino; 3) schwannoma vestibular unilateral y dos de los siguientes: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma u opacidad subcapsular posterior del cristalino, o 4) meningiomas múltiples (dos o más) y schwannoma vestibular unilateral o cualquiera de los dos siguientes: schwannoma, glioma, neurofibroma o catarata. Pueden aparecer acúfenos, hipoacusia, debilidad facial, cefalea o inestabilidad durante la infancia, aunque los signos de una masa del ángulo pontocerebeloso son más frecuentes en la segunda y tercera décadas de la vida. Las MCL y los neurofibromas cutáneos son visibles en el grupo de edad pediátrica. Las opacidades subcapsulares posteriores del cristalino se observan en alrededor del 50% de los pacientes con NF2 mediante una exploración con lámpara de hendidura. El gen *NF2* (que codifica una proteína denominada merlina o schwannomina) está localizado en el cromosoma 22q1.11. La frecuencia de las lesiones asociadas a la NF2 se detalla en la tabla 614.3.

La evaluación oftalmológica, la RM craneal y espinal, la audiológica y los potenciales evocados del tronco encefálico son todos componentes importantes del manejo evolutivo de individuos con NF2. Debido a la frecuencia para desarrollar múltiples tumores simultáneos, las lesiones intracraneales se manejan de forma conservadora, con el objetivo de preservar la audición y aumentar al máximo la calidad de vida.

La schwannomatosis es una forma de neurofibromatosis que es distinta clínicamente de la NF1 y la NF2, y se caracteriza por schwannomas múltiples en ausencia de schwannomas vestibulares bilaterales. Aunque la incidencia global es mucho más baja, de 0,47 por 1.000.000 de personas, se piensa que los individuos con schwannomatosis representan el 2-10% de todos los individuos a quienes se les realiza la intervención quirúrgica de un schwannoma. Se estima que, al menos, el 20% son de naturaleza familiar. El diagnóstico debería considerarse en un individuo que presenta schwannomas múltiples, sobre todo si existe algún miembro de la familia afectado. La evaluación también incluye RM encefálica y espinal para excluir schwanno-

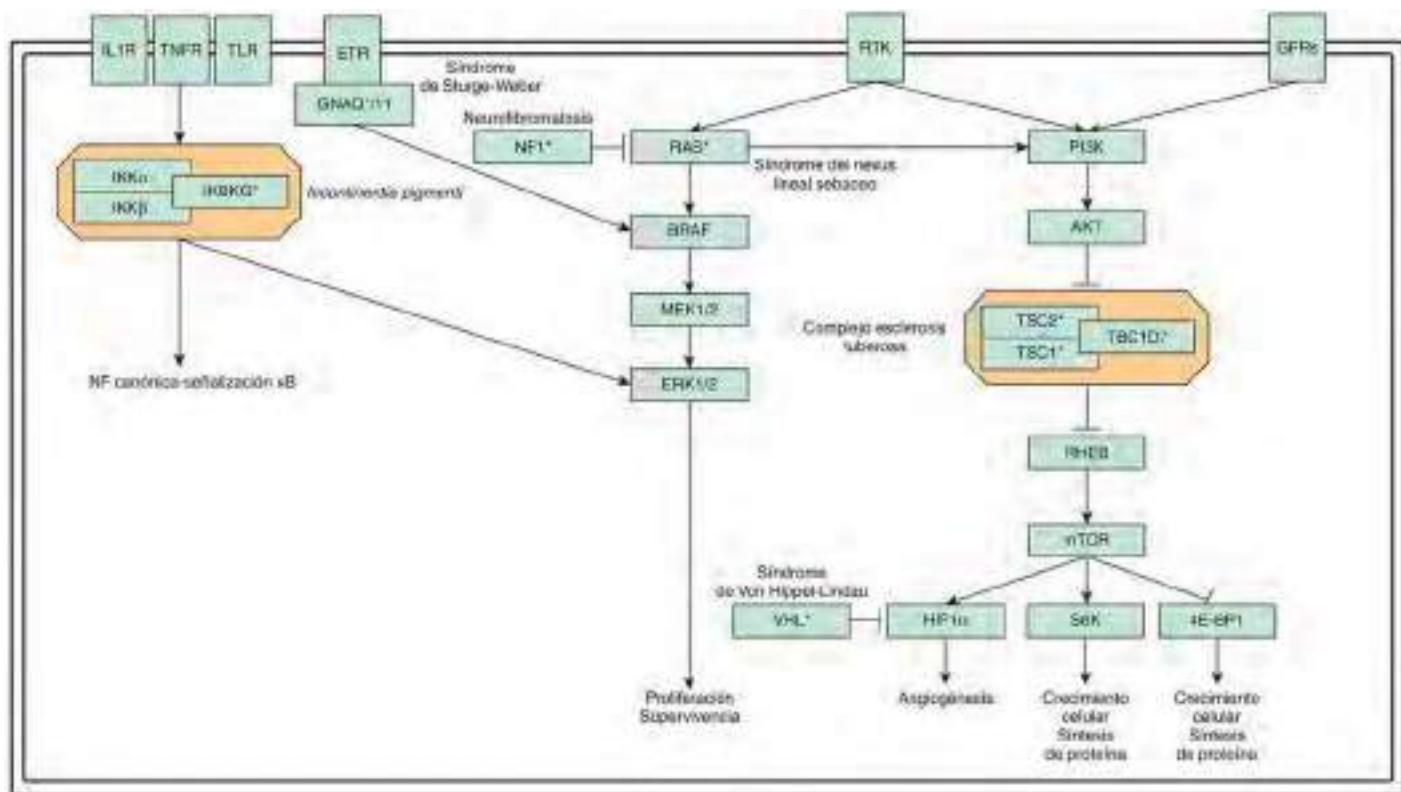


Fig. 614.6 Representación esquemática de las vías celulares afectadas por mutaciones en los genes asociados a trastornos neurocutáneos, como NF1, CET y SSW. Los asteriscos indican genes asociados a los síndromes que se tratan en el capítulo.

Tabla 614.3

Frecuencia de lesiones asociadas a la neurofibromatosis de tipo 2

FRECUENCIA DE ASOCIACIÓN CON NF2	
LESIONES NEUROLÓGICAS	
Schwannomas vestibulares bilaterales	90-95%
Schwannomas de otros nervios craneales	24-51%
Meningiomas intracraneales	45-58%
Tumores medulares	63-90%
Extramедулares	55-90%
Intramедулares	18-53%
Neuropatía periférica	Hasta el 66%
LESIONES OFTALMOLÓGICAS	
Cataratas	60-81%
Membranas epirretinianas	12-40%
Hamartomas retinianos	6-22%
LESIONES CUTÁNEAS	
Tumores cutáneos	59-68%
Placas cutáneas	41-48%
Tumores subcutáneos	43-48%
Tumores intradérmicos	Infrecuentes

De Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, et al: Neurofibromatosis type 2, Lancet 373:1974-1984, 2009, Table 1.

Tabla 614.4

Criterios mayores del complejo esclerosis tuberosa

Displasias corticales (incluidos tuberosidades y líneas de migración cerebral en sustancia blanca)
Nódulo subependimario
Astrocitoma subependimario de células gigantes
Angiofibromas faciales (>3) o placa frontal
Fibromas ungueales (>2)
Máculas hipomelanóticas (>5 mm de diámetro)
Placa de chagrín
Hamartomas retinianos nodulares múltiples
Rabdomioma cardiaco
Angiomielipoma renal
Linfangioleiomomatosis pulmonar

Tabla 614.5

Criterios menores del complejo esclerosis tuberosa

Hoyuelos en el esmalte dental (>3)
Fibromas intraorales (≥ 2)
Mancha acrómica retiniana
Lesiones cutáneas en confeti
Hamartomas no renales
Quistes renales múltiples

mas vestibulares y otros. En cualquier momento de presentación, el estudio debe distinguir entre NF2 y schwannomatosis. El análisis de ligamiento condujo al descubrimiento del gen supresor tumoral *SMARCB1* como el gen principal predisponente en la schwannomatosis. *SMARCB1*, también conocido como *INI1*, está involucrado en la regulación del ciclo de la célula, el crecimiento y la diferenciación. No se ha establecido el manejo óptimo y la regularidad de vigilancia con imagen; sin embargo, la RM se realiza habitualmente de forma anual.

El **síndrome de Legius** (causado por mutaciones del gen *SPRED1*) se parece a una forma leve de NF1. Los pacientes con este síndrome presentan múltiples MCL y macrocefalia, con y sin pecas de los pliegues cutáneos. Sin embargo, otras características típicas de la NF1, como los nódulos de Lisch, los neurofibromas, los gliomas del nervio óptico y los tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos, no se observan en las mutaciones del gen *SPRED1*.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

614.2 Esclerosis tuberosa

Siddharth Srivastava y Mustafa Sahin

El complejo esclerosis tuberosa (CET, en inglés TSC, de *tuberous sclerosis complex*) es una enfermedad multisistémica caracterizada por un modo de herencia autosómico dominante, expresión variable y una prevalencia en la población de 1 de cada 6.000 a 10.000 recién nacidos. El 65% de los casos se debe a mutaciones espontáneas. Los estudios genéticos moleculares han identificado dos localizaciones para el CET. El gen *TSC1* está localizado en el cromosoma 9q34 y el *TSC2*, en el cromosoma 16p13. El gen *TSC1* codifica una proteína denominada *hamartina*, mientras que el gen *TSC2* codifica la proteína *tuberina*. Dentro de la célula, estas dos moléculas forman un complejo junto a una tercera proteína, TBC1D7 (Tre2-Bub2-Cdc16 1 dominio de familia, miembro 7). Por tanto, una mutación en el gen *TSC1* o en el gen *TSC2* da lugar a una enfermedad similar en los pacientes, aunque los individuos con mutaciones en *TSC2* tienden a estar afectados más gravemente.

La tuberina y la hamartina están implicadas en una vía celular clave que regula la síntesis proteica y el tamaño celular (v. fig. 614.6). Una de las vías por las que las células regulan su crecimiento es mediante el control del ritmo de la síntesis proteica. Una proteína denominada mTOR (mecanismo diana de rapamicina) es uno de los reguladores maestros del crecimiento celular (mTOR tiene funciones adicionales en el SNC, donde ayuda a regular el desarrollo neuronal y la plasticidad sináptica). A su vez, mTOR

está controlada por RHEB (homólogo de Ras enriquecido en el cerebro) una guanosintrifosfataza citoplasmática pequeña. Cuando RHEB se activa, lo hace a su vez la maquinaria de la síntesis proteica, fundamentalmente a través de la vía de señalización de mTOR, y la célula crece de tamaño. En circunstancias normales, el complejo tuberina/hamartina mantiene a RHEB en un estado inactivo. Según esto, los genes *TSC1* y *TSC2* pueden considerarse genes supresores tumorales. La pérdida tanto de la proteína tuberina o hamartina produce la formación de numerosos tumores benignos (hamartomas).

El CET es una enfermedad extremadamente heterogénea, con un amplio espectro clínico que varía desde pacientes con discapacidad intelectual grave y epilepsia refractaria al tratamiento hasta otros con inteligencia normal y ausencia de crisis epilépticas. Esta variación suele observarse dentro de la misma familia, esto es, en individuos portadores de la misma mutación. La enfermedad afecta a muchos sistemas orgánicos, además de la piel y el cerebro, entre ellos el corazón, el riñón, los ojos, los pulmones y el hueso (fig. 614.7).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo del CET puede establecerse cuando están presentes, al menos, dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores (los criterios mayores y menores se presentan en las tablas 614.4 y 614.5). Además, poseer una mutación patogénica en *TSC1* o en *TSC2* es suficiente para el diagnóstico del CET.

La característica distintiva del CET es la afectación del SNC. Las lesiones retinianas son de dos tipos: hamartomas (lesiones con forma de mora elevadas o lesiones en forma de placa; fig. 614.8) y manchas despigmentadas (similares a las lesiones cutáneas hipopigmentadas). La lesión cerebral característica es el tuberoma cortical (fig. 614.9). La RM cerebral es la mejor modalidad de imagen para identificar los tuberomas corticales, que pueden formarse antes de nacer.

Los nódulos subependimarios son lesiones que se observan a lo largo de la pared de los ventrículos laterales, donde se calcifican y se proyectan hacia el interior de la cavidad ventricular, dando lugar a una imagen que recuerda a una vela goteando cera. Estas lesiones no originan casi problemas; sin embargo, en el 5-10% de los casos estas lesiones benignas pueden originar un **astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG)**. Estos tumores pueden crecer y bloquear la circulación del líquido cefalorraquídeo alrededor del encéfalo provocando una hidrocefalia, que requerirá una intervención neuroquirúrgica inmediata. Por tanto, en todos los pacientes con CET asintomáticos se recomienda la realización de una RM cerebral cada 1-3 años para monitorizar la nueva aparición de ASCG. En los pacientes con ASCG grandes, o con ASCG que provoquen ventriculomegalia sin otras manifestaciones, debería realizarse una RM con más frecuencia y tanto a estos

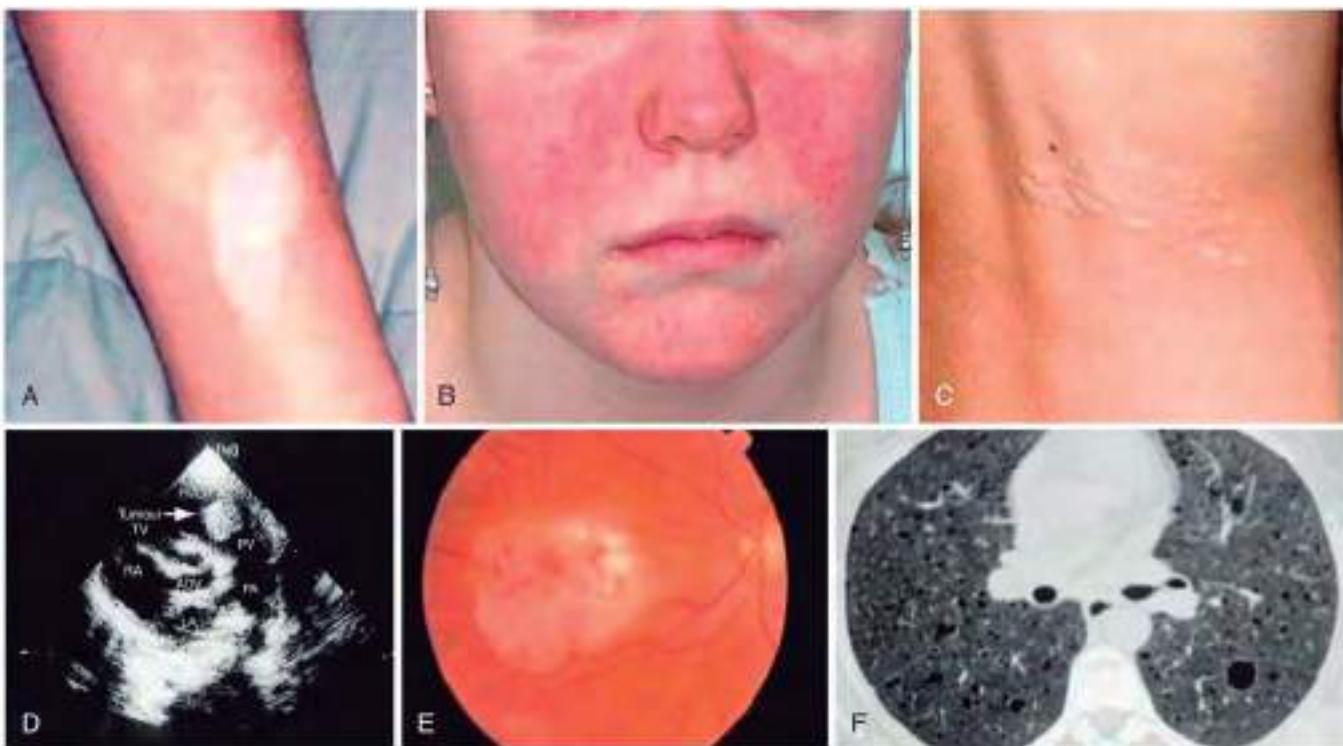


Fig. 614.7 Manifestaciones dermatológicas, cardíacas y pulmonares de la esclerosis tuberosa. **A**, Máculas hipomelanóticas. **B**, Angiofibromas faciales. **C**, Placa de chagrin. **D**, Rabdomioma hiperecoico detectado mediante ecocardiografía. **E**, Hamartoma retiniano. **F**, Linfangioleiomiomatosis. (De Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S: Tuberous sclerosis, Lancet 372:657-668, 2008, Fig 7.)

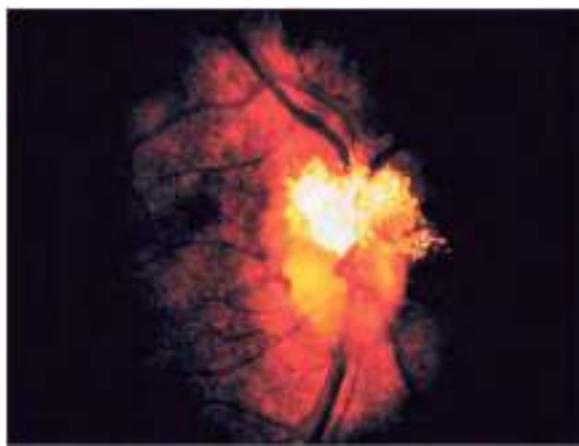


Fig. 614.8 Lesión en forma de mora que afecta a la porción superior del nervio óptico en un paciente con esclerosis tuberosa. (De Yanoff M, Sassani JW: Ocular pathology, 7th ed, Philadelphia, 2015, WB Saunders, Fig 2-7.)

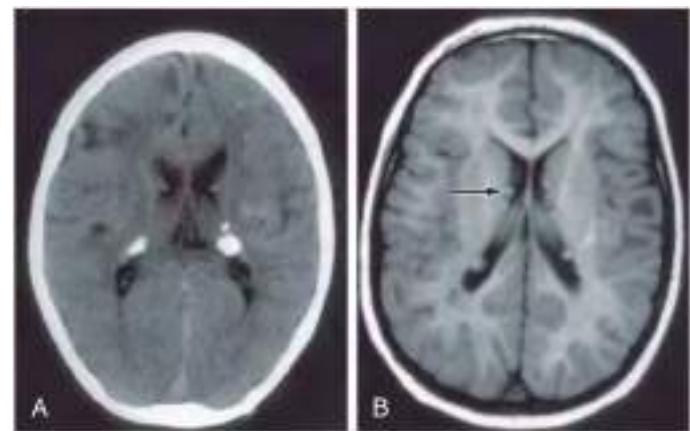


Fig. 614.9 Esclerosis tuberosa. **A**, TC con calcificaciones subependimarias características de la esclerosis tuberosa. **B**, La RM pone de manifiesto múltiples nódulos subependimarios en el mismo paciente (flecha). También se aprecian hamartomas parenquimatosos, tanto en la TC como en la RM, en forma de áreas de menor densidad en el parénquima cerebral.

pacientes como a sus familias se les debería informar sobre la posibilidad de que aparezcan nuevos síntomas por el aumento de la presión intracranal. Se debería realizar la resección quirúrgica en los casos de ASCG con síntomas agudos. En los ASCG en crecimiento, pero, por lo demás, asintomáticos, se puede realizar una resección quirúrgica o utilizar un tratamiento médico con un inhibidor de mTOR (everolimus). El tratamiento con everolimus puede ser eficaz para frenar el crecimiento o incluso reducir el tamaño de los ASCG. El everolimus también es eficaz para tratar angiomiolipomas renales y el sirolimus, otro inhibidor de mTOR, está aprobado para la linfangioleiomiomatosis.

Las manifestaciones neurológicas más frecuentes del CET consisten en epilepsia, deterioro cognitivo y trastorno del espectro autista. El CET puede debutar durante la infancia con espasmos del lactante y un patrón electroencefalográfico hipsarrítmico. Sin embargo, es importante recordar que pacientes con CET pueden presentar espasmos infantiles sin hip-

ritmia. Las convulsiones pueden ser difíciles de controlar y en edades más tardías pueden evolucionar hacia una epilepsia con crisis de inicio focal o con crisis mioclonicas generalizadas (v. cap. 611). La vigabatrina es el tratamiento de primera línea para los espasmos del lactante. Se puede utilizar la hormona adrenocorticotropa (ACTH) si el tratamiento con vigabatrina fracasa. El tratamiento antiepileptico para otros tipos de crisis en el CET debería ser generalmente igual al de otras epilepsias y en los pacientes con CET refractario al tratamiento médico debería plantearse la cirugía de la epilepsia. El everolimus (adyuvante) ha sido un tratamiento eficaz para reducir el número de crisis en pacientes con crisis epilépticas refractarias al tratamiento. Además de la epilepsia, alrededor del 90% de individuos con el CET tienen diversas alteraciones cognitivas, conductuales, psiquiátricas y académicas denominados trastornos neuropsiquiátricos asociados a esclerosis tuberosa (TAND), que incluyen discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención e



Fig. 614.10 Fibroma periungueal en un paciente con complejo esclerosis tuberosa (CET).

hiperactividad, ansiedad y depresión. Alrededor del 45% de los individuos con CET tienen una discapacidad intelectual y hasta el 50% poseen un trastorno del espectro autista.

Lesiones cutáneas

Más del 90% de los pacientes presenta las típicas máculas hipopigmentadas, con aspecto de hoja de fresno, en el tronco y en las extremidades. La visualización de las lesiones hipopigmentadas mejora utilizando una lámpara ultravioleta de Wood (v. cap. 672). Debe haber, al menos, tres máculas hipopigmentadas para que representen un criterio mayor (v. fig. 614.7). Los angiofibromas faciales se desarrollan entre los 4 y los 6 años; se manifiestan como nódulos rojos diminutos sobre la nariz y las mejillas y, en ocasiones, se confunden con acné (v. fig. 614.7). Posteriormente crecen, confluyen y adquieren un aspecto carnoso. La placa de chagrín también es característica del CET y consiste en una lesión rugosa elevada con aspecto de piel de naranja localizada fundamentalmente en la región lumbosacra (v. fig. 614.7). Las placas fibrosas en la frente generalmente aparecen en un lado de la frente. De forma característica están elevadas, de color amarillo-marrón o de color carne, y de consistencia de blanda a dura. Las placas de la frente son histológicamente similares a los angiofibromas faciales, aunque los primeros pueden aparecer en cualquier momento. Durante la adolescencia o más tarde, pueden desarrollarse fibromas o nódulos cutáneos pequeños alrededor de las uñas de los dedos de las manos y los pies en el 15-20% de los pacientes con CET (fig. 614.10).

Lesiones en otros órganos

Alrededor del 50% de los niños con CET tiene rabdomiomas cardíacos que pueden detectarse en los fetos de riesgo mediante un ecocardiograma, generalmente hacia la semana 20-30 de gestación. Los rabdomiomas pueden ser numerosos y localizarse a lo largo de todo el miocardio ventricular y, aunque pueden causar insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias, en una minoría de pacientes tienden a resolverse lentamente de forma espontánea. El 75-80% de los pacientes mayores de 10 años tiene angiomiolipomas renales, que habitualmente son tumores benignos. Los angiomiolipomas debutan en la infancia en muchos individuos con CET, pero es posible que no resulten problemáticos hasta la edad adulta. Hacia la tercera década de la vida pueden provocar dolor lumbar y hematuria secundaria a un sangrado lento, y en raras ocasiones pueden dar lugar a una hemorragia retroperitoneal súbita. La embolización seguida por la administración de corticoides para aliviar el síndrome postembolización es el tratamiento de primera línea de un angiomiolipoma que debuta con una hemorragia aguda. Se debería evitar la nefrectomía como un modo de mantener la función renal, porque las lesiones pueden ser numerosas y bilaterales. En los angiomiolipomas asintomáticos con un crecimiento progresivo que midan más de 3 cm de diámetro, el tratamiento aprobado por la FDA es el everolimus, un inhibidor de mTOR. La embolización selectiva o la resección conservadora renal es un tratamiento alternativo para el angiomiolipoma asintomático. Los quistes renales únicos o múltiples también son frecuentes en el CET; por otro lado, el carcinoma de células renales es raro. La lesión pulmonar clásica de CET es la linfangiolipomatosis, que se observa solo en mujeres, y comienza en la adolescencia tardía (>15 años). La rapamicina está aprobada por la FDA de EE.UU. para la linfangiolipomatosis.

El diagnóstico de CET precisa un índice elevado de sospecha cuando se evalúa a un niño con espasmos del lactante. Hay que buscar cuidadosamente las lesiones cutáneas y retinianas típicas en todos los pacientes con un trastorno epiléptico o con un trastorno del espectro autista. La RM cerebral confirmará el diagnóstico clínico en la mayoría de los casos. Se dispone de pruebas genéticas para investigar las mutaciones *TSC1* y *TSC2*, que pueden realizarse en pacientes que no cumplen todos los criterios clínicos o para aportar una confirmación molecular de un diagnóstico clínico. Se puede ofrecer diagnóstico prenatal cuando se conoce la mutación *TSC1/2* existente en determinada familia.

TRATAMIENTO

En lo referente al seguimiento habitual de los individuos con CET, aparte de la exploración física se recomienda lo siguiente: RM cerebral cada 1-3 años, técnicas de imagen renal con ecografía, TC o RM cada 1-3 años, ecocardiografía cada 1-3 años en pacientes con rabdomiomas cardíacos; electrocardiograma cada 3-5 años, TC torácico de alta resolución cada 5-10 años en mujeres mayores de 18 años, examen dental dos veces al año, examen oftalmológico detallado una vez al año en pacientes con quejas visuales o lesiones retinianas (antes si están recibiendo tratamiento con vigabatrina); pruebas de desarrollo neurológico en el momento de ingresar en primer grado del colegio y cribado de TAND en cada visita médica. Basándose en las complicaciones de la enfermedad pueden precisarse otras pruebas de seguimiento para cada individuo en concreto. Los síntomas y signos de hipertensión intracraneal sugieren obstrucción del agujero de Monro por un ASCG, lo cual justifica un estudio y una intervención quirúrgica inmediatos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

614.3 Síndrome de Sturge-Weber

Anna Pinto

El síndrome de Sturge-Weber (SSW) es un trastorno vascular neurocutáneo segmentario con una constelación de síntomas y signos caracterizados por malformaciones capilares en la cara (mancha de nacimiento de color vino de Oporto) y en el cerebro (leptomeninges), así como alteraciones de la vasculatura ocular que provocan glaucoma. Los pacientes pueden tener crisis epilépticas, hemiparesia, episodios seudictoriales, cefaleas y retraso del desarrollo. Alrededor de 1 de cada 20.000 a 50.000 nacidos vivos padece SSW.

ETIOLOGÍA

La incidencia esporádica y la naturaleza focal del SSW sugieren la presencia de mutaciones somáticas. Mediante secuenciación del genoma completo de la piel afectada y no afectada de tres pacientes con SSW se ha identificado una variante de un único nucleótido (*c.548G→A, p.Arg183Gln*) en el gen *GNAQ* (v. fig. 614.6). Otros han confirmado esta mutación en muestras de tejido afectado del 88% de una cohorte mayor de pacientes con SSW (23 de 26), así como en el 92% de los participantes (12 de 13) con manchas de nacimiento de color vino de Oporto aparentemente no sindrómicas. En el tejido cerebral de pacientes con SSW también se demuestra el mismo cambio del gen *GNAQ*. Estos resultados sugieren con fuerza que el SSW se produce por mutaciones en mosaico en el gen *GNAQ*.

La mutación *GNAQ p.R183Q* está Enriquecida en las células endoteliales de lesiones cerebrales en el SSW, lo que revela a las células endoteliales como una fuente de señalización aberrante Gαq. El momento de la mutación somática en *GNAQ* durante el desarrollo probablemente afecta al fenotipo clínico. El flujo bajo de la malformación capilar leptomeníngea parece dar lugar a una situación de hipoxia crónica que originaría la atrofia cortical y las calcificaciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manchas de nacimiento facial (MNF) de color vino de Oporto están presentes al nacer, pero no todas se asocian al SSW (tabla 614.6). De hecho, la incidencia global de SSW se ha reseñado del 20 al 50% en aquellos con una MNF que afecta a la frente y al párpado superior. La MNF suele ser unilateral e ipsilateral a la afectación cerebral (fig. 614.11). La malformación capilar también puede observarse en la mitad inferior de la cara y el tronco, y en la mucosa de la boca y la faringe. Una complicación frecuente es la presencia de buftalmos y glaucoma en el ojo homolateral. Aparecen crisis epilépticas en el 75-80% de todos los pacientes con SSW y en el 90% de aquellos con

Tabla 614.6

Síndromes asociados a mancha de color vino de Oporto

Síndrome de Sturge-Weber
Síndrome de Klippel-Trenaunay
Síndrome de Parkes Weber
Facomatosis pigmentovascular
Síndrome de Proteus
Síndrome CLOVES
Síndrome macrocefalia-malformación capilar (M-CM)
Síndrome malformación capilar-malformación arteriovenosa (CM-AVM)
Síndrome de Cobb
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba
Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Enfermedad de Von Hippel-Lindau
Síndrome de Rubinstein-Taybi
Síndrome de Wyburn-Mason
Síndrome de Roberts
Enfermedad de Coat

CLOVES, sobrecrecimiento lipomatosis congénita, malformaciones vasculares, nevos epidérmicos y escoliosis/anomalías esqueléticas y espinales.

De Paller AS, Mancini (eds): *Hurwitz clinical pediatric dermatology*, 5th ed., Philadelphia, 2016, Elsevier, Box 12-2.



Fig. 614.11 Mancha en vino de Oporto que afecta a los dermatomas V1 y V2. (Por cortesía de la Dra. Anne W. Lucky, Cincinnati Children's Hospital.)

afectación cerebral bilateral. Las crisis de inicio precoz probablemente aparecerán durante el primer año de vida, aunque raramente durante el primer mes de vida, y generalmente son focales clónicas y contralaterales a la malformación capilar facial. Pueden volverse refractarias a los antiepilepticos y con frecuencia se asocian a estado epiléptico. Una tercera parte de los niños con epilepsia intratable asociada al SSW experimentan episodios de *déficits postictales prolongados*, que pueden durar desde 1 día hasta unos pocos años, hasta la recuperación de nuevo a la situación basal. Algunos pacientes también desarrollan una hemiparesia lentamente progresiva. Con frecuencia se observan fenómenos seudoictales o defectos visuales que persisten durante varios días, no relacionados con la actividad epiléptica, que probablemente sean debidos a trombosis de las venas corticales en la región afectada. Aunque el desarrollo neurológico parece normal durante el primer año de vida, al menos el 50% de los pacientes suele tener discapacidad intelectual o problemas graves de aprendizaje al final de la infancia, probablemente como consecuencia de la epilepsia intratable y de la atrofia cerebral progresiva. El nivel de campo visual, hemiparesia, frecuencia de crisis y función cognitiva (basada en el grupo de edad: lactante/preescolar, niño y adulto) pueden ser cuantificados mediante el uso de un sistema de escala neurológica validada de SSW.

DIAGNÓSTICO

La RM cerebral con contraste es la modalidad de imagen de elección para demostrar la extensión de la malformación capilar pial en el SSW (fig. 614.12). Son frecuentes las anomalías de la sustancia blanca y parece que se deben a la hipoxia crónica. A menudo se aprecia atrofia homolateral a la malformación capilar leptomenígea. Las calcificaciones pueden verse

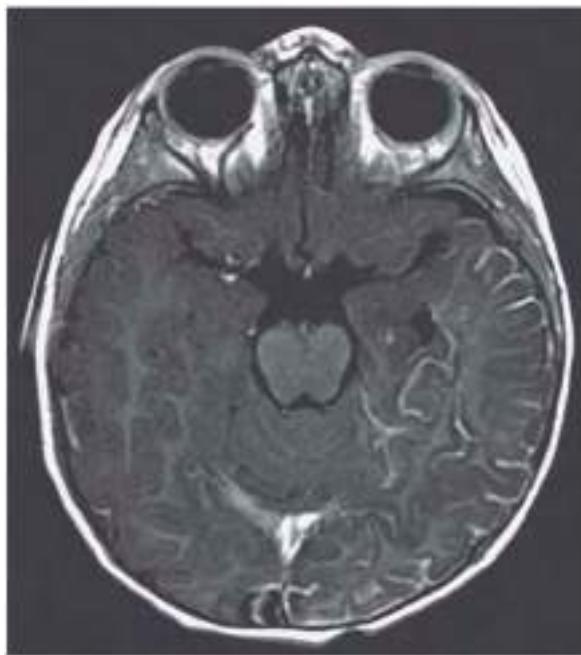


Fig. 614.12 Imágenes de recuperación de la inversión de fluido atenuado (FLAIR) T1 axial tras administración de gadolinio en un niño de 15 meses con síndrome de Sturge-Weber en la que se aprecia un refuerzo leptomenígeo en el hemisferio izquierdo.

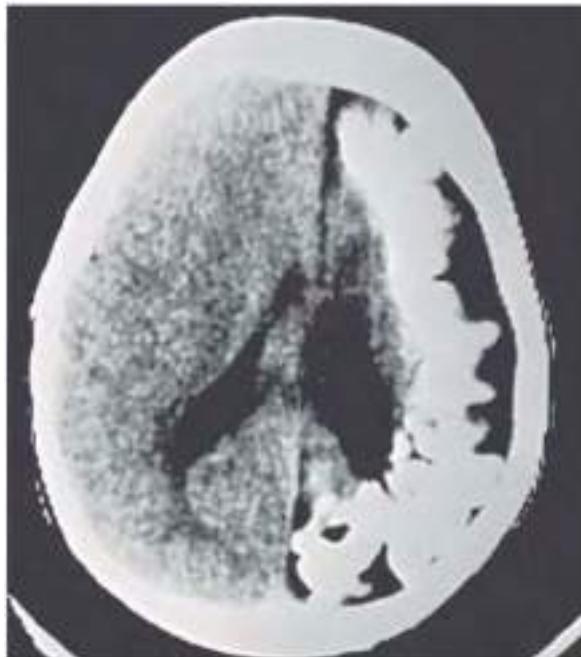


Fig. 614.13 TC de un paciente con síndrome de Sturge-Weber que demuestra una calcificación unilateral y atrofia subyacente de un hemisferio cerebral.

mejor en la TC craneal (fig. 614.13). Con frecuencia, el plexo coroideo está agrandado y el grado de aumento del plexo muestra una correlación positiva con la extensión de la malformación capilar leptomenígea. La tomografía por emisión de positrones con 18 F-desoxiglucosa ha sido utilizada para estudiar el metabolismo cerebral en pacientes con SSW y ha sido útil para planificación quirúrgica y para el pronóstico. También es necesario realizar una evaluación oftalmológica del glaucoma y es una preocupación para toda la vida porque pueden aparecer complicaciones oculares en cualquier momento durante la vida. En función de la afectación del cerebro y de la cara hay tres tipos de SSW en la escala de Roach:

Tipo I: ambos angiomas faciales y meníngeos presentes; puede haber glaucoma.

Tipo II: angioma exclusivamente facial (sin afectación del SNC); puede haber glaucoma.

Tipo III: angiomas leptomenígeos aislados; no suele haber glaucoma.

Además, hay un solapamiento entre el SSW y el **síndrome de Klippel-Trenaunay** (malformaciones mixtas capilares, venosas o linfáticas que afectan al hueso y al músculo en una extremidad).

TRATAMIENTO

El tratamiento del SSW es sintomático y multidisciplinario, aunque no se ha evaluado bien en estudios prospectivos. El descubrimiento de la mutación somática en mosaico causal sugiere nuevos conocimientos de la fisiopatología de esta patología malformativa vascular y potenciales estrategias novedosas de tratamiento para un estudio futuro. El tratamiento está encaminado a controlar las crisis epilépticas, aliviar las cefaleas y prevenir los episodios seudoictales, así como a monitorizar el glaucoma y aplicar terapia con láser para las malformaciones capilares cutáneas. El desarrollo neurológico puede estar relativamente conservado aunque el paciente comience con crisis en el periodo de lactante. En los pacientes con crisis bien controladas y neurodesarrollo normal o prácticamente normal, el tratamiento consiste en antiepilepticos y vigilancia de las posibles complicaciones, como glaucoma, buftalmos y trastornos de conducta. Si las crisis son refractarias, especialmente durante la lactancia y el primer y segundo años de vida, y tienen un origen primario en uno de los hemisferios, la mayoría de los centros médicos recomienda realizar una hemisferectomía. El uso de dosis bajas de aspirina continua siendo controvertido. La medicación no se utiliza rutinariamente, aunque los pacientes con eventos de tipo ictus y crisis epilépticas refractarias pueden beneficiarse de esta forma de tratamiento. Debido al riesgo de glaucoma, está indicado determinar la presión intraocular de forma habitual. La MNF puede ser, a menudo, objeto de burla por los compañeros de clase y puede producir un trauma psicológico. El tratamiento mediante láser de impulsos intermitentes con frecuencia consigue la MNF, sobre todo si está localizada en la frente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

614.4 Enfermedad de von Hippel-Lindau

Siddharth Srivastava y Mustafa Sahin

La enfermedad de von Hippel-Lindau afecta a muchos órganos, incluidos el cerebro, la médula espinal, la retina, el riñón, el páncreas y el epidídimo. Tiene una incidencia en la población de 1 por 36.000 recién nacidos. La enfermedad está causada por una mutación en el gen supresor tumoral *VHL*. Alrededor del 80% de los individuos con síndrome de VHL tiene un progenitor afectado y cerca del 20% presenta una mutación génica nueva. Existen pruebas moleculares que detectan mutaciones en casi el 100% de los probandos.

Las principales manifestaciones neurológicas de la enfermedad son los hemangioblastomas cerebelosos y los angiomas retinianos (también conocidos como hemangioblastomas capilares retinianos). Los pacientes con hemangioblastoma cerebeloso debutan al inicio de la vida adulta, con síntomas y signos de hipertensión intracraneal. Un número menor de pacientes tiene un hemangioblastoma de la médula espinal que produce alteraciones de la sensibilidad proprioceptiva, trastornos de la marcha y de la función vesical. Una TC o RM cerebral muestra generalmente una lesión cerebelosa quística con un nódulo mural vascular. La extirpación quirúrgica completa del tumor es curativa.

Alrededor del 25% de los pacientes con hemangioblastoma cerebeloso tienen angiomas retinianos. Estos se caracterizan por pequeñas masas de capilares de paredes finas alimentados y drenados por arteriolas y vénulas grandes y tortuosas. Generalmente se localizan en la retina periférica, por lo que no se ve afectada la visión. Los exudados en la región de los angiomas pueden conducir a desprendimiento de retina y pérdida visual. Los angiomas retinianos se tratan mediante fotoocoagulación y criocoagulación con buenos resultados, aunque pueden suceder complicaciones como edema retiniano.

Las lesiones quísticas de los riñones, el páncreas, el hígado y el epidídimo, así como el feocromocitoma, se asocian con frecuencia a la enfermedad de von Hippel-Lindau. El carcinoma renal es la causa más frecuente de muerte y los hemangioblastomas del SNC también pueden contribuir a la morbilidad. Es necesario un seguimiento regular y estudios de imagen

adequados para identificar las lesiones que pueden tratarse en estadios precoces. En individuos afectados de 1 año y mayores, debería realizarse una valoración anual de la situación neurológica, estado visual/oftalmológico, audición y presión sanguínea. Después de los 5 años deberían realizarse pruebas de laboratorio para cribado de feocromocitoma cada año, evaluación auditiva cada 2-3 años y RM con contraste con cortes finos del canal auditivo interno para evaluar tumores del saco endolinfático en aquellos que están asintomáticos. Después de los 16 años debe realizarse ecografía abdominal anual para identificar lesiones viscerales y RM del abdomen y del neuroeje completo cada 2 años.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

614.5 Síndrome del nevo lineal sebáceo

Siddharth Srivastava y Mustafa Sahin

Este trastorno esporádico se caracteriza por un gran nevo facial, anomalías del desarrollo neurológico y defectos sistémicos. El nevo se ubica habitualmente en la frente y la nariz, y suele localizarse en la línea media. Puede ser bastante tenue durante la infancia, pero después se vuelve hiperqueratósico y de coloración marrón-amarillenta. Dos terceras partes de los pacientes con este síndrome tienen signos neurológicos asociados, como displasia cortical, hamartomas gliales y gliomas de bajo grado. Se pueden observar anomalías cerebrales y craneales, principalmente hemimegalencefalía y aumento de tamaño de los ventrículos laterales, en el 72% de los casos. La incidencia de epilepsia y de discapacidad intelectual es hasta del 75 y 60%, respectivamente. También pueden aparecer signos neurológicos focales, como hemiparesia y hemianopsia homónima. Pueden estar afectados otros órganos y sistemas, incluidos los ojos (estrabismo, anomalías retinianas, coloboma, cataratas, vascularización corneal y hemangiomas oculares), corazón (coartación aórtica), riñones (riñón en herradura) y esqueleto (displasia fibrosa, hipoplasia esquelética y escoliosis/cifoescoliosis). El síndrome se asocia a mutaciones somáticas de miembros de la familia Ras de oncogenes, incluidos *HRAS* (protooncogén Hras, GTPasa), *KRAS* (protooncogén KRAS, GTPasa) y *NRAS* (homólogo del oncogén viral RAS del neuroblastoma) (v. fig. 614.6).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

614.6 Síndrome PHACE

Siddharth Srivastava y Mustafa Sahin

Véase también el capítulo 669.

Este síndrome se caracteriza por malformaciones de la fosa posterior, hemangiomas, anomalías arteriales, coartación de aorta y otros defectos cardíacos, así como anomalías oculares (eye). También se denomina *síndrome PHACES* cuando hay alteraciones del desarrollo ventral, como una hendidura esternal y/o un rafe supraumbilical. Pueden asociarse grandes hemangiomas faciales a una malformación de Dandy-Walker, anomalías vasculares (como coartación de aorta, arterias carótidas aplásicas o hipoplásicas, dilatación aneurismática carotídea y arteria subclavia izquierda aberrante), vascularización fetal persistente, anomalía del disco en campanilla, glaucoma, cataratas, macroftalmia, hipoplasia del nervio óptico y defectos ventrales (hendiduras esternales). También puede haber endocrinopatías (como hipopituitarismo, hipotiroidismo, deficiencia de hormona de crecimiento y diabetes insípida). El hemangioma facial generalmente es homolateral al arco aórtico. La malformación de Dandy-Walker es la alteración del desarrollo cerebral más frecuente. Otras anomalías son la hipoplasia o agenesia del cerebelo, del vermis cerebeloso, del cuerpo calloso, cerebral y del *septum pellucidum*. Las anomalías cerebrovasculares pueden ser una estenosis vascular progresiva o un ictus isquémico agudo. Según una serie de casos de 29 niños con síndrome PHACE, el 69% tenía un neurodesarrollo anómalo, incluido el 44% con retraso del lenguaje, el 36% presentaba un retraso de la motricidad gruesa y el 8% de la motricidad fina. Sobre la mitad (52%) tenía anomalías en la exploración neurológica, siendo las alteraciones del habla (como disartria o afasia) el hallazgo más frecuente. De forma global, existe un predominio en mujeres. Sigue sin conocerse la patogenia subyacente del síndrome PHACE, aunque la evidencia que

los hemangiomas infantiles pueden ser el resultado de un crecimiento y diferenciación anómalos de endotelio hemogénico resalta algunas vías para la investigación futura. Debido a la afectación de múltiples sistemas orgánicos en el síndrome PHACE, la asistencia clínica debería requerir un abordaje multidisciplinario. El β -bloqueante propranolol está surgiendo como un tratamiento de los hemangiomas del lactante asociados con el síndrome PHACE.

El **síndrome LUMBAR** (hemangioma del segmento inferior [lower], defectos urogenitales, mielopatía, deformidades óseas [bony], defectos arteriales y anorrectales, anomalías renales), también denominado **síndrome SACRAL** (disrafismo espinal, anomalías anogenitales, anomalías cutáneas, anomalías renales-urológicas, angioma de localización lumbosacra), es una posible variante del síndrome PHACES en la región lumbosacra.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

614.7 Incontinentia pigmenti

Siddharth Srivastava y Mustafa Sahin

La *incontinentia pigmenti* (IP) es un trastorno ectodérmico multisistémico, hereditario e infrecuente que se caracteriza por anomalías dermatológicas, dentales, oculares y del SNC. El fenotipo está producido por defectos en el gen dominante ligado a X (*IKBKG* [*inhibidor de kappa B cinasa gamma*, antes denominado *NEMO*]), que desempeña un papel activando la molécula de señalización antiapoptótica NF kappa B (NF- κ B). En la mayoría de los varones, la IP produce letalidad embrionaria debido a una vulnerabilidad aumentada a la muerte celular, por lo que aquellos que sobreviven pueden tener un *mosaicismo somático* para una variante patogénica *IKBKG* o un cariotipo 47,XXY. Entre las mujeres afectadas, un producto anómalo del gen produce apoptosis en las células; por consiguiente, puede ser el resultado de una inactivación de X altamente sesgada. El bajo número de varones afectados, la existencia de casos de transmisión de mujer a mujer y la elevada frecuencia de abortos espontáneos en las mujeres portadoras apoya esta hipótesis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Esta enfermedad tiene cuatro etapas, pero es posible que no se desarrollen las cuatro en un mismo paciente. La **primera etapa (vesicular)** es evidente al nacer o en las primeras semanas de vida, y consiste en bandas lineales eritematosas y placas de vesículas (fig. 614.14) que son más evidentes en las extremidades y rodeando el tronco. Las lesiones pueden confundirse con las del virus herpes simple, con el impétigo ampolloso o con una mastocitosis, pero la configuración lineal es exclusiva. Desde el punto de vista anatómopatológico hay edema epidérmico y vesículas de eosinófilos intraepidérmicas. También se observa infiltración de la epidermis y de la dermis adyacente por eosinófilos. Es frecuente encontrar eosinofilia en sangre periférica, con valores hasta del 65% del recuento de leucocitos totales. La primera etapa se resuelve, por lo general, a los 4 meses, pero puede haber recurrencias, con presencia de pequeñas ampollas, durante un breve espacio de tiempo,

coincidiendo con procesos febriles intercurrentes. En la **segunda etapa (verrugosa)** mientras se resuelven las ampollas en las zonas distales de los miembros, se van secando y se desarrollan hiperqueratosis, formando placas verrugosas. Estas placas verrugosas no suelen localizarse en el tronco ni en la cara y, por lo general, involucionan a los 6 meses. Suele haber hiperplasia epidérmica, hiperqueratosis, disqueratosis y papilomatosis. La **tercera etapa (pigmentaria)** es el signo característico de la *incontinentia pigmenti*. Suele evolucionar durante semanas o meses y puede solaparse con cualquiera de las fases anteriores, puede ser evidente desde el nacimiento o, lo que es más frecuente, evidenciarse en los primeros meses de vida. La hiperpigmentación suele ser más manifiesta en el tronco que en las extremidades y se distribuye en forma de espirales maculares, manchas reticuladas y estrías lineales que siguen las líneas de Blaschko. Las axilas y las ingles generalmente están afectadas. Las zonas de localización no son necesariamente las de las lesiones vesiculosas o verrugosas precedentes. Las lesiones pigmentadas, si aparecen, persisten durante la infancia. La intensidad de la pigmentación suele disminuir en los primeros años de la adolescencia y a menudo desaparece hacia los 16 años. En ocasiones se mantiene la pigmentación, sobre todo en las ingles. En el examen histopatológico se observa una degeneración vacuolar de las células basales de la epidermis y melanina en los melanófagos de la dermis superior como consecuencia de la incontinencia del pigmento. En la **cuarta fase (atrásica)** aparecen zonas cutáneas redondeadas o lineares sin vello, anhidróticas e hipopigmentadas como manifestación tardía de la *incontinentia pigmenti*; no obstante, pueden aparecer antes de que se haya resuelto la hiperpigmentación de la tercera fase. Las lesiones se observan, sobre todo, en la superficie flexora de las piernas y con menos frecuencia en los brazos y en el tronco. Histológicamente hay una disminución de crestas de *rete* (protrusiones epidérmicas) y de glándulas secretoras sudoríparas ecrinas durante esta etapa.

Aproximadamente, el 80% de los niños afectados tiene otras manifestaciones. La alopecia, que puede ser cicatricial, parcheada o difusa, es más frecuente en el occipucio y aparece hasta en el 40% de los pacientes. El vello puede tener un aspecto deslustrado, rígido y tosco. Se aprecian anomalías dentales hasta en el 80% de los pacientes que persisten durante toda la vida, como retraso de la dentición, dientes hipoplásicos, dientes cónicos, maloclusión e impactación. Se pueden observar signos de afectación del SNC, presentes hasta en el 30% de los niños afectados, como crisis comiciales, discapacidad intelectual, hemiplejia, hemiparesia, espasticidad, microcefalia y ataxia cerebelosa. Las anomalías oculares, como neovascularización retiniana, macroftalmia, estrabismo, atrofia del nervio óptico, cataratas y masas retroorbitales, aparecen en más del 30% de los pacientes. No obstante, más del 90% tiene una agudeza visual normal. De forma notable, la neovascularización retiniana podría anunciar anomalías en la vascularización del SNC que predispongan a estos pacientes a ictus isquémico o hemorrágico. Otras alteraciones menos frecuentes son la distrofia ungual (surcos, hoyuelos), tumores queráticos subungueales y periungueales, y defectos esqueléticos.

El diagnóstico de *incontinentia pigmenti* se basa en los signos clínicos, aunque se han establecido unos criterios mayores y menores para facilitar el diagnóstico. Se necesita satisfacer, al menos, uno de los criterios mayores para un diagnóstico clínico; la falta de cumplimiento de cualquiera de los criterios menores debería orientar al facultativo hacia la posibilidad de otro diagnóstico. El examen con lámpara de hendidura puede ser útil en los niños mayores y en los adolescentes para apreciar las anomalías pigmentarias. Está disponible clínicamente el estudio molecular y alrededor del 65% de las mujeres afectadas y el 16% de varones afectados tienen una delección común de 11.7 kb en *IKBKG* que elimina los exones 4 a 10. La biopsia cutánea puede ser útil si el paciente presenta hallazgos clínicos dudosos y una prueba genética negativa. Para los pacientes varones con una prueba genética sanguínea negativa, puede detectarse una mutación en las células cutáneas de una región afectada, lo que aumenta la utilidad de la biopsia cutánea. El diagnóstico diferencial incluye la hipomelanosis de Ito, en la que se observan manifestaciones cutáneas similares y a menudo se asocia a un mosaicismo cromosómico.

TRATAMIENTO

La realización de exámenes complementarios y las alternativas terapéuticas van a depender de la presencia de anomalías no cutáneas asociadas, porque las lesiones cutáneas son benignas. La dermatología puede estar implicada para caracterizar la naturaleza de las lesiones cutáneas, así como para tratar las manifestaciones cutáneas que sean extensas. La genética médica y el consejo genético pueden ayudar a establecer un diagnóstico molecular, además de aportar consejo a la familia. La oftalmología es importante para delimitar la presencia y la extensión de neovascularización retiniana (que puede tratarse mediante crioterapia y fotoocoagulación con láser) y de otras anomalías oculares. La neurología puede ayudar a valorar problemas rele-



Fig. 614.14 Lesiones en forma de espiral en la fase vesicular de la *incontinentia pigmenti*.

vantes como microcefalia, crisis epilépticas y anomalías motoras. Una RM cerebral es útil si existe un déficit neurológico o neovascularización retiniana. La odontología puede realizar implantes dentales, además de la asistencia rutinaria. Si las anomalías odontológicas afectan al habla o a la alimentación, puede ser necesaria la contribución de logopédas y de nutricionistas. Por último, la medicina del desarrollo puede formular recomendaciones sobre preocupaciones acerca del desarrollo y del comportamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 615

Trastornos del movimiento

Jonathan W. Mink

Los trastornos del movimiento se caracterizan por movimientos voluntarios alterados o movimientos involuntarios excesivos que condicionan anomalías posturales, del tono, el equilibrio o el control motor fino. La mayoría de los trastornos del movimiento en los niños suelen ser movimientos involuntarios, que pueden representar la única manifestación de la enfermedad o formar parte de esta junto con otros signos y síntomas.

El estudio de los trastornos del movimiento comienza con una anamnesis exhaustiva y una exploración neurológica cuidadosa. Suele ser difícil para los niños y los cuidadores describir los movimientos anormales, lo que hace que la observación de los movimientos por parte del médico sea un componente esencial de la evaluación. Si los movimientos no son visibles en el momento de la exploración, las grabaciones en vídeo del hogar o de la escuela pueden ser de gran valor. La mayor capacidad de grabación en vídeo de alta calidad de los teléfonos móviles permite que la mayoría de las familias obtengan un vídeo corto. Se dispone de recursos para guiar a las familias a obtener grabaciones que sean de utilidad.

No hay ninguna prueba diagnóstica específica para diferenciar unos movimientos de otros. La categoría del movimiento facilita la localización del proceso patológico, mientras que el inicio del trastorno, la edad del paciente y el grado de actividad motora anómala ayudan a dirigir la investigación.

Durante el estudio de los trastornos del movimiento resulta útil hacerse las siguientes preguntas sobre la anamnesis y la exploración del movimiento.

- ◆ ¿Cuál es la distribución de los movimientos en las partes del cuerpo?
- ◆ ¿Son los movimientos simétricos?
- ◆ ¿Cuál es la velocidad de los movimientos involuntarios? ¿Son rápidos y breves, o lentos y sostenidos?

- ◆ ¿Cuándo se producen los movimientos? ¿Están presentes en reposo? ¿Están presentes con la postura mantenida o con las acciones voluntarias?
- ◆ ¿Se relacionan los movimientos con algunas posturas o posiciones corporales?
- ◆ ¿Los movimientos anormales se producen solo con tareas específicas?
- ◆ ¿Puede el niño suprimir voluntariamente los movimientos, aunque sea por poco tiempo?
- ◆ ¿Son los movimientos estereotipados?
- ◆ ¿Son los movimientos rítmicos?
- ◆ ¿Cuál es el patrón temporal de los movimientos? ¿Son continuos o intermitentes? ¿Se producen en episodios bien definidos?
- ◆ ¿Los movimientos involuntarios se preceden de un impulso de hacer el movimiento?
- ◆ ¿Los movimientos persisten durante el sueño?
- ◆ ¿Se asocian los movimientos con el deterioro de la función motora?
- ◆ ¿Qué factores agravan o alivian los movimientos?

Lo primero que hay que distinguir es si el trastorno del movimiento es **hipercinético** (caracterizado por movimientos excesivos e involuntarios) o **hipocinético** (caracterizado por movimientos voluntarios lentos y una escasez general de movimientos). Los trastornos hipercinéticos del movimiento son mucho más frecuentes que los trastornos hipocinéticos en la infancia. Una vez reconocida la categoría del trastorno del movimiento, podemos pasar a considerar la etiología. Para establecer la causa subyacente, es preciso estudiar la historia clínica, incluyendo la historia prenatal y perinatal, la exposición a fármacos y tóxicos, los traumatismos, las infecciones, los antecedentes familiares, la progresión de los movimientos involuntarios, la evolución del neurodesarrollo y la conducta. En la [tabla 615.1](#) se recogen los tipos y características clínicas de diversos trastornos del movimiento hipercinéticos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

615.1 Ataxias

Peter E. Morrison y Jonathan W. Mink

La ataxia es la incapacidad de realizar movimientos finos, precisos y coordinados. Se produce como consecuencia de una disfunción del cerebelo, de sus aferencias y eferencias, de sus vías sensitivas en los cordones posteriores de la médula espinal o bien por una combinación de todas ellas. Las ataxias pueden ser generalizadas aunque también pueden afectar principalmente a la marcha, a los brazos, las manos o el tronco; pueden ser agudas o crónicas, o adquiridas o genéticas ([tablas 615.2-615.6](#)).

Entre los signos y síntomas de ataxia hay que citar la torpeza, dificultad para caminar o sentarse, caída hacia un lado, desartria, tono muscular disminuido, temblor intencional, mareos, retraso del desarrollo motor o una combinación de los anteriores. Las causas genéticas o crónicas de ataxia cerebelosa suelen caracterizarse por una duración prolongada de los sínto-

Tabla 615.1 Tipos seleccionados de movimientos involuntarios en la infancia

TIPO	CARACTERÍSTICAS
Estereotipias (v. cap. 37)	Movimientos involuntarios rítmicos, repetitivos, coordinados y con un patrón que se producen del mismo modo con cada repetición
Tics (v. cap. 37)	Movimientos involuntarios simples o complejos, repentinos, rápidos, abruptos, repetitivos y no rítmicos o vocalizaciones (producciones fónicas). Los tics suelen precederse de un impulso que se alivia al realizar el movimiento
Tremor	Movimientos rítmicos y oscilantes alrededor de un punto, eje o plano fijo
Distorión (v. cap. 615.4)	Contracciones del músculo involuntarias, intermitentes y sostenidas que producen posturas anómalas y movimientos de distintas partes del cuerpo, a menudo con características torsionales
Corea (v. cap. 615.2)	Movimientos o fragmentos de movimientos involuntarios, continuos e irregulares con una velocidad y dirección variables que se producen de forma impredecible y aleatoria
Balismo	Movimientos involuntarios de lanzamiento de gran amplitud que suelen producirse a nivel proximal. El balismo es esencialmente una corea de gran amplitud
Atetosis	Movimientos involuntarios lentos y continuos de torsión
Mioclonía	Contracciones musculares repentinas, rápidas e involuntarias

Tabla 615.2 Causas seleccionadas de ataxia en la infancia

CONGÉNITAS		METABÓLICAS
Agenesia del vermis del cerebelo		Abetalipoproteinemia
Aplasia o displasia del cerebelo		Aciduria argininosuccínica
Displasia cerebelosa con microgiria, macrogiria o agiria		Ataxia con deficiencia de vitamina E
Encefalocele		Ceroidolipofuscinosis neuronal
Espina bífida cervical con herniación del cerebelo (malformación de Chiari de tipo 3)		Defectos de complejos mitocondriales (I, III, IV)
Hidrocefalia (progresiva)		Deficiencia de piruvato descarboxilasa
Hipoplasia del cerebelo		Deficiencia de triosa-fosfato isomerasa
Impresión basilar		Deficiencia múltiple de carboxilasas (deficiencia de biotinidasa)
Malformación de Chiari		Encefalopatía de Wernicke
Síndrome de Dandy-Walker		Enfermedad de Hartnup
DEGENERATIVAS Y/O GENÉTICAS		Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (intermitente)
Alteraciones de los cordones posteriores y laterales, nistagmo y atrofia muscular		Enfermedad de Leigh
Ataques periódicos de vértigo, diplopía y ataxia con herencia autosómica dominante		Enfermedad de Niemann-Pick (tardía de la lactancia)
Ataxia cerebelosa aguda intermitente		Enfermedad de Refsum
Ataxia cerebelosa con hipoacusia, anosmia, ausencia de respuestas calóricas, pupilas arreactivas e hiporreflexia		Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)
Ataxia cerebelosa hereditaria con miotonía y cataratas		Gangliosidosis GM ₂ (tardía)
Ataxia cerebelosa hereditaria, retraso intelectual, coreoatetosis y eunucoidismo		Hiperalaninemia
Ataxia cerebelosa progresiva y epilepsia		Hiperamoniamia I y II (defectos del ciclo de la urea)
Ataxia cordonal posterior de Biemond		Hipoglucemias
Ataxia de Friedreich		Leucodistrofia metacromática
Ataxia de Marie		Neuropatía, ataxia, retinitis pigmentaria
Ataxia dentado-cerebelosa (disinergergia cerebelosa progresiva)		5-Oxoprolinuria
Ataxia espinocerebelosa; ataxias olivopontocerebelosas		Sialidosis
Ataxia familiar con degeneración macular		Síndrome de Kearns-Sayre
Ataxia, retinitis pigmentaria, hipoacusia, anomalía vestibular y deterioro intelectual		Trastornos congénitos de la glucosilación
Ataxia-telangiectasia		Triptofanuria
Atrofia multisistémica		
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher		
Enfermedad de Roussey-Lévy		
Neuritis intersticial hipertrófica		
Síndrome de Cockayne		
Síndrome de Marinesco-Sjögren		
Síndrome de Ramsay-Hunt (crisis mioclónicas y ataxia)		
Síndrome de sustancia blanca evanescente		
ENDOCRINOLÓGICAS		NEOPLÁSICAS
Cretinismo		Neuroblastoma
Hipotiroidismo adquirido		Tumores cerebelosos de la línea media
INFECCIOSAS, POSTINFECCIOSAS E INFLAMATORIAS		Tumores de la médula espinal
Absceso cerebeloso		Tumores del lóbulo frontal
Ataxia cerebelosa aguda		Tumores hemisféricos cerebelosos
Autoinmunitaria (anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico, antirreceptor del ácido γ -aminobutírico B)		Tumores pontinos (sobre todo gliomas)
Cerebelitis		
Difteria		
Encefalitis japonesa B		
Encefalitis por parotiditis		
Encefalomielitis diseminada aguda		
Meningitis posbacteriana		
Mononucleosis infecciosa (infección por virus de Epstein-Barr)		
Neumonía por <i>Mycoplasma</i>		
Paraneoplásica (síndrome opsoclono-mioclono-ataxia)		
Polineuropatía infecciosa		
Poliomielitis		
Rubéola		
Síndrome de Fisher		
Tifoidea		
Tos ferina		
Tuberculosis		
Varicela		
Virus Coxsackie		
Virus ECHO		
TÓXICAS		PSICÓGENAS PRIMARIAS
Alcohol		Reacción de conversión
Benzodiazepinas		
Carbamazepina		
Clonazepam		
Dextrometorfano		
Difenilhidantoína		
Encefalopatía saturnina		
Fenobarbital		
Neuroblastoma		
Parálisis por garrapatas		
Primidona		
TRAUMÁTICAS		TÓXICAS
Edema cerebeloso agudo		Edema agudo del lóbulo frontal
Edema agudo del lóbulo frontal		
VASCULARES		TRAMÉTICAS
Angioblastoma cerebeloso		
Embolía cerebelosa		
Enfermedad de la arteria cerebelosa posterior		
Enfermedad de von Hippel-Lindau		
Hemorragia cerebelosa		
Migraña basilar		
Trombosis cerebelosa		
Vasculitis		

Modificada de Jafar-Nejad P, Maricich SM, Zoghbi HY: The cerebellum and the hereditary ataxias. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 5e, Philadelphia, 2012, WB Saunders, Box 67-1.

Tabla 615.3 Causas tratables de ataxia hereditaria

TRASTORNO	ANOMALÍA METABÓLICA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DISTINTIVAS	TRATAMIENTO
Ataxia con deficiencia de vitamina E	Mutación de la proteína de transferencia de α -tocopherol	Ataxia, arreflexia, retinopatía	Vitamina E
Ataxia episódica familiar de tipo 1 y de tipo 2	Mutaciones del canal de potasio (KCNA1) y del canal de calcio activado por voltaje α_{1A} , respectivamente	Ataques episódicos, empeora con el embarazo o las píldoras anticonceptivas	Acetazolamida
Defectos de los complejos mitocondriales	Complejos I, III, IV	Encefalomielopatía	Possiblemente riboflavina, CoQ10, dicloroacetato
Defectos del ciclo de la urea	Enzimas del ciclo de la urea	Hiperamonemia	Restricción proteica, arginina, benzoato, α -cetoácidos
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa	Bloqueo en E-M y en la interfase del ciclo de Krebs	Acidosis láctica, ataxia	Dieta cetógena, posiblemente dicloroacetato
Deficiencia múltiple de carboxilasas	Deficiencia de biotinidasa	Alopecia, infecciones recidivantes, aciduria orgánica variable	Biotina
Encefalomielitis diseminada aguda	Desmielinización	Hallazgos positivos en la RM	Esteroides, IgIV, rituximab
Enfermedad de Hartnup	Malabsorción de triptófano	Exantema por pelagra, ataxia intermitente	Niacina
Enfermedad de Refsum	Ácido fitánico, α -hidroxilasa	Retinitis pigmentaria, miocardiopatía, neuropatía hipertrófica, ictiosis	Restricción dietética de ácido fitánico
Síndrome de Bassen-Kornzweig	Abetalipoproteinemia	Acantocitosis, retinitis pigmentaria, malabsorción de lípidos	Vitamina E
Síndrome de opsoclono-mioclono-ataxia	Autoinmunitaria paraneoplásica o espontánea	Neuroblastoma o autoanticuerpos subyacentes	Esteroides, IgIV, rituximab

CoQ10, coenzima Q10; E-M, transporte de electrones mitocondrial; IgIV, inmunoglobulina intravenosa.

Modificada de Stumpf DA: The inherited ataxias, *Pediatr Neurol* 1:129-133, 1985, Table 1; y de Jafar-Nejad P, Maricich SM, Zoghbi HY: The cerebellum and the hereditary ataxias. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 5e, Philadelphia, 2912, WB Saunders, 2012, Table 67-1.

mas, antecedentes familiares positivos, debilidad muscular y trastornos de la marcha, anomalías del tono y la fuerza, alteraciones de los reflejos tendinosos profundos, pie cavo y defectos sensitivos. Distinguir la ataxia de la disfunción vestibular puede ser difícil; sin embargo, los trastornos del laberinto suelen caracterizarse por vértigo intenso, náuseas y vómitos, vértigo posicional y una sensación profunda de inestabilidad.

Las **anomalías congénitas** de la fosa posterior, entre las cuales se encuentran la malformación de Dandy-Walker, la malformación de Chiari y el encefalocele, se manifiestan frecuentemente con ataxia debido a una destrucción o a un desarrollo anómalo del cerebelo (v. cap. 609.9). La RM es el método de elección para el estudio de las anomalías congénitas del cerebelo, el vermis y las estructuras relacionadas. La **agenesia del vermis cerebeloso** se presenta en la lactancia con hipotonía generalizada y disminución de los reflejos tendinosos profundos. El retraso de los hitos motores y la ataxia del tronco son típicos. El **síndrome de Joubert** y los trastornos relacionados son trastornos autosómicos recesivos que se caracterizan por retraso del desarrollo, hipotonía, anomalías de los movimientos oculares, anomalías respiratorias y una malformación característica del cerebelo y del tronco del encéfalo que se manifiesta como el «signo de la muela» en los cortes axiales de la RM. Las mutaciones en más de 21 genes diferentes se asocian con el síndrome de Joubert, pero solo alrededor del 50% de los casos tienen una mutación causal demostrada.

Las principales **causas infecciosas o postinfecciosas de ataxia** incluyen la ataxia cerebelosa aguda, cerebelitis infecciosa y laberintitis aguda. La **ataxia cerebelosa aguda** aparece fundamentalmente en niños de 1-3 años y su diagnóstico es de exclusión. El trastorno suele aparecer 2-3 semanas después de una enfermedad viral, como el virus de la varicela o infección por virus Coxsackie e échovirus. Se piensa que representa una respuesta autoinmune frente al virus que produce una afectación del cerebelo (v. cap. 621). Su inicio es súbito de forma característica y la ataxia del tronco puede ser tan intensa que impide al niño ponerse de pie o sentarse. Al principio pueden existir vómitos, pero no hay fiebre ni rigidez de nuca debido a la falta de afectación meníngea. Puede haber un nistagmo horizontal, aproximadamente, en el 50% de los casos y, si el niño ya habla, la disartria puede ser llamativa. El examen del líquido cefalorraquídeo suele ser normal al inicio de la ataxia, pero no es infrecuente una ligera pleocitosis linfocitaria ($10-30/\text{mm}^3$). Pos-

teriormente, en su evolución, se produce una elevación moderada de la concentración de proteínas en el LCR. La ataxia suele mejorar en unas pocas semanas, pero puede persistir hasta 3 meses y, en menos casos, más tiempo. La incidencia de ataxia cerebelosa aguda parece haber disminuido con el incremento de la tasa de vacunación frente a la varicela. **El pronóstico es bueno y la recuperación suele ser completa.** Un pequeño número de pacientes tiene secuelas a largo plazo, como trastorno de conducta y del desarrollo del lenguaje, así como ataxia e incoordinación. Por el contrario, la **cerebelitis aguda** es una forma más grave de ataxia cerebelosa caracterizada por anomalías en la RM, síntomas más graves y un pronóstico peor a largo plazo. Se puede deber a agentes infecciosos, como el virus de Epstein-Barr, micoplasma, virus de la parotiditis y virus de la gripe. También pueden producirse abscesos cerebelosos con infecciones bacterianas. En muchas ocasiones, la etiología se desconoce, aunque algunos de estos casos de origen desconocido pueden deberse a una cerebelitis autoinmune. Los pacientes clínicamente pueden presentar ataxia, hipertensión intracranal por hidrocefalia obstructiva, cefalea y fiebre. La **laberintitis aguda** puede ser difícil de diferenciar de la ataxia cerebelosa aguda en los niños que están comenzando a caminar. La enfermedad se asocia a infecciones del oído medio y se caracteriza por vértigo intenso, vómitos y alteración funcional del laberinto.

Las **causas tóxicas de ataxia** incluyen el alcohol, el talio (que en ocasiones se utiliza en las casas como pesticida), el dextrometorfano y los antiepilepticos, en especial la difenilhidantoína y la carbamazepina cuando los valores séricos superan el rango terapéutico habitual.

Los **tumores cerebrales** (v. cap. 524), como los tumores del cerebelo y del lóbulo frontal, pueden manifestarse con ataxia. Los tumores cerebelosos provocan ataxia debido a una alteración directa de la función cerebelosa o indirectamente por hipertensión intracranal debido a la compresión del cuarto ventrículo. Los tumores del lóbulo frontal pueden producir ataxia debido a la destrucción o interrupción de las fibras de asociación que conectan el lóbulo frontal con el cerebelo o por un aumento de la presión intracranal. El neuroblastoma (v. cap. 525) puede asociarse a una encefalopatía paraneoplásica, que se caracteriza por ataxia progresiva, crisis mioclónicas y opsoclono (oscilaciones arrítmicas horizontales y verticales conjugadas de los ojos).

Tabla 615.4 Ataxias cerebelosas autosómicas recesivas

ATAxia	CROMOSOMA	GEN	PRODUCTO GÉNICO	MECANISMO	EDAD DE INICIO (años)
Ataxia de Friedreich	9q13	X25	Frataxina	Repetición GAA	2-51
Ataxia de Friedreich 2	9p23-p11	Desconocido	Desconocido	Desconocido	5-20
ADVE	8q13	TTP1	TTPA	Mutación de aminoácido, delección, inserción	2-52
Ataxia-telangiectasia	11q22.3	ATM	ATM	Mutaciones de aminoácido y delección	Lactancia
TSAT	11q21	hMRE11	MRE11A	Mutaciones de aminoácido y delección	9-48 meses
Ataxia-apraxia ocular 1	9p13.3	APTX	Aprataxina	Mutaciones del marco de lectura, de aminoácido y de interrupción	2-18
SCAR1	9q34	SETX	Senataxina	Mutaciones del marco de lectura, de aminoácido y de interrupción	9-22
SCAR2	9q34-qter	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Congénita
SCAR3	6p23-p21	Desconocido	Desconocido	Desconocido	3-52
SCAR4	1p36	Desconocido	Desconocido	Desconocido	23-39
SCAR5	15q24-q26	Desconocido	Desconocido	Desconocido	1-10
SCAR6	20q11-q13	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Lactancia
SCAR7	11p15	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Infancia
SCAR8	11p15	SYNE1	SYNE1	Mutación del sitio de corte y empalme, mutaciones de interrupción	17-46
SCAR9	1q41	ADCK3	ADCK3	Mutación del sitio de corte y empalme, mutaciones de aminoácido y de interrupción	3-11
Ataxia, tipo Cayman	19q13.3	ATCAY	Caytaxina	Mutación de aminoácido	Nacimiento
AECIL	10q24	C10orf2	Twinkle	Mutaciones de aminoácido y silentes	9-24 meses
Epilepsia mioclónica progresiva	21q22.3	CST6	Cistatina B	Repetición de dodecámero 5'	6-13
ARSACS	13q12	SACS	Sacsina	Mutaciones del marco de lectura y de interrupción	1-20
Trastornos congénitos de la glucosilación	Múltiple	Múltiple	Múltiple		Nacimiento

ADVE, ataxia con deficiencia de vitamina E; AECIL, ataxia espinocerebelosa de inicio infantil, ARSACS, ataxia espinocerebelosa autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay; SCAR, ataxia espinocerebelosa autosómica recesiva; TSAT, trastorno similar ataxia-telangiectasia.

De Jafar-Nejad P, Maricich SM, Zoghbi HY: The cerebellum and the hereditary ataxias. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 5e, Philadelphia, 2012, WB Saunders, Table 67-2.

Varios **trastornos metabólicos** se caracterizan por ataxia, como la abetalipoproteinemia, la aciduria arginosuccínica y la enfermedad de Hartnup ([tabla 615.7](#)). La **abetalipoproteinemia** (enfermedad de Bassen-Kornzweig) es un trastorno autosómico recesivo producido por una mutación en la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP). Este trastorno comienza en la infancia con esteatorrea y fallo de medro. El frotis sanguíneo muestra acantocitosis, que consiste en células rojas espiculadas. La bioquímica sérica muestra una disminución de los valores de colesterol y triglicéridos con ausencia de β-lipoproteínas. Los signos neurológicos se hacen evidentes al final de la infancia y consisten en ataxia, retinitis pigmentaria, neuropatía periférica, alteración de la sensibilidad posicional y vibratoria, debilidad muscular y discapacidad intelectual. Las concentraciones de vitamina E son indetectables en el suero de los pacientes con síntomas neurológicos. Además, la ataxia puede ser una manifestación de un **trastorno mitocondrial**; estos incluyen el MERFF (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas), síndrome de Kearns-Sayre, mutaciones de *POLG1* y síndrome de Charlevoix-Saguenay.

Los **trastornos degenerativos** del sistema nervioso central (SNC) son un grupo importante dentro de los trastornos atáxicos en la infancia debido a sus consecuencias genéticas y a su pronóstico desfavorable. La **ataxia-telangiectasia**, un cuadro autosómico recesivo, es la ataxia degenerativa más frecuente; la ataxia suele manifestarse alrededor de los 2 años y progresa hasta impedir la deambulación en la adolescencia. Está causada por mutaciones en el gen *ATM*, localizado en el cromosoma 11q22-q23. La *ATM* es una fosfatidilinositol-3 cinasa que fosforila proteínas que intervienen en la reparación del ADN y en el control del ciclo celular. Es un hallazgo frecuente la apraxia oculomotora de la mirada horizontal, que se define por una dificultad para desplazar la mirada de un objeto a otro, lo que da lugar

a que el objetivo visual se alcance con movimientos laterales de la cabeza seguidos de una nueva fijación de los ojos. Además, a menudo se observan estrabismo, sacudida ocular hipométrica y nistagmo. La ataxia-telangiectasia puede manifestarse con corea (v. cap. 615.2) en lugar de ataxia. Las telangiectasias son evidentes en edades intermedias de la infancia en la conjuntiva bulbar, sobre el puente nasal, en los pabellones auriculares y en las superficies expuestas de las extremidades. El examen de la piel muestra una pérdida de elasticidad. Las alteraciones inmunológicas que conducen a infecciones sinusales y pulmonares frecuentes son el déficit de inmunoglobulina (Ig) A sérica y secretora, y la disminución de los niveles de IgG₂, IgG₄ e IgE en más del 50% de los pacientes. Los niños con ataxia-telangiectasia tienen un riesgo de 50 a 100 veces mayor de desarrollar tumores linforreticulares (linfoma, leucemia y enfermedad de Hodgkin) y tumores cerebrales. Otros hallazgos de laboratorio que pueden observarse son un incremento de roturas cromosómicas, sobre todo en el cromosoma 14, y una elevación de la concentración sérica de α-fetoproteína. La muerte suele producirse por infecciones o por una diseminación tumoral.

La **ataxia de Friedreich** es un trastorno autosómico recesivo que afecta a los tractos espinocerebelosos, a las columnas dorsales de la médula espinal, tractos piramidales, cerebelo y bulbo raquídeo. La mayoría de los pacientes son homocigotos para una expansión repetida del trinucleótido GAA, en una región no codificante del gen que codifica la proteína mitocondrial denominada frataxina. Las mutaciones de este gen originan un trastorno oxidativo con aumento del depósito de hierro en la mitocondria. El inicio de la ataxia es más tardío que en la ataxia-telangiectasia, pero generalmente tiene lugar antes de los 10 años. La ataxia progresó lentamente y afecta a las extremidades inferiores en mayor grado que a las superiores. La exploración mostrará una prueba de Romberg positiva; ausencia de reflejos tendinosos

Tabla 615.5 Ataxias episódicas

ATAXIA EPISÓDICA	CROMOSOMA	GEN	PRODUCTO DEL GEN	MECANISMO	EDAD DE INICIO (años)	DURACIÓN DE LOS EPISODIOS, FRECUENCIA	CARACTERÍSTICAS
AE1	12p13	EA1	KCNA1	Canalopatía	Infancia precoz	De segundos a minutos pueden ser varios al día	Ataxia, desencadenada por ejercicio, fiebre, estrés, movimiento súbito
AE2/MHF	19p13	CACNA1A	Cav2.1	Canalopatía: mutaciones de aminoácido o sin sentido, delección	4-30	De minutos a días	Ataxia, migraña, características oculares; nistagmo interictal, ataxia, epilepsia Responde a acetazolamida
AE3	1q42	Desconocido	Desconocido	Desconocido	1-42	De 1 min a 6 horas	Vértigo, desequilibrio, <i>tinnitus</i> , diplopía Responde a acetazolamida
AE4	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Desconocido	23-42	Cortos; pueden evolucionar a constantes	Vértigo, náuseas, <i>tinnitus</i> , nistagmo horizontal, oscilopsia; desencadenada por el sentido de movimiento visual
AE5	2q22-q23	CACNB4	CACNB4	Canalopatía: mutaciones de aminoácido o sin sentido, delección	Juvenil	Horas	Ataxia; misma mutación en familia alemana con epilepsia generalizada sin ataxia
AE6	5p13	SLC1A3	EAAT1	Mutación de aminoácido	5	De horas a días	Ataxia progresiva, crisis, hemiplejía
AE7	19q13	Desconocido	Desconocido	Desconocido	<20	De horas a días; desde una al mes hasta una al año	Debilidad, disartria
AE8	1p36-p34	Desconocido	Desconocido	Desconocido	2	De minutos a horas; desde dos al día hasta dos al mes	Ataxia, debilidad, disartria, temblor intencional persistente

De Jafar-Nejad P, Maricich SM, Zoghbi H: The cerebellum and the hereditary ataxias. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6e, Philadelphia, 2018, WB Saunders, Table 91-4.

Tabla 615.6 Ataxias espásticas hereditarias

ATAXIA ESPÁSTICA (MIM#)	GEN	MODO DE HERENCIA	EDAD DE INICIO (AÑOS)	CARACTERÍSTICAS
SPAX1 (108600)	VAMP1		10-20 años	Espasticidad crural progresiva, disartria, alteraciones de la motilidad ocular
SPAX2 (611302)	KIF1C		1-16 años	Caidas frecuentes, ataxia, temblor cefálico, hiperreflexia, fasciculaciones
SPAX3/ARSAL (611390)	MARS2	AR	2-59 años; media: 15 años	Ataxia y espasticidad
SPAX4 (613672)	MTPAP	AR	Infancia temprana	Ataxia, paraparesia espástica, disartria, atrofia óptica, hipertonia de miembro superior
SPAX5 (614487)	AFG3L2	AR	Infancia	Espasticidad, ataxia, apraxia oculomotora, distonía, epilepsia mioclónica
SPAX6/SACS/ARCSACS (270660)	SACS	AR	Infancia	Espasticidad y ataxia, curso muy lento, detiene la progresión a la edad de 20 años
SPAX7	Desconocido	AD	De la infancia a 20 años	Ataxia simétrica, disartria, signos piramidales, atrofia óptica
SPAR (607565)	Desconocido	—	15-35 años	Comienzo más tardío: paraplejia espástica Comienzo precoz: + ataxia, retraso mental

De Jafar-Nejad P, Maricich SM, Zoghbi H: The cerebellum and the hereditary ataxias. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6e, Philadelphia, 2018, WB Saunders, Table 91-5.

Tabla 615.7

Trastornos genéticos y metabólicos que puede producir un síndrome espástico-atáxico

	EDAD DE INICIO	TRATAMIENTO DISPONIBLE	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS, ADEMÁS DE LAS PRUEBAS METABÓLICAS	MODO DE HERENCIA	GENES
Abetalipoproteinemia (MIM #200100)	I	Sí	Perfil lipídico en sangre, vitamina E	AR	MTP
Acidemia glutárica II (MIM #231680)	I	Sí	RM	AR	ETFA, ETFB, ETFDH
Aciduria 3-metilglutacónica de tipo III (MIM #258501)*	I	No	Ácidos orgánicos en orina	AR	OPA3
Adrenomieloneuropatía (MIM #300100)	A	Sí	RM médula espinal, AGCML en sangre	Ligado a X	ABCD1
Angiopatía cerebral amiloidea: demencia presenil con ataxia espástica (MIM #176500)*	A	No	RM	AD	ITM2B
Ataxia con deficiencia (primaria) de vitamina E (MIM #277460)	I	Sí	Vitamina E en sangre	AR	TTPA
Ataxia espástica de inicio infantil con atrofia óptica y retraso mental (MIM %270500)*	I	No	—	AR	Desconocido
Ataxia espástica hereditaria con miosis congénita (MIM %108650)(SPAX7)*	I	No	—	AD	Desconocido
Atrofia óptica ± sordera, oftalmoplejía, miopatía, ataxia, neuropatía (MIM #605290)*	I	No	—	AD	OPA1
CAMOS (también) SCAR5; MIM #606937)*	I	No	—	AR	ZNF592
CARASIL (MIM #600142)	A	No	RM	AR	HTRA1
Deficiencia cerebral de folato (MIM #613068)	I	Sí	Folatos en LCR	AR	FOLR1
Deficiencia de coenzima Q10 (MIM #607426)	I	Sí	—	AR	>3 genes diferentes
Enfermedad de Gaucher de tipo III (MIM #231000)	I-A	Sí	—	AR	GBA
Enfermedad de Krabbe (MIM #245200)	I-A	No	RM	AR	GALC
Gangliosidosis GM2 (MIM #272800)	A	No	RM	AR	HEXA, HEXB, GM2A
Hiperglicinemia no cetósica (MIM #605899)	I-A	Sí	Aminoácidos en LCR	AR	>3 genes diferentes
LBSL (MIM #611105)*	I-A	No	RM	AR	DARS2
Leucodistrofia de sustancia blanca evanescente (#603896)*	I	No	RM	AR	>3 genes diferentes
Leucodistrofia metacromática (MIM #250100)	I-A	Sí	RM	AR	ARSA
Leucoencefalopatía megaloencefálica con quistes subcorticales (MIM #604004)*	I	No	RM	AR	MLC1
Mujeres portadoras de EIIT1 (MIM #308350)*	A	No	—	Ligado a X	ARX
PHARC (MIM #612674)*	I	No	—	AR	ABHD12
Síndrome triple H (MIM #238970)*	I-A	Sí	Amonio en sangre, aminoácidos	AR	SLC25A15

*OMIM.

A, inicio adulto; AGCML, ácidos grasos de cadena muy larga; CAMOS, ataxia cerebelosa con retraso mental, atrofia óptica y alteraciones cutáneas; CARASIL, arteriopatía cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; EIIT1, encefalopatía epiléptica infantil temprana 1; I, inicio infantil; I-A, posible a todas las edades, inicio predominantemente en la adolescencia; LBSL, leucoencefalopatía con afectación troncoencefálica y medular espinal y elevación de lactato; MIM#, descripción fenotípica, bases moleculares conocidas; MIM%, descripción fenotípica o locus, bases moleculares desconocidas; PHARC, polineuropatía, sordera, ataxia, retinitis pigmentosa y cataratas; RM, RM cerebral salvo que se afirme otra; cuando está indicada la RM, puede reconocerse un patrón típico o patognomónico; triple H, hiperornitinemia-hiperamonemia-homocitrulinuria.

Modificada de deBot ST, Willemsen MAAP, Vermeer S, et al: Reviewing the genetic causes of spastic-ataxias, Neurology 79:1507-1514, 2012, Table 2.

profundos (sobre todo en el tobillo) y la respuesta plantar suele ser extensora (signo de Babinski). Los pacientes desarrollan una habla disátrica explosiva característica y la mayoría de los niños tiene nistagmo. Los pacientes parecen apáticos, pero no tienen afectación cognitiva. Pueden presentar una debilidad significativa de la musculatura distal de las manos y los pies. Se suele observar una marcada pérdida de la sensibilidad vibratoria y de la posición articular causada por la degeneración de los cordones posteriores. La ataxia de Friedreich también se caracteriza por alteraciones esqueléticas, como pies cavos y dedos de los pies en martillo, así como cifoescoliosis progresiva. El resultado de las pruebas neurofisiológicas, como los potenciales evocados visuales, los auditivos del tronco del encéfalo y los somatosensoriales, suele

estar alterado. La mayoría de los pacientes suele fallecer a causa de una miocardiopatía hipertrófica con progresión a insuficiencia cardiaca congestiva refractaria al tratamiento.

Hay otras formas de **ataxia espinocerebelosa** similares a la ataxia de Friedreich, pero son menos frecuentes (fig. 615.1). La **enfermedad de Roussy-Levy** se caracteriza, además de por ataxia, por atrofia de los músculos de las extremidades inferiores con un patrón de atrofia similar al observado en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; el **síndrome de Ramsay-Hunt** se asocia a epilepsia mioclónica.

Se conocen más de 20 variantes de ataxia espinocerebelosa de herencia dominante, algunas de las cuales pueden manifestarse en la infancia. En este

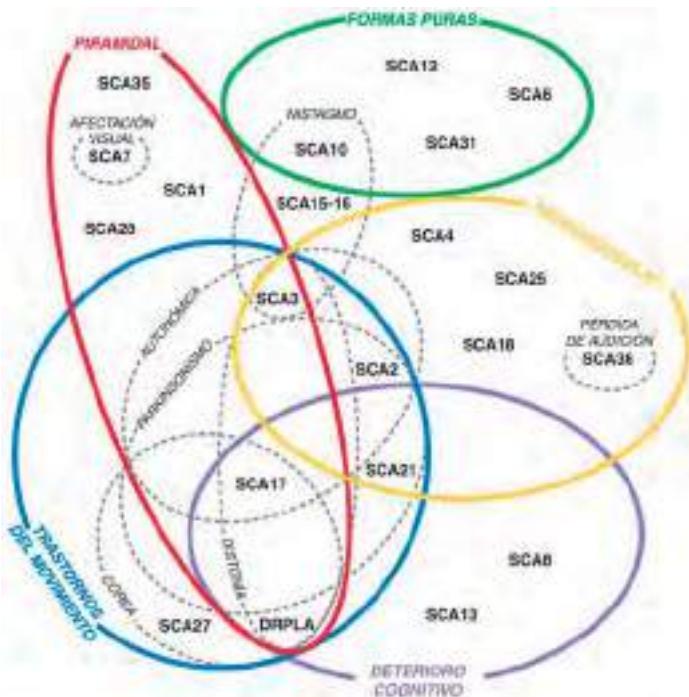


Fig. 615.1 Organización de las ataxias espinocerebelosas (SCA) según las características clínicas principales. (De Rossi M, Perez-Lloret S, Doldan L, et al: Autosomal dominant cerebellar ataxias: a systematic review of clinical features, Eur J Neurol 21:607-615, 2014, Fig 2.)

grupo se incluye una variante asociada a repeticiones del trinucleótido CAG (poliglutamina) con expansiones microsatélites no codificantes. Las ataxias episódicas de herencia dominante causadas por una disfunción de canales de calcio o de potasio se manifiestan en forma de episodios de ataxia y debilidad muscular. Alguno de estos procesos puede responder a acetazolamida. Las **atrofias olivopontocerebelosas** de herencia dominante se caracterizan por ataxia, parálisis de pares craneales y alteraciones de la sensibilidad en la segunda o tercera década de la vida, pero pueden presentarse en la infancia con ataxia rápidamente progresiva, nistagmo, disartria y crisis comiciales.

Otras causas de ataxia degenerativa son la **enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher**, las **ceroidolipofuscinoses neuronales** y la **gangliosidosis GM₂** de comienzo tardío (v. cap. 617). Se han descrito formas de ataxia cerebelosa progresiva poco frecuentes asociadas al **déficit de vitamina E**. Se han reconocido a nivel molecular algunos casos de ataxia espinocerebelosa progresiva de herencia dominante a nivel molecular, que en ocasiones está causada por una expansión inestable de repeticiones de trinucleótidos.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

615.2 Corea, atetosis, temblor

Jennifer A. Vermilion y Jonathan W. Mink

El término **corea**, que significa «baile» en griego, se refiere a movimientos rápidos y caóticos que cambian de una parte del cuerpo a otra. Los individuos afectados a menudo se muestran inquietos y los movimientos son aleatorios. Con frecuencia muestran impersistencia motora en la exploración neurológica y se observan signos clásicos, como «lengua en resorte» (dificultad para mantener la lengua protruida) o «puño de ordeñador» (dificultad para mantener el puño cerrado). La corea suelde producirse tanto en reposo como con el movimiento aunque ciertas acciones o posturas pueden exacerbarla. Los pacientes intentan a menudo incorporar los movimientos involuntarios, integrándolos dentro de los movimientos intencionados, haciendo que parezcan desasosegados. *La corea aumenta con el estrés y desaparece durante el sueño*. La corea se ha dividido tradicionalmente en formas primarias y secundarias; sin embargo, este esquema de clasificación de los trastornos del movimiento puede producir confusión dada la explosión reciente de descubrimientos genéticos en el campo. En su lugar puede ser más útil clasificar las causas de corea por su etiología: adquirida o hereditaria (**tablas 615.8 y 615.9**).

Tabla 615.8 Causas de corea adquirida

LESIONES ESTRUCTURALES DE GANGLIOS BASALES

- Ictus
- Enfermedad de moyamoya
- Malformaciones vasculares
- Hemorragia
- Parálisis cerebral coreoatetóide
- Posttransplante cardíaco (corea posbomba)
- Lesiones con efecto masa (linfoma del SNC, tumores cerebrales metastásicos)
- Placa de esclerosis múltiple
- Mielinolisis extrapontina
- Traumatismo

TRASTORNOS PARAINFECCIOSOS Y AUTOINMUNES

- Corea de Sydenham postestreptocócica
- Corea secundaria a lupus eritematoso sistémico
- Corea secundaria a síndrome de anticuerpos antifosfolípido
- Encefalomielitis aguda diseminada
- Encefalitis antirreceptor NMDA
- Encefalitis de Rasmussen
- Corea gravidarum
- Encefalitis postinfecciosa o posvacunal
- Coreas paraneoplásicas

TRASTORNOS INFECCIOSOS

- Encefalopatía por el VIH
- Toxoplasmosis
- Cisticercosis
- Difteria
- Endocarditis bacteriana
- Neurosífilis
- Escarlatina
- Encefalitis vírica (paperas, sarampión, varicela)

TRASTORNOS METABÓLICOS O TÓXICOS

- Porfiria aguda intermitente
- Hiponatremia/hipernatremia
- Hipocalcemia
- Hipertiroidismo
- Hipoparatiroidismo
- Insuficiencia hepática/renal
- Envenenamiento por monóxido de carbono
- Alcohol metílico
- Tolueno
- Envenenamiento por manganeso
- Envenenamiento por mercurio
- Envenenamiento por organofosforados
- Feocromocitoma

TRASTORNOS PSICÓGENOS

TRASTORNOS INDUCIDOS POR FÁRMACOS

Agentes bloqueantes de dopamina (tras la abstinencia o como un síndrome tardío)	Fenotiazinas Butirofenonas Benzamidas L-DOPA Agonistas de dopamina Anticolinérgicos Fenitoína Carbamazepina Ácido valproico Anfetaminas Metilfenidato Cocaína Cinarizina Flunarizina Verapamilio Litio Baclofeno Digoxina Antidepresivos tricíclicos Ciclosporina Esteroides/anticonceptivos orales Teofilina Propofol
Fármacos antiepilépticos	
Psicoestimulantes	
Bloqueantes de los canales de calcio	
Otros	

Tabla 615.9 Causas hereditarias de corea de inicio infantil

NOMBRE DE LA ENFERMEDAD	HERENCIA	GEN ASOCIADO	EDAD DE INICIO	MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS O PSQUIÁTRICAS	SÍNTOMAS SISTÉMICOS
COREA CARACTERÍSTICA PROMINENTE					
Ataxia-telangiectasia	AR	ATM	18 meses-3 años	Corea síntoma inicial a menudo; también tienen apraxia oculomotora, ataxia y distonía	Telangiectasias, aumento de infecciones sinopulmonares, incidencia aumentada de cáncer
Ataxia con apraxia oculomotora 1 y 2 (especialmente de tipo 1)	AR	APTX	Inicio más tarde que la ataxia-telangiectasia	Corea, distonía, apraxia oculomotora, ataxia, neuropatía distal sensitiva axonal	
Ataxia de Friedreich	AR	GAA en <i>FRDA</i>	Más allá de 2 años, habitualmente adolescentes	Ataxia de la marcha, neuropatía axonal, arreflexia, respuesta plantar extensora. Pueden tener varios movimientos (temblor, distonía, corea, mioclonía). Descritos casos de corea sin signos cerebelosos	Miocardiopatía, diabetes
Discinesias relacionadas con <i>GNAO1</i>	AR	<i>GNAO1</i>	Infancia	Balismo, corea, discinesias orofaciales; pueden producir alternativamente síndrome de Ohtahara	
Corea benigna hereditaria	AD	<i>NKX2-1</i>	Antes de los 5 años	Corea; pueden tener mioclonía, incapacidad para el aprendizaje	Patología tiroidea, patología pulmonar
Corea benigna hereditaria con o sin «mioquimia» facial	AD	<i>ADCY5</i>	De la infancia a la adolescencia tardía	Corea, sacudidas coreicas faciales (previamente denominada mioquimia); pueden tener mioclonía o distonía	Algunas comunicaciones de insuficiencia cardiaca congestiva
Corea asociada a <i>PDE10A</i>	AD o AR	<i>PDE10A</i>	AD: infancia AR: lactancia	Corea, cambios estriatales en RM en la forma AD	
Discinesias paroxísticas no cinesigénicas	AD	<i>MR1</i>	Lactancia hasta 10 años	Distonía, corea o una combinación	
Aciduria 3-metilglutacónica de tipo III (síndrome de Costeff)	AR	<i>OPA3</i>	Lactancia	Atrofia óptica bilateral y corea precoz; espasticidad, ataxia y demencia más tarde	
Cataratas congénitas, dismorfia facial y neuropatía	AR	<i>CTDP1</i>	Lactancia o infancia	Neuropatía progresiva, desarrollo psicomotor atrasado, corea leve, hipomielinización, sordera	Alteraciones esqueléticas, cara dismórfica, cataratas congénitas, microcórnea, hipogonadismo
Atrofia dentado-rubra-pálido-luisiana	AD	CAGn en <i>atrofina 1</i>	Mayoritariamente adultos aunque vista en unos pocos niños	Neurodegeneración, corea, tics, demencia, crisis, ataxia, síntomas psiquiátricos	
Enfermedad /corea de Huntington	AD	CAGn en <i>HTT</i>	Desde la adolescencia hasta la cuarta década de la vida	Inicio más joven sin corea y con parkinsonismo, pero más tarde los adolescentes pueden manifestar corea, alteraciones emocionales similares a la forma adulta	
Enfermedad de Huntington-like-3 (EHL3)	AR	Ligada al cromosoma 4p15.3	Infancia	Neurodegeneración, corea, distonía, ataxia, demencia, crisis	
Calcificación idiopática de los ganglios basales (CIGB), inicio infantil (calcinosis estrio-pálido-dentada bilateral)	AR o AD	<i>SLC20A2</i> o <i>PDGFRB</i>	Desde la lactancia hasta la segunda década de vida	Tetraplejía, corea, deterioro cognitivo grave, microcefalia, calcificaciones de ganglios basales	Muerte temprana
Coreoacantocitosis	AR	<i>VPS13A</i>	Media de edad, 20 años aunque descrita en la infancia	Síntomas psiquiátricos (p. ej., trastorno obsesivo-compulsivo) pueden preceder síntomas neurológicos Neurodegeneración, movimientos hiperclínicos progresivos (corea de extremidades, discinesias orofaciales, tics, distonía), demencia, crisis, deterioro cognitivo, polineuropatía sensitivo-motora	Acantocitosis, CK y/o transaminasas hepáticas aumentadas
Ataxia epinocerebelosa 1	AD	CAGn en <i>ATXN1</i>	Infancia	Neurodegeneración, ataxia progresiva, deterioro cognitivo leve disartria, oftalmoplejía, atrofia óptica, espasticidad, distonía o corea	

Tabla 615.9 Causas hereditarias de corea de inicio infantil (cont.)

NOMBRE DE LA ENFERMEDAD	HERENCIA	GEN ASOCIADO	EDAD DE INICIO	MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS O PSIQUIÁTRICAS	SÍNTOMAS SISTÉMICOS
Ataxia espinocerebelosa 17	AD	CAGn o CAA n en <i>TBP</i>	Mayoritariamente adultos jóvenes aunque comunicado en algunos adolescentes	Neurodegeneración, síntomas psiquiátricos (depresión, alucinaciones), signos de liberación frontal, corea, distonía y parkinsonismo; puede haber alteraciones de la motilidad ocular	
Síndrome de Leigh	Ligado a X	<i>PDHA1</i>	Lactancia o infancia	Neurodegeneración, retraso psicomotor, hipotonía y pueden ser prominentes, corea y otros movimientos hiperkinéticos, progresan a problemas de alimentación y deglución, nistagmo, oftalmoplejía, atrofia óptica, crisis Lesiones en los ganglios basales, cerebro, cerebelo, médula espinal	Acidosis láctica, insuficiencia respiratoria
Hiperglicinemia no cetósica (encefalopatía por glicina)	AR	<i>GLDC</i> , <i>GCST</i> , o <i>GCSH</i>	Neonatos/lactantes	Hipotonía, epilepsia mioclónica grave, deterioro cognitivo profundo, inquietud	Hiper glucemia
Necrosis estriatal bilateral infantil	AR	<i>NUP62</i>	Lactancia	Regresión del desarrollo, discapacidad intelectual, nistagmo pendular, atrofia óptica, disfagia, distonía, coreoatetosis, espasticidad y atrofia estriatal bilateral grave	
COREA A VECES PRESENTE					
Ataxia espinocerebelosa 7	AD	CAGn en <i>ATXN7</i>	Infancia	Trastorno neurodegenerativo mitocondrial, ataxia progresiva, disartria, disfagia, atrofia óptica, oftalmoplejía, espasticidad, puede haber distonía o corea	Degeneración retiniana
Enfermedad de Wilson	AR	<i>ATP7B</i>	Desde los 12 años hasta principio de los 20	Disartria, sialorrea, dismotilidad faríngea, torpeza, temblor («batiendo alas»), síntomas psiquiátricos (deterioro en la escuela, ansiedad, depresión, psicosis); corea y distonía variable	Disfunción hepática (hepatomegalia asimétrica, hepatitis aguda transitoria o fulminante), anillos corneales de Kayser-Fleischer
Enfermedad de Lesch-Nyhan	Ligado a X	<i>HPRT</i>	Infancia temprana	Conductas autolesivas, discapacidad intelectual, motora, signos piramidales, distonía superpuesta a hipotonía, puede haber corea o balismo, motilidad ocular anormal	Hiperuricemia, nefrolitiasis, gota
Neurodegeneración asociada a pantoteno cinasa (PKAN), forma clásica	AR	<i>PANK2</i>	Antes de los 6 años (en el inicio clásico)	Dificultades motoras progresivas, cambios de personalidad, deterioro cognitivo, disartria, espasticidad; más tarde inicio de movimientos (distonía lo más común, también pueden estar presente corea o temblor); signos del «ojo de tigre» en la RM cerebral	Degeneración retiniana pigmentaria, acantocitosis
Discinesia paroxística cinesigénica (DPC)	AD	<i>PRRT2</i>	1-20 años	Episodios cortos desencadenados por movimientos súbitos; la distonía es el movimiento más común, pero puede haber corea	
Hiperfenilalaninemia dependiente de biopterina (grupo de trastornos)	Habitualmente AR	Múltiples causas genéticas	Neonato	Al principio, hipotónico con succión pobre, movimientos disminuidos y microcefalia; meses más tarde, crisis oculógiras, dificultades deglutorias, movimientos hipo e hiperkinéticos variables, crisis, deterioro cognitivo	Nivel de fenilalanina elevado al nacer. Síntomas autónomos empiezan varios meses después
Aciduria glutárica	AR	<i>GCDH</i>	Primeros 6 meses	Hipotonía y temblores al nacer; a los 6-18 meses, movimientos hiperkinéticos progresivos (distonía, coreoatetosis); puede haber crisis	

Tabla 615.9 Causas hereditarias de corea de inicio infantil (cont.)

NOMBRE DE LA ENFERMEDAD	HERENCIA	GEN ASOCIADO	EDAD DE INICIO	MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS O PSQUIÁTRICAS	SÍNTOMAS SISTÉMICOS
Hemiplejia alternante de la infancia	AR	ATP1A-3	Neonato <18 meses	Episodios transitorios alternantes de hemiplejía/hemiparesia, ataques distónicos, movimientos oculares paroxísticos anormales, crisis, episodios de disfunción autonómica; entre ataques puede haber ataxia, distonía y/o coreoatetosis; la mayoría tienen discapacidad intelectual	
Deficiencia de semialdehído de succinato deshidrogenasa	AR	ALDH5A	De la lactancia a la infancia precoz	Discapacidad intelectual, disfunción del lenguaje pronunciada, rasgos autistas, hipotonía, agresión, ataxia, ansiedad, alucinaciones, puede haber coreoatetosis	

La **corea de Sydenham** (baile de san Vito) es la forma de corea adquirida más frecuente en la infancia. Aparece en el 10-20% de los pacientes con **fiebre reumática aguda**, normalmente semanas o meses después de una infección por estreptococo β -hemolítico del grupo A (v. cap. 178). La incidencia máxima se alcanza entre los 8 y los 9 años, con un predominio femenino 2:1. Hay pruebas sólidas de que los estreptococos β -hemolíticos del grupo A favorecen la génesis de anticuerpos polirreactivos o de reactividad cruzada a través de un mimetismo molecular entre el estreptococo y los antígenos del huésped. Específicamente, los anticuerpos contra el epítopo N-acetyl- β -d-glucosamina (GlcNAc) de los hidratos de carbono del estreptococo del grupo A se dirigen contra la β -tubulina intracelular y el lisogangliósido extracelular GM₁ en preparados de núcleo caudado y putamen de seres humanos. Estos anticuerpos también son capaces de dirigir la activación de la proteína cinasa II dependiente de calcio y calmodulina, que puede ser la responsable de las manifestaciones neurológicas de la corea de Sydenham al aumentar la liberación de dopamina en la sinapsis.

Las principales manifestaciones clínicas de la corea de Sydenham consisten en corea, hipotonía y labilidad emocional. El inicio suele desarrollarse en un periodo de horas a días, pero puede ser más abrupto. Generalmente, la corea es generalizada aunque con frecuencia asimétrica; no obstante, hasta en el 20% de los casos se manifiesta como hemicorea. A menudo, los padres describen al niño como con aspecto torpe y describen que se le caen los objetos mientras está en vigilia, cesando los movimientos con el sueño. La hipotonía se pone de manifiesto con el *signo pronador* (los brazos y las palmas de las manos giran hacia fuera cuando se mantienen por encima de la cabeza) y la *mano coreica* (concavidad de la mano extendida por flexión de la muñeca con extensión de los dedos). Cuando la corea y la hipotonía son intensas, el niño puede ser incapaz de alimentarse, vestirse o caminar sin ayuda. El lenguaje generalmente está afectado y en ocasiones es ininteligible. Son característicos los periodos de llanto incontrolable y los cambios bruscos de humor que pueden preceder a las alteraciones motoras. Los pacientes también pueden mostrar inatención, ansiedad, síntomas obsesivo-compulsivos, paranoia y aversión a hablar.

La corea de Sydenham es un diagnóstico clínico; la combinación de la determinación de la concentración sérica de anticuerpos antiestreptolisina O en la fase aguda y en la de convalecencia puede ayudar a confirmar una infección estreptocócica aguda. No puede descartarse el diagnóstico aunque no se observe un incremento de la concentración. En todos los pacientes con corea de Sydenham se debe investigar una posible afectación cardiológica e instaurar una profilaxis antibiótica a largo plazo (p. ej., penicilina G benzatina, de 0,6 a 1,2 millones de UI por vía intramuscular cada 4 semanas, o penicilina V, 250 mg/12 h por vía oral) para disminuir el riesgo de una cardiopatía reumática con la recidiva; esto deberá continuarse hasta que el paciente tenga 21 años. En los pacientes con corea invalidante, las opciones terapéuticas consisten en valproato, carbamazepina y antagonistas de los receptores dopaminérgicos. Históricamente, los datos sobre la eficacia de la prednisona, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) u otros inmunomoduladores han sido contradictorios, por lo que resulta difícil recomendar su uso rutinario. En un estudio aleatorizado a doble ciego de 37 niños con corea de Sydenham en el que se comparaba la administración de una dosis alta de prednisona (2 mg/kg/día, con un máximo de 60 mg) durante 4 semanas frente a la administración de un placebo, se comprobó que los corticoides disminuían significativamente el tiempo en alcanzar la remisión (54,3 días frente a 119,9 en los controles). Un ensayo clínico controlado aleatorizado

de IGIV y plasmaféresis demostró una disminución global de la gravedad de la corea en los grupos de IGIV y plasmaféresis a 1 mes de seguimiento. Un estudio no ciego en Sudáfrica comparó IGIV con tratamiento estándar (penicilina y haloperidol) y mostró una mejoría en las escalas evolutivas hasta los 6 meses. Sin embargo, no hay evidencia de que la prednisona, IGIV o plasmaféresis modifiquen la tasa de recidiva o el pronóstico a largo plazo.

La corea de Sydenham suele resolverse espontáneamente en 1 año, aunque los síntomas pueden recurrir en el 20% de pacientes, aproximadamente, a pesar de la profilaxis con penicilina. La recurrencia remota de la corea es infrecuente, pero puede deberse a infecciones estreptocócicas, embarazo (**corea gravídica**) o uso de anticonceptivos orales.

Aunque con mucha menor frecuencia que la corea de Sydenham, el **lupus eritematoso sistémico (LES)** y el **síndrome de anticuerpo antifosfolípido (SAF)** (v. cap. 183) son una causa bien conocida de corea en los niños. En algunos casos, la corea puede ser el signo de presentación de estos trastornos y pueden ser indistinguibles clínicamente de una corea de Sydenham. En un estudio retrospectivo reciente de una serie pediátrica a gran escala se examinó la prevalencia de anticuerpos antifosfolípido y su asociación a síntomas neuropsiquiátricos. Se observó una asociación significativa entre la presencia persistente de anticoagulante lúpico y la corea; sin embargo, solo 2 de los 137 pacientes de la cohorte tenían corea. No obstante, en un niño con corea de causa desconocida debe investigarse la presencia de anticuerpos antifosfolípido.

Otras causas de corea adquirida incluyen alteraciones metabólicas (hipertiroidismo, hipoparatiroidismo), infecciosas (enfermedad de Lyme), inmunomedidas (síndrome de anticuerpo antirreceptor de N-metil-d-aspartato), vasculares (ictus, enfermedad de moyamoya, corea posbombeo), trastornos degenerativos hereditarios (enfermedad de Wilson) y fármacos (v. tabla 615.8). Aunque la corea es un síntoma característico de la enfermedad de Huntington en los adultos, los niños que desarrollan esta enfermedad suelen manifestar rigidez y bradicinesia (**variante de Westphal**) o distonía en lugar de corea.

Se han producido avances notables en el reconocimiento de los puntales genéticos de varias enfermedades que se manifiestan con corea. Aunque algunas entidades se presentan fundamentalmente con corea, otras tienen múltiples manifestaciones neurológicas, psiquiátricas y sistémicas diferentes que acompañan al trastorno del movimiento (v. tabla 615.9). Por ejemplo la **corea hereditaria benigna** es una causa relativamente rara de corea en la infancia. Se presenta característicamente antes de los 5 años; la corea es estable o muy lentamente progresiva al inicio. Tiende a mejorar en la infancia tardía hasta la edad de adulto joven y con frecuencia remite en la edad adulta media. Con mayor frecuencia es secundaria a una mutación en el gen *NKX2-1*, el cual codifica la proteína factor de transcripción tiroidea 1 (TTF1). La mayoría de los pacientes (80%) también tienen afectación pulmonar, tiroidea o de ambos. Aunque se considera que los niños son cognitivamente normales, hay comunicaciones de una incidencia aumentada de trastornos del aprendizaje y TDAH en esta población. El gen *ADCY5*, que codifica una adenilciclasa, se ha asociado a una forma de corea familiar benigna de inicio con movimientos paroxísticos que comienzan en cualquier momento desde la lactancia hasta la adolescencia tardía. La corea es el movimiento descrito con mayor frecuencia, aunque también hay comunicaciones de movimientos mioclónicos o distónicos. Se ha asociado frecuentemente a movimientos faciales coreicos que previamente fueron considerados como mioquimia facial (conocida como **discinesia familiar con mioquimia facial**). Curio-

samente, los movimientos en esta entidad pueden persistir durante el sueño. Los síntomas pueden fluctuar de tal modo que la corea puede ser paroxística; tienden a empeorar con acciones específicas y con ansiedad. Estos pacientes también tienden a permanecer estables o con un curso lentamente progresivo que tiende a estabilizarse e, incluso, a mejorar a edades medias. No se ha asociado a patología tiroidea o pulmonar; sin embargo, se ha comunicado insuficiencia cardíaca congestiva en cinco pacientes. Aunque estas entidades se denominan benignas, estos movimientos pueden ser dis-capacitantes y progresivos en algunos pacientes. Por consiguiente, algunos pacientes pueden requerir tratamiento sintomático. Aunque no hay ningún tratamiento probado en estas entidades, hay informes sobre el beneficio de bloqueantes del receptor de dopamina o de agentes agotadores. En unos pocos casos, se han observado beneficios con dosis bajas de levodopa. Se ha descrito una corea de inicio infantil pura, benigna, no progresiva en unos pocos pacientes asociada a mutaciones del gen *PDE10A*, que codifica una fosfodiesterasa. Los niños con mutaciones dominantes *de novo* presentan de forma característica hiperintensidades simétricas en T2 a nivel bilateral del estriado en los escáneres mediante RM cerebral. Se ha descrito en los niños con mutaciones homocigóticas recesivas un inicio a una edad más temprana y un curso clínico más grave.

Las discinesias paroxísticas pueden presentarse con corea o distonía, o ambas; sin embargo, la corea se asocia más frecuentemente a una **discinesia paroxística no cinesigénica (DPNC)**. Este trastorno se presenta en la primera década de la vida, aproximadamente una tercera parte de los pacientes manifiestan síntomas en el primer año de vida. Los pacientes tienen, con frecuencia, tanto corea como distonía, aunque algunos pacientes solo presentan distonía. Los episodios pueden durar de minutos a horas, y los niños están normales entre episodios. Los episodios no se desencadenan por movimientos súbitos aunque pueden precipitarse por alcohol, cafeína o estrés emocional. Alrededor de la mitad de los pacientes refieren una sensación premonitoria o una sensación de ansiedad previa al episodio. Aunque se han implicado varios genes en este trastorno, el gen *MR-1* se asocia con mayor frecuencia a la DPNC. A menudo, los pacientes responden a benzodiazepinas.

Algunos trastornos hereditarios clasificados como síndromes atáxicos también manifiestan una corea significativa. Por ejemplo, la **ataxia-telangiectasia** aparece característicamente como un trastorno del movimiento mixto con ataxia, distonía y corea en la infancia temprana (de los 18 meses a los 3 años). Estos síntomas aparecen antes de la aparición de telangiectasias. A lo largo del tiempo, los niños tienen una progresión de la afectación apendicular y de la marcha, y habitualmente dejan de caminar en la infancia. Los niños también pueden presentar apraxia oculomotora (dificultad para iniciar movimientos oculares rápidos horizontales y verticales). La ataxia-telangiectasia es un trastorno autosómico recesivo secundario a mutaciones del gen *ATM*. Puesto que este gen codifica una proteína implicada en los mecanismos de reparación del ADN, los niños afectados tienen un riesgo aumentado de infecciones sinopulmonares y de neoplasias linforreticulares. Cuando se sospecha la enfermedad, el estudio inicial implica la determinación del nivel de α -fetoproteína (AFP), que está anormalmente elevado en esta población. La **ataxia con apraxia oculomotora de tipo 1 (AOA1)** también se asocia a un trastorno mixto del movimiento y es debido a mutaciones del gen *APTX*, que codifica la proteína ataxina. Hasta el 80% de los niños tienen corea y distonía como síntomas iniciales. Otros síntomas neurológicos incluyen apraxia oculomotora, ataxia y una neuropatía sensitiva axonal distal. El trastorno del movimiento tiende a ser de mayor gravedad en la fase temprana de la enfermedad y mejora a medida que progresa la enfermedad. Al contrario que en la ataxia-telangiectasia, el trastorno no se asocia a hallazgos cutáneos o a un aumento en la incidencia de cáncer.

La corea también puede ser una manifestación principal en niños de condiciones hereditarias que tienen un curso progresivo, grave. Por ejemplo, la **hipoplásia pontocerebelosa de tipo 2A (HPC-2A)** se asocia a corea presente desde edades jóvenes. En la evolución natural de 33 niños con este trastorno, la mayoría tuvo corea en los primeros 6 meses de vida. La HPC-2A se asocia a microcefalia adquirida, discinesias extrapiramidales y espasticidad. Estos niños tienen un retraso psicomotor significativo con fallecimiento temprano. Aunque se han implicado varios genes en las distintas formas de hipoplásia pontocerebelosa, la HPC-2A se asocia a mutaciones en el gen *TSEN54*, que codifica una proteína implicada en el empalme del ARNt. Las mutaciones en el gen *GNAO1*, que codifica la subunidad alfa de las proteínas G, se ha descrito como causante de una trastorno del movimiento particular en los niños afectados. Este gen ha sido descrito previamente como una causa de la encefalopatía epiléptica infantil temprana (**síndrome de Ohtahara**). No obstante, los niños afectados en su lugar muestran hipotonía, trastorno del desarrollo sin epilepsia y un trastorno del movimiento caracterizado por corea y balismo en la primera década de la vida. La corea tiende a comenzar de forma aguda durante una enfermedad. Algunos niños con mutaciones

de *GNAO1* tienen un trastorno del movimiento grave sin crisis. Las discinesias orofaciales son habituales. A menudo, los niños tienen períodos de exacerbaciones de los movimientos que pueden acompañarse de cambios autonómicos. Estos movimientos pueden ser refractarios al tratamiento y conducir a la muerte de dos de los niños descritos en este estudio. La estimulación cerebral profunda ha sido propuesta como un tratamiento potencial para estos niños médicalemente refractarios.

La **atetosis** se caracteriza por movimientos lentos, continuos, retorcidos que afectan repetidamente a la(s) misma(s) parte(s) del cuerpo, generalmente la parte distal de las extremidades, la cara, el cuello o el tronco. Al igual que la corea, la atetosis puede aparecer en reposo y a menudo se agrava por los movimientos voluntarios. Puesto que la atetosis suele coincidir con otros trastornos del movimiento, como corea (**coreoatetosis**) y distonía, a menudo resulta difícil distinguir cada entidad independientemente. La coreoatetosis se asocia a la parálisis cerebral, a la encefalopatía bilirrubínica y a otras lesiones de los ganglios basales; por tanto, suele verse asociada a **rigidez**, es decir, a un aumento del tono muscular de la misma intensidad en los músculos flexores y en los extensores independientemente de la dirección y de la velocidad del movimiento. Debe diferenciarse de la **espasticidad**, una variante de hipertonía dependiente de la velocidad («en navaja») que se aprecia con las disfunciones de la motoneurona superior. Al igual que en la corea, la atetosis y la coreoatetosis pueden verse también con lesiones hipóxico-isquémicas y con antagonistas dopaminérgicos.

El **temblor** es un movimiento rítmico y oscilatorio alrededor de un punto o un plano central como consecuencia de la acción de los músculos antagonistas. Puede afectar a las extremidades, a la cabeza, al tronco o la voz, y puede clasificarse según su frecuencia (lento [4 Hz], intermedio [4-7 Hz] y rápido [>7 Hz]) y según el contexto en el que es más evidente. El **temblor de reposo** es máximo cuando la zona afectada del cuerpo está inactiva y apoyada contra la gravedad, mientras que el **temblor postural** es más notable cuando el paciente mantiene una posición en contra de la gravedad. El **temblor de acción** se produce al realizar una actividad voluntaria y puede dividirse en **temblor cinético simple**, que se produce al mover una extremidad, y **temblor intencionado**, que se produce cuando el paciente dirige una extremidad hacia un objetivo, y es característico de afectación cerebelosa.

El **temblor esencial (TE)** es el trastorno del movimiento más frecuente en los adultos y el 50% de las personas diagnosticadas de TE manifiesta un inicio durante la infancia; por tanto, el TE puede ser el trastorno por temblor más frecuente también en la población pediátrica. La experiencia clínica en los trastornos del movimiento pediátricos sugiere que el TE es más frecuente en la población infantil de lo que sugieren los estudios publicados. Se trata de un cuadro autosómico dominante con una expresión variable, pero de penetrancia completa a los 60 años. Aunque no se conoce en detalle la genética del TE, se han relacionado con este cuadro al menos tres genes diferentes (*EMT1* en el cromosoma 3q13, *EMT2* en el cromosoma 2p22-25, *EMT3* en el cromosoma 6p23, *EMT4* en el cromosoma 16p11.2 y *EMT5* en el cromosoma 11q14.1). Además, los polimorfismos en el gen *LINGO1* (también conocido como *LRRN6A*) en el cromosoma 15q24 se han asociado a TE. Basándose en estudios de imagen funcional, parece que el defecto se localiza en los circuitos cerebelosos.

El TE se caracteriza por un temblor postural con una frecuencia de 4-9 Hz, bilateral y lentamente progresivo, que afecta a las extremidades superiores y que aparece en ausencia de otras causas conocidas de temblor. Es frecuente observar una asimetría leve, pero el TE rara vez es unilateral. Puede agravarse con acciones, como tratar de verter agua de una copa a otra. Los adultos afectados pueden referir antecedentes de mejoría con la ingesta de etanol. En la bibliografía sobre adultos existe un consenso sobre los criterios diagnósticos; sin embargo, no hay criterios específicos en niños. Al contrario que en los adultos, los niños no requieren una duración de los síntomas de 5 años para establecer el diagnóstico de un TE. La mayoría de los niños pequeños acuden para ser evaluados una vez que un progenitor, profesor o terapeuta aprecia la existencia de un temblor, más que porque el temblor cause alguna discapacidad. La mayoría de los niños con TE no requieren un tratamiento farmacológico. Si tienen dificultades para escribir o para alimentarse por sí mismos, puede ser de utilidad la terapia ocupacional y/o la aplicación de dispositivos de ayuda, como pesos en las muñecas o cubiertos pesados. Los adolescentes suelen referir más deterioro como consecuencia del TE. Los adolescentes que necesitan farmacoterapia suelen responder a los mismos medicamentos que los adultos, como el propranolol y la primidona. El propranolol, que por lo general se considera un tratamiento de primera línea, puede iniciarse a una dosis de 20-40 mg al día, ajustándola en función de sus efectos, y la mayoría de los pacientes responde a dosis de 60-80 mg/día. No debe usarse en pacientes con hiperreactividad de las vías respiratorias. La dosis inicial de primidona es de 12,5-25 mg a la hora de acostarse, aumentándola gradualmente con una dosificación dos veces al día. La mayoría de los pacientes responde a dosis de 50-200 mg/día. Otras opciones terapéuticas

para el TE mencionadas para adultos en la bibliografía son el atenolol, la gabapentina, la pregabalina, el topiramato y el alprazolam. Los tratamientos quirúrgicos, por lo general reservados para los adultos con temblor dis-capacitante refractario al tratamiento médico, consisten en estimulación cerebral profunda del tálamo y la talamotomía unilateral.

El **temblor fisiológico exagerado** es una de las etiologías más comunes de temblor en adolescentes. Este temblor aparece en gente sana y se caracteriza por una temblor de manos simétrico que a menudo es de mayor frecuencia y menor amplitud que el del TE. Los desencadenantes incluyen estrés emocional, fatiga, fiebre, hambre y levantarse tras el sueño. Las sustancias como la cafeína pueden potenciar un temblor. Los objetos pesados pueden disminuir la frecuencia del temblor.

En niños de 3-7 años, las dificultades de coordinación debidas a un **retraso del desarrollo** pueden manifestarse con un temblor no progresivo. Muchos niños con retraso motor probablemente tengan temblor de manos y tronco que es más evidente al realizar actividades motoras finas, como dibujar, utilizar tijeras o jugar con juguetes pequeños. La anamnesis muestra frecuentemente que estos niños van por detrás de los niños que se desarrollan normalmente en términos de habilidades motoras finas y groseras, y en la articulación del habla. La exploración muestra que los movimientos tienden a ser un temblor postural o intencional de una amplitud pequeña, regular o irregular. La marcha y la carrera pueden ser torpes. No se ha establecido un tratamiento basado en la evidencia para el temblor relacionado con un retraso del desarrollo, sin embargo, la derivación a terapia ocupacional puede ayudar a identificar las estrategias que mejoran la coordinación en estos niños.

El **síndrome del temblor infantil** es un trastorno de etiología desconocida que se presenta a la edad de 6-18 meses con regresión o un desarrollo en meseta, temblor grosero y anemia. Las etiologías potenciales incluyen deficiencias de vitamina B₁₂, hierro, zinc o magnesio.

Hay muchas otras causas secundarias de temblor infantil (**tabla 615.10**). El **temblor de Holmes**, denominado antiguamente temblor mesencefálico

Tabla 615.10 Causas seleccionadas de temblor en la infancia

TEMBOLORES BENIGNOS

- Incremento del temblor fisiológico
- Retraso del desarrollo
- Crisis de estremecimiento
- Agitación
- Spasmus nutans

TEMBOLORES POR LESIÓN ESTÁTICA/ESTRUCTURALES

- Malformación cerebelosa
- Ictus (sobre todo en el mesencéfalo o en el cerebelo)
- Esclerosis múltiple

TEMBOLORES HEREDITARIOS/DEGENERATIVOS

- Temblor familiar esencial
- Premutación del cromosoma X frágil
- Enfermedad de Wilson
- Enfermedad de Huntington
- Parkinsonismo juvenil (el temblor es infrecuente)
- Degeneración nigropálida

TEMBOLORES METABÓLICOS

- Hipertiroidismo
- Estados hiperadrenérgicos (como feocromocitoma y neuroblastoma)
- Hipomagnesemia
- Hipocalcemia
- Hipoglucemia
- Encefalopatía hepática
- Déficit de vitamina B₁₂
- Errores congénitos del metabolismo
- Trastornos mitocondriales

FÁRMACOS/TOXINAS

- Valproato, difenilhidantoína, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, litio, antidepresivos tricíclicos, estimulantes (cocaina, anfetamina, cafeína, tiroxina, broncodilatadores), neurolépticos, ciclosporina, tolueno, mercurio, talio, amiódarona, nicotina, plomo, manganeso, arsénico, cianuro, naftaleno, etanol, lindano, inhibidores de la recaptación de serotonina

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

TEMBOLORES FUNCIONALES (PSICÓGENOS)

o rúbrico, se caracteriza por una frecuencia lenta y gran amplitud, aparece en reposo y de forma intencionada. Es un temblor sintomático que suele deberse a lesiones del tronco del encéfalo, del cerebelo o del tálamo. El **temblor psicógeno** se distingue por su carácter variable, inicio y final súbito, evolución no progresiva y se asocia con tareas selectivas, pero no ocasiona una discapacidad significativa. En algunos casos, el temblor puede aparecer como una manifestación de otro trastorno del movimiento, como el temblor de una posición o una tarea específica (p. ej., temblor al escribir), el temblor distónico y el temblor mioclónico.

Durante la evaluación de un niño con temblor es importante descartar algunos trastornos metabólicos frecuentes, como desequilibrios electrolíticos y enfermedades tiroideas, valorar la ingesta de cafeína y si el niño está tomando algún medicamento que puede provocar temblor. También es de suma importancia descartar la enfermedad de Wilson en adolescentes con un temblor característico, descrito como «batido de alas», porque es un cuadro tratable.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

615.3 Mioclonía

Jonathan W. Mink

La mioclonía se refiere a contracciones muy breves, abruptas, involuntarias, no suprimibles, erráticas (o una interrupción de contracciones) que implican a un músculo aislado o a un grupo muscular. La rapidez de estos movimientos se describe a menudo como *similar a un shock*. En algunos casos, la mioclonía puede desencadenarse mediante un estímulo sensitivo (mioclonía refleja, el ejemplo más común es la respuesta acústica al sobreusalto en la infancia) o movimientos volitivos (mioclonía de acción). Está presente en situaciones normales y patológicas tanto epilépticas como no epilépticas. La mioclonía epiléptica se describe en el capítulo 611. La clasificación etiológica de la mioclonía se resume en la **tabla 615.11**.

La **mioclonía fisiológica** se produce en individuos sanos en contextos específicos. Incluye entidades como hipno, inicios del sueño y mioclonía del sueño. Los inicios del sueño, también conocido como mioclonía hípnica o hipnagógica, se producen durante el comienzo del sueño. A menudo se acompañan de una sensación de caída. La mioclonía del sueño (mioclonía nocturna) también es una parte de la fisiología normal del sueño. Se produce característicamente durante el sueño de movimientos oculares rápidos (REM) debido a un fallo transitorio de la inhibición del tronco del encéfalo. La mioclonía del sueño tiende a persistir a lo largo de toda la vida. No requiere tratamiento.

La **mioclonía benigna** puede aparecer asociada a etapas específicas del desarrollo. La mioclonía benigna neonatal del sueño se caracteriza por sacudidas mioclonicas repetitivas que se producen durante el sueño. La mioclonía es característicamente más distal que proximal y es más prominente en las extremidades superiores que en las inferiores. La mioclonía puede ser focal, multifocal, unilateral o bilateral. Característicamente, los movimientos se producen en grupos de sacudidas a 1-5 Hz durante un periodo de varios segundos. La mioclonía benigna neonatal del sueño comienza durante la primera semana de vida, disminuye en el segundo mes y habitualmente desaparece antes de los 6 meses. Es más probable que los movimientos se produzcan durante el sueño quieto (no REM), aunque se han descrito en todas las fases del sueño. Despertar al bebé produce un cese abrupto de los movimientos. La exploración neurológica y la evolución son normales.

También puede producirse mioclonía con la fiebre en niños por otra parte normales. Las sacudidas mioclonicas pueden ser bastante frecuentes, pero son autolimitadas, cesando cuando se resuelve la fiebre. La mioclonía febril puede ser más habitual en niños más pequeños. No se requiere tratamiento.

El **síndrome opsoclono-mioclonía (ataxia) (SOMA)** se caracte-riza por una combinación de movimientos oculares involuntarios caóticos (opsoclono), mioclonía multifocal y ataxia. Característicamente comienza de forma abrupta en la infancia temprana, con mayor frecuencia antes de los 5 años. Un diagnóstico erróneo frecuente es la ataxia cerebelosa aguda (ACA) porque tanto la ACA como el SOMA tiene alteraciones subagudas, progresivas de la marcha, inestabilidad trunca y irritabilidad conductual. Los niños irritables son difíciles de explorar exhaustivamente, lo que se añade al reto de discernir entre la presencia de una mini-mioclonía multifocal y una mioclonía de acción más ataxia en un niño con SOMA frente a inestabilidad, ataxia trunca y apendicular en la ACA. En su pico, el SOMA puede producir una discapacidad marcada al niño.

El SOMA es una condición autoinmune en la que existe una circulación de células B anómalas en el sistema nervioso central. Puede seguir a una

Tabla 615.11 Causas seleccionadas de mioclonía en niños	
CAUSAS FISIOLÓGICAS	
Hipo	
Sacudidas hípnicas (inicios del sueño)	
Mioclonía nocturna (sueño)	
CAUSAS DEL DESARROLLO	
Mioclonía neonatal benigna del sueño	
Mioclonía benigna de la infancia temprana	
Mioclonía con fiebre	
ENFERMEDADES POR DEPÓSITO	
Enfermedad de Gaucher juvenil (tipo III)	
Sialidosis de tipo 1 (mioclonía-mancha roja cereza)	
Gangliosidosis GM ₁	
Lipofuscinosis neuronales ceroides (infantil tardía)	
ENFERMEDADES DEGENERATIVAS HEREDITARIAS	
Atrofia dentado-rubra-pálido-luisiana (ADRPL)	
Enfermedad de Huntington	
Ataxia mioclonía progresiva	
Síndrome de Ramsay Hunt	
Encefalopatía mioclónica temprana	
Encefalitis de Rasmussen	
ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y POSTINFECCIOSAS	
Meningitis (vírica o bacteriana)	
Encefalitis	
Virus de Epstein-Barr (VEB)	
Virus Coxsackie	
Influenza	
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	
Encefalomielitis aguda diseminada (EMAD)	
CAUSAS METABÓLICAS	
Uremia	
Insuficiencia hepática	
Trastornos electrolíticos	
Hipoglucemia o hiperglucemias	
Aminoacidurias	
Acidurias orgánicas	
Trastornos del ciclo de la urea	
Mutaciones POLG1	
Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)	
Encefalomiotía mitocondrial, acidosis láctica y episodios ictus-like (MELAS)	
Deficiencia de biotinidasa (generalmente epiléptico)	
Deficiencia de cobalamina (infantil)	
Síndrome de Leigh	
CAUSAS TÓXICAS	
Fármacos psicotrópicos (antidepresivos tricíclicos, litio, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la monoaminooxidasa, neurolépticos)	
Antibióticos (penicilina, cefalosporinas, quinolonas)	
Antiepilepticos (fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, benzodiazepinas [en lactantes], vigabatrina)	
Opiáceos	
Anestésicos generales	
Fármacos antineoplásicos	
Estricnina, tolueno, plomo, monóxido de carbono, mercurio	
HIPOXIA	
Síndrome de Lance-Adams	
CAUSAS FUNCIONALES (PSICÓGENAS)	

infección viral en bastantes casos. Una gran proporción de niños (40% en una estimación) con SOMA tienen un neuroblastoma, un tumor de la cresta neural potencialmente letal (v. cap. 525). A la inversa, solo una pequeña proporción de niños con un neuroblastoma (probablemente <5%) tienen un SOMA. El inicio subagudo del SOMA y la asociación con tumores de la cresta neural apoyan una etiología autoinmune paraneoplásica. Hasta la fecha, la búsqueda intensiva de múltiples autoanticuerpos circulantes, incluidos anticuerpos contra dianas de las células de Purkinje, no ha identificado ningún anticuerpo único, presente constantemente, asociado a la enfermedad.

El SOMA es un diagnóstico clínico. En la presencia de una irritabilidad subaguda, temblor y ataxia debe considerarse un diagnóstico de SOMA y los niños diagnosticados de ACA deben continuar siendo monitorizados por la aparición de síntomas característicos de un SOMA. La presencia de opsoclonio tiene un valor predictivo positivo alto para SOMA, aunque su ausencia no tiene un valor predictivo negativo alto. Por eso, dado que el opsoclonio puede ser sutil, intermitente o tardío, los facultativos y los padres deben continuar observándolo. La RM cerebral debería ser normal y el líquido cefalorraquídeo, anodino. No se han establecido clínicamente estudios inmunológicos para este diagnóstico. La búsqueda de un neuroblastoma debería ser exhaustiva y persistente en este contexto clínico. La RM con gadolinio o la TC de tórax y abdomen con contraste tienen el rendimiento más alto. Pueden considerarse estudios de medicina nuclear mediante escáner PET con ¹³¹I-MIBG (metiiodobenzilguanidina) o ¹¹¹In-penetreótido (ligando del receptor de somatostatina) y la recolección de orina de 24 horas para catecolaminas y la enolasa neuronal específica aunque tienen un rendimiento menor.

Se requiere un tratamiento multimodal para el SOMA. Si está relacionado con un neuroblastoma, el niño probablemente necesitará tratamientos inmunomoduladores incluso si se identifica y se reseca un tumor. Se recomiendan los protocolos con hormona adrenocorticotropa (ACTH) basados en el consenso de expertos y la experiencia clínica. Además de la ACTH, puede ser necesario el tratamiento combinado con IGIV, plasmaféresis, rituximab u otros tratamientos inmunomoduladores. También puede ser beneficioso el tratamiento farmacológico sintomático y la terapia conductual para la mioclonía, los problemas de comportamiento, agresión e insomnio. Pueden ser beneficiosos la fisioterapia, terapia ocupacional y logopedia. En la mayoría de los casos, la evolución cognitiva es subóptima.

En la tabla 615.11 se enumeran las causas de otros tipos de mioclonías.

El tratamiento de la mioclonía es sintomático y puede no ser efectivo en bastantes casos. La mioclonía cortical puede responder a benzodiazepinas y habitualmente se trata con clonazepam (aunque puede empeorar la mioclonia del sueño). A veces es útil el ácido valproico, aunque debe usarse con precaución debido a su capacidad para producir temblor como un efecto secundario, con la consiguiente confusión de los síntomas. Otros medicamentos para epilepsia, incluidos levetiracetam y zonisamida, pueden ser eficaces en algunas formas de mioclonía. La carbamazepina puede empeorar la mioclonía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

615.4 Distonía

Shannon L. Dean y Erika U. Augustine

La distonía es un trastorno del movimiento que se caracteriza por contracciones musculares mantenidas que habitualmente producen movimientos de torsión repetitivos o posturas anormales. Las principales causas de distonía son la distonía generalizada, los fármacos, los trastornos metabólicos y la asfixia perinatal (tablas 615.12 y 615.13).

DISTONÍAS HEREDITARIAS PRIMARIAS

La distonía generalizada primaria, también denominada distonía de torsión o *distonía muscular deformante* (DMD) está causada por diferentes alteraciones genéticas con inicio en la infancia (fig. 615.2). Una variante, que aparece en la población de judíos askenazíes, es producida por una mutación dominante en el gen *DYT1* que codifica una proteína denominada torsina A que se une a la adenosina trifosfato (ATP). El síntoma inicial de la distonía *DYT1* durante la infancia con frecuencia es una postura unilateral intermitente de una extremidad inferior que adopta una posición extendida y rotada. A la larga se pueden ver afectadas las cuatro extremidades y la musculatura axial, pero la distonía también puede quedar localizada en una extremidad. Puede haber afectación craneal en la distonía *DYT1*, pero es infrecuente en comparación con las distonías no *DYT1*. El espectro clínico es amplio, variando incluso dentro de una misma familia. Se debe considerar la posibilidad de este cuadro aunque no haya antecedentes familiares de distonía, dada la expresión clínica variable dentro de una misma familia.

Se han identificado más de una docena de loci genéticos de la distonía de torsión (*DYT1-DYT24*). Una de estas es el trastorno autosómico dominante *distonía sensible a L-dopa* (DSD, *DYT5a*), también denominada

Tabla 615.12 Causas de distonía en la infancia

LESIÓN ESTÁTICA/TRASTORNOS ESTRUCTURALES	ENFERMEDADES METABÓLICAS
Parálisis cerebral	Aciduria glutárica de los tipos 1 y 2
Lesión hipóxica-isquémica	Deficiencias de acil-coenzima A (CoA) deshidrogenasa
Encefalopatía bilirrubínica	Distonía sensible a dopa
Traumatismo craneal	Deficiencia de L-aminoácido aromático descarboxilasa
Encefalitis	Ácido aminolevúlico deshidratasa
Tumores	Enfermedad de los ganglios basales sensible a biotina
Ictus en los ganglios basales (que puede deberse a anomalías vasculares o a varicela)	Trastornos mitocondriales
Malformaciones congénitas	Enfermedad de Wilson
TRASTORNOS HEREDITARIOS/DEGENERATIVOS	Deficiencia de vitamina E
DYT1 (distonía primaria de torsión, TOR1A)	Homocistinuria
DYT2 (distonía de inicio temprano con afectación craneocervical, autosómica recesiva)	Aciduria metilmalónica
DYT3 (distonía parkinsonismo ligado a X de inicio en el adulto, TAF1)	Tirosinemia
DYT4 (distonía espasmódica de inicio en el adulto, TUBB4A)	
DYT5 (distonía sensible a dopa, GCH1)	
DYT6 (distonía de torsión de inicio en el adulto con afectación craneocervical y laringea, THAP1)	
DYT7 (distonía cervical de inicio en el adulto)	
DYT8 (discinesia paroxística no cinesigénica, MR1)	FÁRMACOS/TOXINAS
DYT10 (discinesia paroxística cinesigénica, PRRT2)	Fármacos neurolepticos y antieméticos (haloperidol, clorpromazina, olanzapina, risperidona, proclorperazina)
DYT11 (mioclonía-distonía, SGCE)	Calcioantagonistas
DYT12 (distonía-parkinsonismo de inicio rápido, ATP1A3)	Estimulantes (anfetamina, cocaína, alcaloides ergotamínicos)
DYT18 (discinesia paroxística inducida por el ejercicio, SLC2A1)	Antiepilepticos (carbamazepina, difenilhidantoína)
DYT23 (distonía craneocervical con temblor de extremidades, ANO3)	Talio
Enfermedad de Fahr (a menudo causada por enfermedad hipoparatiroides)	Manganoso
Neurodegeneración asociada a acumulación neuronal cerebral de hierro	Monóxido de carbono
Enfermedad de Huntington (sobre todo la variante Westphal, IT15-4p16.3)	Etilenglicol
Ataxias espinocerebelosas (SCA, incluida SCA3/enfermedad de Machado-Joseph)	Cianuro
Ceroidolipofuscinosis neuronal (CLN)	Metanol
Síndrome de Rett	Picadura de avispa
Necrosis estriatal	
Enfermedad de Leigh	
Neuropatía ocular hereditaria de Leber (LHON)	TRASTORNOS PAROXÍSTICOS
Neuroacantocitosis	Coreoatetosis paroxística cinesigénica (CPC)
Síndrome HARP (hipoprebetalipoproteinemia, acantocitosis, retinitis pigmentosa y degeneración pálida)	Coreoatetosis paroxística no cinesigénica (CPNC)
Ataxia-telangiectasia	Distonía paroxística inducida por ejercicio (DPE)
Mutaciones POLG1	Migraña compleja
Enfermedad de Tay-Sachs	Hemiplejia alterante de la infancia
Enfermedad de Sandhoff	Torticolis paroxístico de la lactancia
Niemann-Pick de tipo C	
Gangliosidosis GM ₁	
Neurodegeneración asociada a proteína de membrana mitocondrial (MPAN)	TRASTORNOS QUE SIMULAN UNA DISTONÍA
Leucodistrofia metacromática (LDM)	Crisis comiciales tónicas (incluida la distonía paroxística nocturna causada por crisis nocturnas del lóbulo frontal)
Enfermedad de Lesch-Nyhan	Malformación de Arnold-Chiari de tipo II
Neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa (PKAN)	Subluxación atlantoaxoidea
	Siringomielia
	Masa de la fosa posterior
	Malformación de la columna cervical (incluido el síndrome de Klippel-Feil)
	Desviación obliqua de la mirada con diplopía vertical causante de torsión cervical
	Artritis reumatoide juvenil
	Síndrome de Sandifer (asociado con hernia de hiato en lactantes)
	Spasmus nutans
	Tics
	Masturbación del lactante
	Espasticidad
	Miotonía
	Rigidez
	Síndrome del hombre rígido
	Síndrome de Isaac (neuromiotonía)
	Enfermedad del sobresalto (hiperekplexia)
	Síndrome neuroléptico maligno
	Herniación central con postura de descerebración/decorticación
	Distonía psicógena

De Sanger TD, Mink JW: Movement disorders. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF (eds): *Swaiman's pediatric neurology: principles and practice*, 5e, Philadelphia, 2012, WB Saunders, Box 68-2.

síndrome de Segawa. El gen de la DSD codifica la guanosina trifosfato ciclohidrolasa 1, enzima que limita el ritmo de síntesis de la tetrahidrobiopterina, que es un cofactor para la síntesis de neurotransmisores, como la dopamina y la serotonina. Así pues, la mutación genética da lugar a un déficit de dopamina. Su característica distintiva, sobre todo en adolescentes y adultos, es la fluctuación diurna: los síntomas empeoran a medida que avanza el día y pueden mejorar transitoriamente con el sueño. Los casos de inicio precoz, que suelen debutar como un retraso de la adquisición de la marcha o una marcha anómala, debido a la distonía de una de las extremidades inferiores, pueden confundirse fácilmente con una parálisis cerebral distónica. Debe señalarse que, en presencia de distonía progresiva,

de fluctuación diurna, o si se pierde una habilidad motora alcanzada previamente, debería revisarse un diagnóstico previo de parálisis cerebral. La DSD responde de forma llamativa a dosis diarias bajas de levodopa. La sensibilidad a la levodopa es un beneficio mantenido, incluso aunque el diagnóstico se retrase durante años, siempre y cuando no se hayan desarrollado contracturas. Más raramente, este trastorno está producido por una forma autosómica recesiva debido a mutaciones del gen de la tirosina hidroxilasa (*TH*).

La distonía mioclónica (DYT11), producida por mutaciones en el gen ϵ -sarcoglucomano (SCGE), se caracteriza por una distonía que afecta a las extremidades superiores, la cabeza y el cuello, así como por movimientos

Tabla 615.13 Ejemplos de distonía primaria y secundaria en la infancia

DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ADICIONALES	DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ADICIONALES
Aciduria glutárica de tipo 1	Macrocefalia Crisis encefalopáticas RM: necrosis del estriado	Neurodegeneración con acúmulo de hierro cerebral	Deterioro cognitivo Degeneración pigmentaria retiniana, atrofia óptica
Ataxia espinocerebelosa 17 (SCA17)	Ataxia Demencia, síntomas psiquiátricos Parkinsonismo	Querníctero (encefalopatía bilirrubínica)	Ictericia en la lactancia Hipoacusia Deterioro de la mirada hacia arriba Displasia del esmalte RM: lesiones hiperintensas en el globo pálido
Déficit de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (DDAAA)	Retraso del desarrollo Crisis oculógiras Disfunción autonómica Hipotonía	Síndrome de Aicardi-Goutières	Encefalopatía, regresión del neurodesarrollo Microcefalia adquirida Pirexias estériles Lesiones en los dedos, orejas (eritema pernio) Epilepsia TC: calcificación de los ganglios basales
Déficit de tirosina hidroxilasa	Encefalopatía de la lactancia, hipotonía Crisis oculógiras, ptosis Síntomas autónomos Menos fluctuación diurna que la DSD	Síndrome de distonía-sordera-neuropatía óptica	Hipoacusia neurosensorial en los primeros años de la infancia Psicosis Atrofia óptica en la adolescencia
Distonía de comienzo rápido con parkinsonismo (DYT12)	Comienzo agudo Distribución cara > brazo > pierna Signos bulbares notables	Síndrome de dolor regional complejo	Afectación de la extremidad inferior Dolor intenso
Distonía DYT1	Comienza en la extremidad inferior y luego se generaliza	Síndrome de Leigh	Retrasos motores, debilidad, hipotonía Ataxia, temblor Elevación del lactato RM: lesiones hiperintensas simétricas bilaterales en los ganglios basales o en el tálamo
Distonía inducida por fármacos		Síndrome de Lesch-Nyhan (ligado al cromosoma X)	Varones Comportamiento autolesivo Hipotonía Distonía oromandibular, estridor inspiratorio Apraxia oculomotora Deterioro cognitivo Elevación del ácido úrico
Distonía mioclónica	Mioclonías Afectación de la cabeza y la extremidad superior	Síndrome de Rett	Mujeres Regresión del neurodesarrollo después de un periodo de desarrollo normal Movimientos estereotipados de las manos Microcefalia adquirida Epilepsia
Distonía sensible a dopa (DSD)	Fluctuación diurna	Tics	Movimientos estereotipados Urgencia premonitoria, suprimible
Enfermedad de Huntington	Parkinsonismo Epilepsia Antecedentes familiares de enfermedad de Huntington	Torticolis paroxística benigna del lactante	Episódico Solamente distonía cervical Antecedentes familiares de migraña
Gangliosidosis GM ₁ de tipo 3	Talla baja, displasia esquelética Distonía orofacial Trastornos del lenguaje/deglución Parkinsonismo RM: hiperintensidad del putamen		
Hemiplejía alternante de la infancia	Hemiplejía/tetraplejía episódica Movimientos oculares anormales Síntomas autonómicos Epilepsia Deterioro global del desarrollo Desencadenantes ambientales de las crisis		
Mutación del gen ARX (ligada al cromosoma X)	Varones Deterioro cognitivo Epilepsia con espasmos en flexión en el periodo de lactante Malformación cerebral		
Neuroacantocitosis	Distonía oromandibular y lingual		

mioclónicos en dichas regiones. Aunque suele combinarse la distonía con las mioclonías, cada una de estas manifestaciones puede aparecer por separado. Cuando son repetitivas, las mioclonías pueden adoptar el aspecto de un temblor, denominado *temblor distónico*. La mejoría de los síntomas tras la ingestión de alcohol, relatada por familiares adultos de la persona afectada, puede ser una pista de suma utilidad para el diagnóstico.

Al igual que en otras distonías hereditarias, la variabilidad de las manifestaciones clínicas, de la distribución y de la intensidad de la distonía dentro de una misma familia es considerable. En las distonías primarias, aunque las características clínicas principales son motoras, puede haber mayor riesgo de desarrollar cuadros depresivos mayores. El síndrome de distonía mioclónica se ha relacionado con trastornos de ansiedad y con trastornos obsesivo-compulsivos. En estos pacientes habrá que descartar la posibilidad de trastornos psiquiátricos asociados.

DISTONÍAS INDUCIDAS POR FÁRMACOS

Diversos medicamentos son capaces de provocar movimientos involuntarios o trastornos del movimiento inducidos por fármacos, tanto en niños como en adultos. Los antagonistas de la dopamina, como antipsicóticos (p. ej., haloperidol) y antieméticos (p. ej., metoclopramida, proclorperazina), así como los antipsicóticos atípicos (p. ej., risperidona, aripiprazol), pueden producir reacciones distónicas o TMIF tardías. Las **reacciones distónicas agudas** que aparecen en los primeros días tras la exposición afectan típicamente a cara y cuello, manifestándose en forma de torticolis, torticolis posterior, crisis oculógiras o protrusión de la lengua. Pueden producirse casos con presentación potencialmente letal, con laringoespasmo y compromiso de las vías respiratorias, que requieren un diagnóstico y un tratamiento rápidos. La administración de difenhidramina a una dosis de 1-2 mg/kg/dosis i.v. (dosis máxima de 50 mg) puede revertir rápidamente la distonía

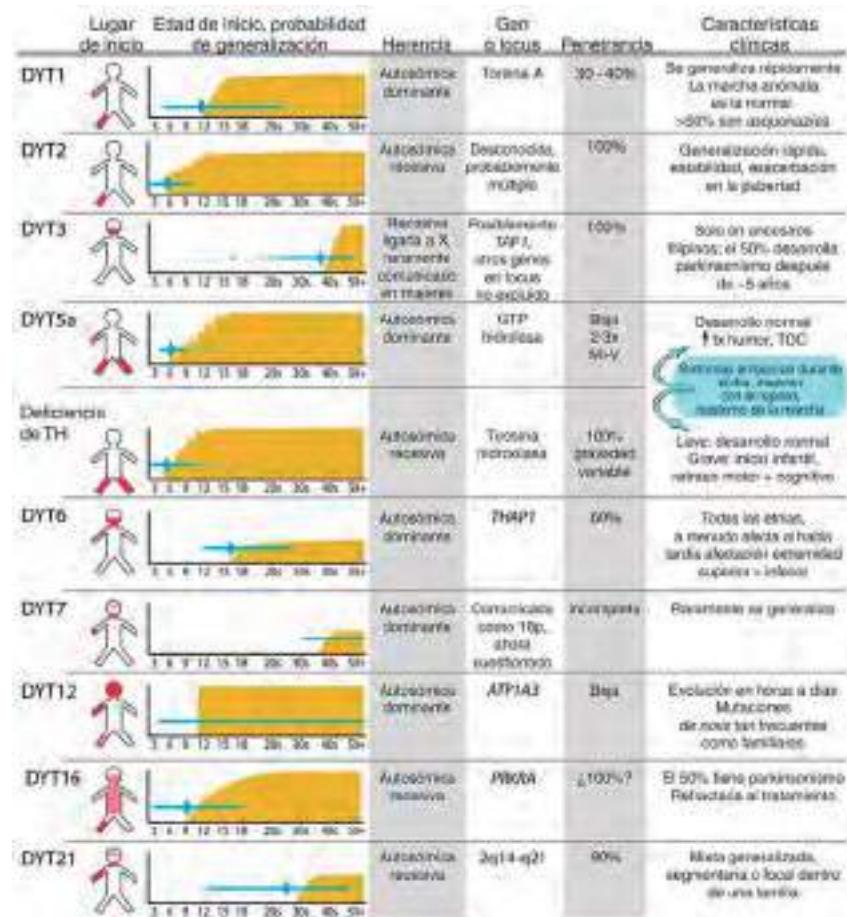


Fig. 615.2 Síndromes con distonía como presentación o como característica predominante; se enumeran las distonías primarias o síndromes distonía-plus que habitualmente comienzan con distonía. Los lugares más frecuentes de inicio de distonía se indican sobre el homúnculo en rojo, los lugares de inicio menos frecuente en rosa. La distribución en edad de inicio se indica mediante una barra azul, la edad media mediante un diamante azul y casos raros atípicos se indican mediante guiones azules fuera de la línea. Las tasas típicas de progresión y la probabilidad de generalización se indican mediante marcas amarillas. Obsérvese que los homúnculos y las marcas representan las presentaciones clínicas más habituales, pero no son infrecuentes las variaciones de estos patrones (De Waugh JL, Sharma N: Clinical neurogenetics: dystonia from phenotype to genotype, Neurol Clin 31:969-986, 2013, Fig 1.)

asociada a fármacos. El grado de potencia del antagonista dopamínérgico, una edad joven y el antecedente de reacciones distónicas pueden ser factores predisponentes. También se han descrito reacciones distónicas agudas con ceterizina.

El **síndrome neuroléptico maligno** se caracteriza por una intensa rigidez con fiebre alta, síntomas autonómicos (taquicardia, diaforesis), delirio y distonía, y aparece típicamente pocos días después de comenzar o de aumentar la dosis de un neuroléptico, o bien en el contexto de la abstinencia de un fármaco dopamínérgico. A diferencia de una reacción distónica aguda, que aparece en cuestión de días, el síndrome neuroléptico maligno aparece típicamente al mes de la instauración o del aumento de la dosis de la medicación.

La **discinesia tardía**, caracterizada por movimientos involuntarios de comienzo tardío, se desarrolla en el contexto de un tratamiento crónico con neurolépticos, habitualmente de más de 3 meses. La afectación de la cara y más concretamente de la boca, los labios y la mandíbula, con masticación o protrusión de la lengua, son signos característicos. El riesgo de discinesia tardía, que es mucho menos frecuente en niños comparado con los adultos, aumenta en relación con el incremento de la dosis de la medicación, la duración del tratamiento y la polimedición. Hay datos que sugieren que los niños con trastornos del espectro autista pueden tener más riesgo de desarrollar este trastorno del movimiento inducido por fármacos. A diferencia de las reacciones distónicas agudas y del síndrome neuroléptico maligno, es posible que no se consiga revertir los síntomas clínicos a pesar de retirar el fármaco causal. En dichos pacientes puede ser de utilidad la administración de fármacos que producen una deplección de dopamina, como la reserpina o la tetrabenazina.

Las dosis terapéuticas de difenilhidantoína, carbamazepina o valproato en raras ocasiones producen distonía progresiva en niños con epilepsia, sobre todo en los que tienen anomalías cerebrales estructurales subyacentes.

Durante la evaluación de un episodio de distonía de comienzo reciente es muy importante recabar una historia detallada de las prescripciones y de la potencial exposición a medicamentos.

PARÁLISIS CEREBRAL

Véase el capítulo 616.1.

TRASTORNOS METABÓLICOS

Los trastornos del metabolismo de neurotransmisores monoaminérgicos, de los que forma parte la DSD, se manifiestan durante el periodo de lactante y en la infancia temprana, como distonía, hipotonía, crisis oculógiras y/o síntomas autonómicos. Las comorbilidades habituales, como epilepsia, retraso del desarrollo y microcefalia, que también se encuentran en la parálisis cerebral y en otros trastornos más frecuentes, probablemente contribuyan a infradiagnosticar este grupo de enfermedades raras. Entre los trastornos más frecuentes de este grupo de enfermedades están la DSD, el déficit de tirosina hidroxilasa y el déficit de descarboxilasa de aminoácidos aromáticos. Las anomalías del transportador de dopamina (DAT) también pueden presentarse en la lactancia con distonía.

La **enfermedad de Wilson** es un error congénito autosómico recesivo del transporte del cobre caracterizado por cirrosis hepática y cambios degenerativos del SNC, sobre todo de los ganglios basales (v. cap. 384.2). Se han identificado varias mutaciones en el gen de la enfermedad de Wilson (*WND*), responsables de la variabilidad de los síntomas de presentación de este cuadro. Las manifestaciones neurológicas rara vez aparecen antes de los 10 años y el signo inicial suele ser una distonía progresiva. Los temblores de las extremidades se desarrollan inicialmente de forma unilateral, pero con la evolución son más amplios, generalizados e invalidantes. Otros signos neurológicos de la enfermedad de Wilson guardan relación con una enfermedad progresiva de los ganglios basales, como parkinsonismo, disartria, disfonía y coreoatetosis. La ataxia y los signos piramidales son menos frecuentes. La RM y la TC muestran dilatación ventricular en los casos avanzados, con atrofia del cerebro, del cerebelo y/o del tronco del encéfalo, junto con un cambio en la intensidad de la señal en los ganglios basales, en el tálamo y/o en el tronco del encéfalo, sobre todo en la zona mesencefálica.

La **degeneración asociada al déficit de pantotenoato cinasa** es un trastorno neurodegenerativo autosómico recesivo infrecuente. Muchos pacientes presentan mutaciones en la pantotenoato cinasa 2 (*PANK2*) localizada en las mitocondrias neuronales. El cuadro suele empezar antes de los 6 años y se caracteriza por una distonía rápidamente progresiva, rigidez y coreoatetosis. La espasticidad, las respuestas plantares extensoras, la disartria y el deterioro intelectual se vuelven evidentes durante la adoles-

cencia, y la muerte suele sobrevenir al principio de la edad adulta. La RM muestra hipodensidad en las secuencias potenciadas en T2 en el globo pálido (que se corresponde con depósito de hierro) e hiperintensidad en la zona anteromedial (necrosis tisular y edema), que se conoce como *signo de ojo de tigre* (fig. 615.3). La exploración neuropatológica indica una acumulación excesiva de pigmentos que contienen hierro en el globo pálido y en la sustancia negra. De modo similar se han reconocido trastornos similares de alto contenido férrico cerebral sin mutaciones de la PANK2, incluidas la neurodegeneración asociada a fosfolipasa A2 (PLAN), la neurodegeneración asociada a proteína de membrana mitocondrial (MPAN), la neurodegeneración asociada a la proteína beta-propulsora (BPAN), como son la distrofia neuroaxonal infantil, la neuroferritinopatía, la aceruloplasmínemias y otras, han sido agrupados como trastornos neurodegenerativos con acúmulo de hierro cerebral. Los patrones del depósito de hierro visualizados en la RM cerebral son útiles para distinguir estos trastornos.

La **enfermedad de los ganglios basales sensibles a biotina** se manifiesta con episodios de distonía aguda, oftalmoplejía externa y encefalopatía. La causa es una mutación del gen SLC19A3. En la RM se observa una afectación de los ganglios basales, con edema vasogénico y el signo del *ala de murciélagos* (fig. 615.4). El **tratamiento con biotina y tiamina produce la mejoría en 2-4 días**.

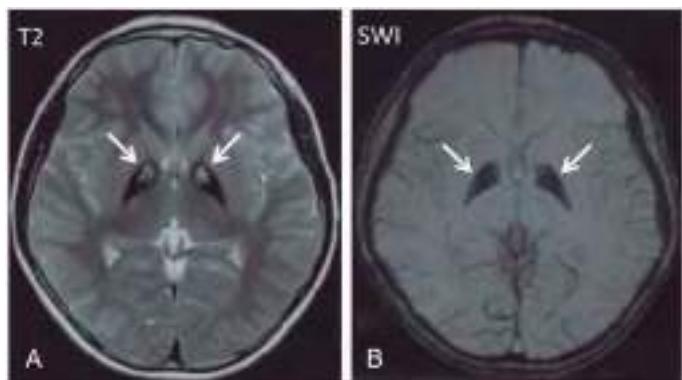


Fig. 615.3 Neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa (PKAN). **A**, Imagen de RM axial potenciada en T2 donde se observa una hipointensidad simétrica en los globos pálidos de forma bilateral (signo del «ojito de tigre», flechas). **B**, Imagen de RM axial potenciada en susceptibilidad (SWI) que muestra hipointensidad en los globos pálidos correspondiente a un aumento de la acumulación de hierro (flechas). (De Boseman T, Meoded A, Poretti A: Susceptibility-weighted imaging in pantothenate kinase-associated neurodegeneration, J Pediatr 164:212, 2014.)

Aunque una distonía aislada puede ser la primera manifestación de un trastorno neurodegenerativo, este grupo de enfermedades debe considerarse fundamentalmente en pacientes con signos de una enfermedad sistémica (p. ej., organomegalia, talla baja, hipoacusia, deterioro de agudeza visual, epilepsia) y en aquellos con episodios de afectación grave, o con evidencia de regresión o de deterioro cognitivo. En la **tabla 615.12** se enumeran otras características sugestivas de algunos trastornos específicos.

OTROS TRASTORNOS

Aunque es infrecuente, los trastornos del movimiento, como la distonía, pueden formar parte en ocasiones de los síntomas de presentación del **síndrome de dolor regional complejo**. Este síndrome puede ser sugerido por la aparición de movimientos involuntarios en el año siguiente a un episodio traumático, por afectación de una de las extremidades inferiores, por un dolor desproporcionado al hecho desencadenante o por cambios en la piel que recubre la zona afectada o en su vascularización. Aunque una distonía mantenida puede generar dolor y molestias, el SDRC debería considerarse en aquellos pacientes con un componente del dolor exagerado y con antecedentes traumáticos recientes en la extremidad afectada.

Las discinesias paroxísticas pueden producir una combinación de posturas distónicas y movimientos coreoatetoides. Con diferencia, la más frecuente es la **discinesia paroxística cinesigénica** (DPC), que se presenta con mayor frecuencia alrededor de los 10 años con ataques de corea o posturas distónicas que duran de segundos a minutos. Los movimientos se desencadenan con mayor frecuencia por movimientos voluntarios y a menudo se controlan con dosis bajas de carbamazepina u otros fármacos antiepilepticos. Bastantes pacientes presentan una mutación en PRRT2, una proteína transmembrana que interactúa con SNAP25. La **discinesia paroxística no cinesigénica** (DPNC) se caracteriza por ataques prolongados precipitados por estrés emocional o alcohol, más que por el movimiento voluntario. Los ataques son menos frecuentes, quizás unos pocos al año o menos, aunque pueden durar horas. La DPNC responde menos al tratamiento que la DPC. Finalmente, la forma más rara de discinesia paroxística es la **distonía inducida por el ejercicio**. En este trastorno, la distonía se produce después de períodos de ejercicio prolongado y tiende a durar entre 10 y 30 minutos. Los pacientes también sufren migrañas y epilepsia. Este trastorno está producido por mutaciones en SLC2A1, que codifica la proteína de tipo 1 transportadora de glucosa, y es parte del síndrome de deficiencia de GLUT-1. Se han comunicado casos de algunos pacientes que pueden mejorar con la dieta cetogena.

Asimismo, hay trastornos exclusivos de la infancia que justifican una exposición en este capítulo. La **torticolis paroxística benigna de la lactancia** se caracteriza por episodios recurrentes de distonía cervical que comienzan en los primeros meses de vida. La torticolis puede ser alternante de un episodio a otro y puede persistir durante el sueño. Los síntomas y signos asociados son irritabilidad, palidez, vómitos, vértigo, ataxia y, en ocasiones, distonía de la extremidad. Los antecedentes en familiares de primer grado de migraña y/o cinetosis suelen ser importantes. A pesar de la frecuencia

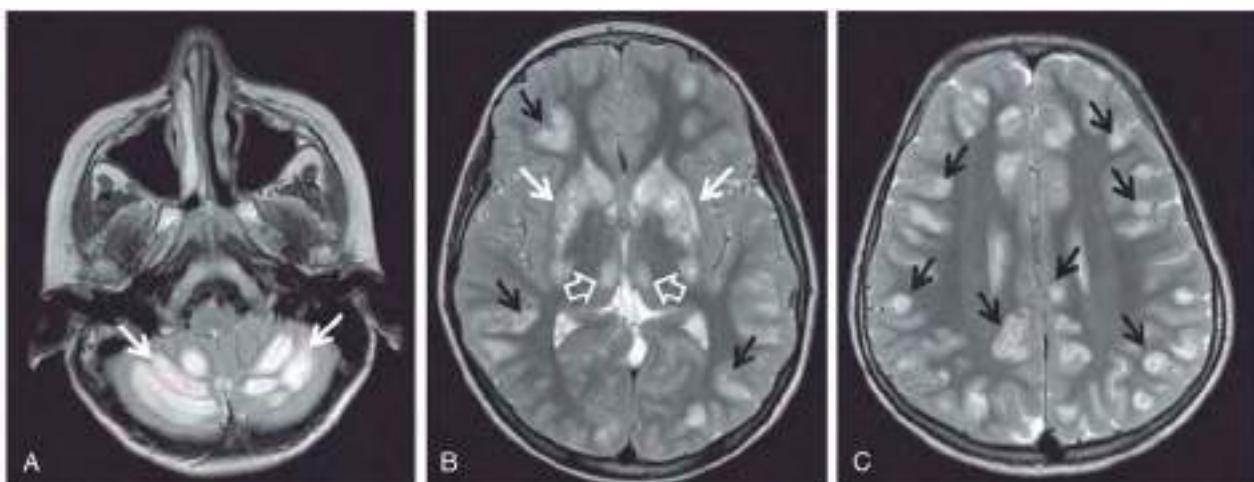


Fig. 615.4 Enfermedad de los ganglios basales sensible a biotina. Una RM cerebral inicial mostró alteraciones con hiperintensidad de señal en las imágenes potenciadas en T2 de forma bilateral que afectaban al cerebelo (**A**) (flechas), los ganglios basales (**B**) (flechas blancas) y el núcleo medial del tálamo (flechas abiertas) y la corteza cerebral (**B, C**) (flechas negras). (Modificada de Tabarki B, Al-Sheikh F, Al-Shahwan S, Zuccoli G: Bilateral external ophthalmoplegia in biotin-responsive basal ganglia disease, J Pediatr 162:1291-1292, 2013.)

Tabla 615.14

Situaciones clínicas que deberían motivar estudios genéticos

- Distornia de inicio apendicular en la adolescencia precoz: determinación de trosina A (DYT1), especialmente con ancestros asquenazies
- Inicio cervical/craneal en la adolescencia media: prueba THAP1 (DYT6), especialmente con un habla forzada (disfonía espasmódica)
- Marcha normal por la mañana, alterada por la tarde: administrar levodopa; si los síntomas mejoran, determinación de guanosina trifosfato (GTP) ciclohidrolasa 1 (DYT5a); si es negativa, determinación de tirosina hidroxilasa (DYT5b)
- Mezcla de mioclonía y distonía de inicio a lo largo de la infancia: determinación de ε-sarcogluconato (DYT11), sobre todo si los síntomas responden al alcohol en miembros de la familia
- Inicio de distonía ± parkinsonismo en horas-días: determinación de ATP1A3 (DYT12), especialmente si los síntomas progresan de modo rostral a caudal
- Distornia paroxística ± corea desencadenada por:
 - Movimiento súbito: determinación de PRRT2 (DYT10), especialmente si hay historia familiar de migrañas complejas o de crisis benignas/corea en la infancia
 - Cafeína o alcohol: determinación de PNKD (DYT8), especialmente si los síntomas son infrecuentes pero duran bastantes minutos-horas
 - Esfuerzo o si la proporción glucosa/líquido cefalorraquídeo/suero es menor de 0,5, determinación de SLC2A1 (DYT18), especialmente en familias con retraso cognitivo inexplicable o un trastorno epiléptico

De Waugh JL, Sharma N: Clinical neurogenetics: dystonia from phenotype to genotype, *Neurol Clin* 31:969-986, 2013, Box, p 975.

de las crisis, los estudios de imagen suelen ser normales y la evolución es uniformemente benigna, con resolución a los 3 años.

En la **hemiplejia alternante de la infancia** (HAI), la característica que distingue a la enfermedad es una hemiplejia episódica que afecta a cualquiera de los lados del cuerpo. Sin embargo, los pacientes muestran también episodios de distonía con una duración de minutos a días. Por término medio, ambas características del trastorno comienzan a la edad de 6 meses. En una gran proporción de pacientes (93%) se observan movimientos oculares anormales episódicos, que comienzan en la primera semana de vida. La HAI se asocia con mutaciones en los genes ATP1A2 y ATP1A3. El trastorno también puede desencadenarse por fluctuaciones en la temperatura, por ciertos alimentos o con la exposición al agua. Con el tiempo surgen crisis comiciales y deterioro cognitivo, y los movimientos episódicos pasan de ser episódicos a constantes. El inicio en la infancia y la naturaleza paroxística de los síntomas al comienzo de la enfermedad son características clave para este diagnóstico. Otro trastorno ligado a mutaciones en ATP1A3, la **distornia-parkinsonismo de inicio rápido** (DPIR), se presenta a menudo en adolescentes con una distonía y bradicinesia aguda a subaguda progresivas, generalmente tras una situación estresante, como una enfermedad reciente. Aunque las formas clásicas de estos dos trastornos, HAI y DPIR, están producidas generalmente por mutaciones no solapadas, la genética molecular ha permitido la identificación de pacientes con fenotipos intermedios.

Finalmente, aunque es un diagnóstico de exclusión, la presencia de movimientos extraños o de una discapacidad selectiva puede indicar una distonía psicógena en los niños mayores. Hay un considerable solapamiento en las características de los **trastornos del movimiento** de origen orgánico y de **origen psicógeno** que dificulta el diagnóstico. Por ejemplo, tanto los trastornos del movimiento orgánico como psicógenos pueden empeorar potencialmente en situaciones de estrés y desaparecer en la relajación o el sueño. La anamnesis debe incluir una revisión de los factores estresantes recientes, de síntomas psiquiátricos y de su relación con otros individuos con trastornos similares. Un trastorno de movimiento cambiante durante la exploración, una exploración motora o sensitiva incoherente, o una respuesta a la sugestión respaldan el diagnóstico de un trastorno del movimiento posiblemente psicógeno. El reconocimiento precoz de este trastorno puede disminuir la morbilidad provocada por procedimientos diagnósticos e intervencionistas innecesarios.

En la tabla 615.14 y la figura 615.5 se reseñan un abordaje al diagnóstico

TRATAMIENTO

Los niños con distonía generalizada, como aquellos con afectación de los músculos de la deglución, pueden responder al anticolinérgico trihexifenidilo. Hay que ajustar la dosis lentamente durante meses en un intento de dis-

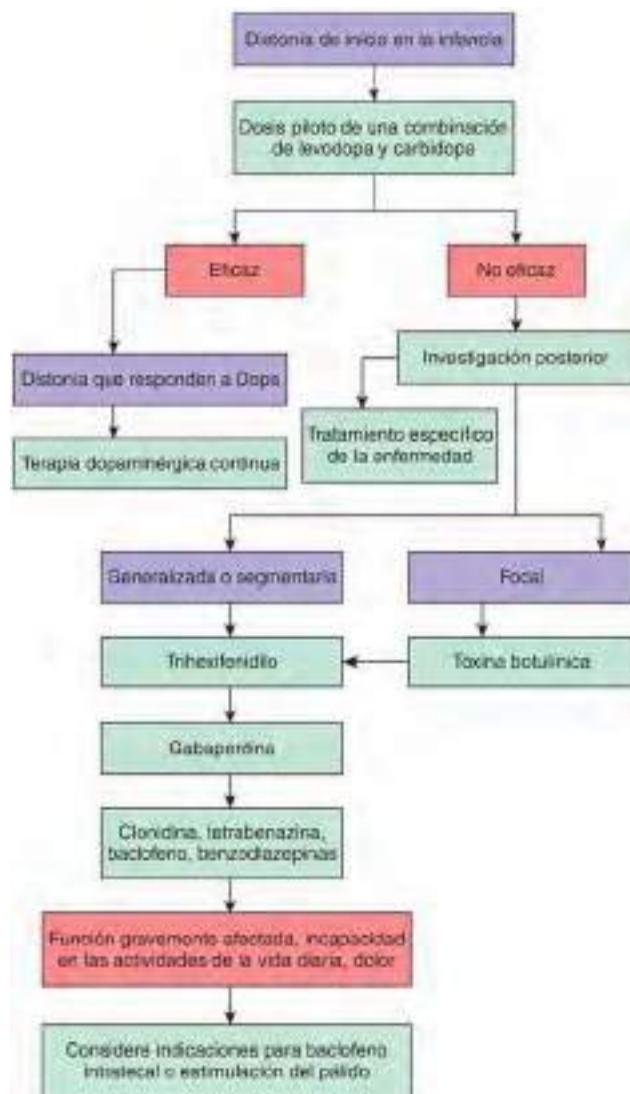


Fig. 615.5 Abordajes terapéuticos para el manejo de la distonía de inicio infantil. Los agentes farmacológicos deberían usarse con moderación donde sea posible. Surgen inevitablemente dosis elevadas de polimedication cuando la distonía es lo suficientemente grave como para causar dolor e interferir con el cuidado diario, la sedestación confortable y el sueño. Al igual que en la epilepsia refractaria, debería valorarse la consideración de una neurocirugía funcional cuando dos o más fármacos han fracasado en el control de la distonía. (De Lin JP: Advances in pharmacotherapies for movement disorders in children: current limitations and future progress, *Curr Opin Pediatr* 29:652-664, 2017, Fig 6.)

minuir los efectos adversos indeseables, como retención urinaria, confusión mental o visión borrosa. Otros fármacos de demostrada eficacia han sido la levodopa y el diazepam. La distonía segmentaria, como la torticosis, suele responder bien a las inyecciones de toxina botulínica. La administración intratecal de baclofeno mediante una bomba de infusión implantable puede ser de utilidad en algunos pacientes. La estimulación cerebral profunda (ECP) mediante electrodos implantados en el globo pálido puede ser útil en niños con distonía generalizada grave. La estimulación cerebral profunda también puede ser beneficiosa en niños con distonía secundaria, como en la parálisis cerebral.

En el caso de las distonías inducidas por fármacos suele ser suficiente con la retirada del fármaco desencadenante y la administración de difenhidramina intravenosa. En el síndrome neuroléptico maligno puede estar indicada la administración de dantroleno.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 616

Encefalopatías

Michael V. Johnston

Una encefalopatía es un trastorno generalizado de la función cerebral que puede ser agudo o crónico, progresivo o estático. La etiología de las encefalopatías en los niños abarca causas infecciosas, tóxicas (monóxido de carbono, fármacos, plomo), metabólicas, genéticas e isquémicas. La encefalopatía hipóxico-isquémica se describe en el capítulo 120.4.

616.1 Parálisis cerebral

Michael V. Johnston

Véanse también los capítulos 53, 117.2 y 615.4.

La parálisis cerebral (PC) es un término diagnóstico que se utiliza para describir un grupo de trastornos permanentes del movimiento y la postura que limitan la actividad y que se atribuyen a trastornos no progresivos del desarrollo cerebral del feto o del lactante. Los trastornos motores suelen acompañarse de trastornos sensitivos, de la percepción, cognitivos, de la comunicación y del comportamiento, así como de epilepsia y problemas secundarios del aparato locomotor. La PC se debe a un grupo de etiologías amplio del desarrollo, genéticas, metabólicas, isquémicas, infecciosas y adquiridas que dan lugar a un fenotipo neurológico común. Aunque históricamente ha sido considerada una encefalopatía estática, algunos de los rasgos neurológicos de la PC, como los trastornos del movimiento, y complicaciones ortopédicas, como la escoliosis o la luxación de cadera, pueden cambiar o progresar con el tiempo. Muchos niños y adultos con PC tienen un nivel educativo y vocacional adecuado, sin signos de disfunción cognitiva.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

La PC es la forma más frecuente y costosa de discapacidad crónica motora de inicio en la infancia y los datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades señalan que la incidencia es de 3,6/1.000 niños, con una proporción entre niños y niñas de 1,4:1. El Collaborative Perinatal Project, en el que se controlaron regularmente unos 45.000 niños desde el periodo intrauterino hasta los 7 años de edad, observó que la mayoría de los niños con PC había nacido a término con períodos de dilatación y alumbramiento sin complicaciones. En el 80% de los casos se identificaron características que apuntaban a factores prenatales como causa de la alteración del desarrollo cerebral. Un considerable número de niños con PC tenía anomalías congénitas asociadas que no afectaban al sistema nervioso central (SNC). Menos del 10% de los niños con PC tenía signos de asfixia intraparto. La exposición intrauterina a infecciones maternas (p. ej., criocionionitis, inflamación de las membranas placentarias, inflamación del cordón umbilical, líquido amniótico de olor fétido, sepsis materna, temperatura >38 °C durante el parto e infección del tracto urinario) se asociaba con un aumento significativo del riesgo de PC en lactantes de peso normal al nacer. En otro estudio se encontraron niveles elevados de citocinas inflamatorias en la sangre del talón recogida al nacer en niños en los que después se identificó una PC. Los factores genéticos pueden contribuir a la respuesta de citocinas inflamatorias y un polimorfismo funcional en el gen de la interleucina 6 se asocia con una tasa mayor de PC en los lactantes a término.

La prevalencia de PC se ha incrementado, en parte por el aumento de la supervivencia de los lactantes prematuros con un peso <1.000 g, los cuales desarrollarán PC con una tasa de, aproximadamente, 15/100. Sin embargo, la prevalencia de PC ajustada a la edad gestacional al nacer entre niños de 2 años, previamente prematuros, con 20-27 semanas de gestación ha disminuido durante la última década. Las lesiones principales que contribuyen a la PC en lactantes prematuros son la **hemorragia intracerebral** y la **leucomalacia periventricular** (LPV). Aunque la incidencia de hemorragia intracerebral ha disminuido de forma significativa, la LPV continúa siendo un problema importante. La LPV refleja la mayor vulnerabilidad de la oligodendroglía inmadura del prematuro al estrés oxidativo causado por procesos isquémicos o infecciosos/inflamatorios. Las alteraciones de la sustancia blanca (pérdida de volumen de sustancia blanca periventricular, presencia de cambios quísticos, dilatación ventricular, adelgazamiento del

cuerpo calloso) que se observan en la RM cerebral a las 40 semanas de gestación en lactantes previamente pretérmino predicen una PC más tardía.

En el año 2006, el estudio europeo de parálisis cerebral (European Cerebral Palsy Study) examinó los factores prenatales y perinatales, así como los signos clínicos y los resultados de la RM en una cohorte contemporánea de más de 400 niños con PC. De acuerdo con el estudio Collaborative Perinatal Project, más de la mitad de los niños con PC nacieron a término y menos del 20% tenía indicadores clínicos o de imagen cerebral de posibles factores intraparto, como asfixia. La contribución de los factores intraparto a la PC es mayor en algunas regiones subdesarrolladas del mundo. Además, y en consonancia con los primeros datos, la infección prenatal guardaba una relación estrecha con la PC y el 39,5% de las madres de niños con PC refería haber padecido una infección durante el embarazo, con el 19% con signos de infección del tracto urinario y el 11,5% en tratamiento con antibióticos. Los embarazos múltiples se asociaban también con mayor incidencia de PC, y el 12% de los casos del estudio de parálisis cerebral europeo procedía de un embarazo múltiple, a diferencia de la incidencia del 1,5% de embarazo múltiple en el estudio. Otros trabajos han documentado la existencia de una relación entre los partos múltiples y la PC, con una tasa en los gemelos de 5-8 veces mayor que en los embarazos únicos y con una tasa en los trillizos que es entre 20 y 47 veces mayor. La muerte intrauterina de uno de los gemelos comporta un riesgo aún mayor de PC, que es 8 veces mayor que en el de un embarazo en el que sobreviven ambos gemelos y, aproximadamente, 60 veces el riesgo en un embarazo único. Los tratamientos de infertilidad se asocian también con una tasa de PC mayor, probablemente porque estos tratamientos suelen asociarse a embarazos múltiples. Entre los niños procedentes de embarazos múltiples, el 24% lo hacía de embarazos tras tratamientos para la infertilidad, comparado con el 3,4% de los embarazos únicos en el estudio. La PC es más frecuente y más grave en los varones que en las niñas, y este efecto está potenciado en los extremos de peso corporal. Los lactantes varones con retraso del crecimiento intrauterino y un peso al nacer menor del tercero percentile tienen 16 veces más probabilidades de padecer PC que los varones con un crecimiento óptimo, y los lactantes con pesos por encima del percentil 97 tienen 4 veces más probabilidades de padecer PC.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La PC se divide, por lo general, en varios síndromes motores principales de acuerdo con el patrón de afectación neurológica, su neuropatología y su etiología (tabla 616.1). La clasificación fisiológica identifica la principal anomalía motora, mientras que la taxonomía topográfica indica las extremidades afectadas. La PC también se asocia con frecuencia a una serie de discapacidades del desarrollo, como discapacidad intelectual, epilepsia y anomalías visuales, auditivas, del habla, cognitivas y conductuales. La discapacidad motora puede ser el menor de los problemas del niño.

Los lactantes con **hemiplejia espástica** tienen una disminución de los movimientos espontáneos en el lado afectado y muestran preferencia por una mano a una edad muy precoz. El brazo suele estar más afectado que la pierna y la dificultad en la manipulación es obvia alrededor del primer, año de vida. La marcha se suele retrasar hasta los 18-24 meses y es evidente la presencia de circunducción. La exploración de las extremidades puede mostrar hipocrecimiento, sobre todo de la mano y la uña del pulgar, especialmente cuando el lóbulo parietal contralateral está lesionado, ya que el crecimiento de la extremidad está influído por esta área del cerebro. La espasticidad hace referencia a la hipertonia muscular, que aumenta la velocidad del estiramiento muscular pasivo y es más evidente en los músculos antigravitatorios. Es más marcada en las extremidades afectadas, sobre todo en el tobillo, y produce una deformidad en equinovaro del pie. Los niños afectados caminan con frecuencia sobre la punta del pie debido a la hipertonia de los músculos antigravitatorios, como los gemelos, y la extremidad superior afectada adopta una postura distónica cuando el niño corre. Se puede observar clono aquileo y signo de Babinski, reflejos tendinosos profundos exaltados y debilidad muscular de la mano y de los flexores dorsales del pie. También está presente una dificultad en el control motor selectivo. Aproximadamente, una tercera parte de los pacientes con hemiplejia espástica puede tener un trastorno convulsivo que generalmente se desarrolla durante el primer o segundo año de vida; alrededor del 25% presenta anomalías cognitivas, como retraso mental. La RM es mucho más sensible que el escáner mediante TC craneal para la mayor parte de las lesiones que se observan en la PC, aunque la TC puede ser útil para detectar calcificaciones asociadas a infecciones congénitas. En el estudio europeo de PC, el 34% de los niños con hemiplejia padecía lesiones de la sustancia blanca, que probablemente se habían producido en el periodo intrauterino, y el 27% tenía una lesión focal secundaria a un ictus. Otros niños con PC hemipléjica habían padecido malformaciones por múltiples causas, como infecciones (p. ej., citomegalovirus), lisencefalía, polimicrogiria, esquizencefalía o displasia cortical. Los infartos cerebrales focales (ictus)

Tabla 616.1 Clasificación de la parálisis cerebral y sus causas principales

SÍNDROME MOTOR (% APROXIMADO DE PC)	NEUROPATHOLOGÍA/RM	CAUSAS PRINCIPALES
Diplejía espástica (35%)	Leucomalacia periventricular Quistes o cicatrices periventriculares en la sustancia blanca, hipertrofia de los ventrículos, ventrículos posteriores cuadrados	Prematuridad Isquemia Infección Endocrinas/metabólicas (p. ej., tiroideas)
Tetraplejía espástica (20%)	Leucomalacia periventricular Encefalomalacia multiquística Malformaciones corticales	Isquemia, infección Endocrinas/metabólicas, genéticas/del desarrollo
Hemiplejía (25%)	Ictus: intrauterino o neonatal Infarto focal o cortical, lesión subcortical Malformaciones corticales	Trastornos trombofilicos Infección Genéticas/del desarrollo Infarto hemorrágico periventricular
Extrapiramidal (atetoide, discinética) (15%)	Asfixia: cicatrices simétricas en el putamen y el tálamo Querníctero: cicatrices en el globo pálido, hipocampo Mitochondrial: cicatrices en el globo pálido, núcleo caudado, putamen, tronco encefálico Ausencia de lesiones: ¿distorión sensible a dopamina?	Asfixia Querníctero Mitochondrial Genéticas/metabólicas

secundarios a tromboembolia intrauterina o perinatal relacionados con trastornos trombofilicos, como la presencia de anticuerpos anticardiolipina, son una causa importante de PC hemipléjica (v. cap. 619). Puede haber antecedentes familiares sugerentes de trombosis y trastornos hereditarios de la coagulación, como la mutación del factor V Leiden, y la evaluación de la madre puede aportar información valiosa para futuras gestaciones y para otros miembros de la familia.

La **diplejía espástica** consiste en espasticidad bilateral de las extremidades inferiores mayor que en los brazos. La diplejía espástica guarda una asociación estrecha con lesiones en la sustancia blanca inmadura durante el periodo vulnerable de oligodendroglía inmadura entre las semanas 20 y 34 de gestación. Sin embargo, cerca del 15% de los casos de diplejía espástica se debe a lesiones intrauterinas en lactantes que llegan a término. El primer signo de diplejía espástica se observa con frecuencia cuando el lactante afectado empieza a gatear. El niño utiliza los brazos de forma normal, pero tiende a arrastrar las piernas, que van más retrasadas, como un soldado (gateo estilo comando), en lugar de realizar el movimiento de gateo normal con los cuatro miembros. Cuando la espasticidad es grave, resulta difícil colocar el pañal, debido a la excesiva aducción de las caderas. Si la musculatura paravertebral está afectada el niño puede ser incapaz de sentarse. La exploración del niño revela espasticidad en las extremidades inferiores con reflejos exaltados, clono aquileo y signo de Babinski bilateral. Cuando se suspende al niño por las axilas, sus extremidades inferiores mantienen una postura en tijera. Hay retraso en la adquisición de la marcha, los pies se mantienen en posición de equinovaro y el niño camina sobre la punta de los pies. La diplejía espástica grave se caracteriza por atrofia por desuso e hipodesarrollo de las extremidades inferiores con un crecimiento desproporcionado por desarrollo normal de la parte superior del tronco. El desarrollo intelectual suele ser normal en estos pacientes y la probabilidad de crisis comiciales es mínima. Estos niños suelen tener dificultades de aprendizaje y déficit de otras aptitudes, como la visión, debido a la desorganización de numerosas vías de la sustancia blanca que transportan información sensitiva, aparte de motora.

El hallazgo neuropatológico más frecuente en la diplejía espástica es una leucomalacia periventricular (LPV), la cual se visualiza en la RM en más del 70% de los casos. La RM muestra típicamente cicatrización y contracción en la sustancia blanca periventricular, con hipertrofia compensadora de los ventrículos cerebrales. Sin embargo, la neuropatología ha demostrado también una reducción en la oligodendroglía en regiones subcorticales más extensas, más allá de las zonas periventriculares, y estas lesiones subcorticales pueden contribuir al desarrollo de los problemas de aprendizaje que pueden tener estos pacientes. La RM mediante imágenes con tensor de difusión se emplea para mapear con mayor precisión trayectos de sustancia blanca en pacientes con diplejía espástica y esta técnica ha demostrado que las vías sensitivas talamocorticales se lesionan a menudo con la misma gravedad que las vías motoras corticoespinales (fig. 616.1). Estas observaciones han recalado la importancia de los defectos sensitivos en este tipo de pacientes, que pueden ser de importancia para diseñar las técnicas de rehabilitación.

La **tetraplejía espástica** es la forma más grave de PC debido a la intensa afectación motora de las cuatro extremidades y a la elevada incidencia de discapacidad intelectual y de crisis comiciales. Las dificultades para la deglución son frecuentes como consecuencia de la parálisis bulbar supranuclear, lo que suele provocar neumonía por aspiración y fallo del crecimiento. Las lesiones observadas con mayor frecuencia en el estudio anatómopatológico o mediante RM son LPV grave y encefalomalacia cortical multiquística. La exploración neurológica muestra un aumento del tono y espasticidad en todas las extremidades, disminución de los movimientos espontáneos, reflejos exaltados y respuestas plantares extensoras. Al final de la infancia es frecuente observar contracturas en flexión de las rodillas, codos y muñecas. Se pueden asociar otros trastornos del desarrollo, como alteraciones del lenguaje y de la visión, que son muy frecuentes en este grupo de pacientes. Los niños con tetraparesia espástica a menudo tienen signos de atetosis y pueden clasificarse como portadores de PC mixta.

La **PC atetoide**, también denominada **PC coreoatetoide, extrapiramidal o discinética**, es menos frecuente que la PC espástica y representa el 15-20% de los pacientes con PC. Los lactantes afectados de forma característica están hipotónicos, con un control defectuoso de la cabeza con caída de esta, y al cabo de varios años desarrollan un aumento variable del tono con rigidez y distonía. La **distorión** hace referencia a la anomalía del tono, en la cual los músculos están rígidos durante la totalidad de su arco de movimiento, y se producen contracciones involuntarias tanto en los músculos flexores como en los extensores, que condicionan una posición de la extremidad en posturas fijas. A diferencia de la diplejía espástica, las extremidades superiores suelen estar más afectadas que las inferiores en la PC extrapiramidal. La alimentación puede ser difícil y con frecuencia babean y mantienen la lengua fuera de la boca. La alteración del habla es característica, debido a la afectación de los músculos orofaríngeos. Estos niños pueden carecer de lenguaje o arrastrar las palabras, y la modulación de la voz está alterada. Generalmente no hay signos de afectación de la motoneurona superior, las crisis comiciales son raras y la inteligencia es normal en muchos pacientes. Esta forma de PC también se conoce en Europa como PC discinética y es el tipo que más se asocia a **asfixia perinatal**. En el estudio de PC europeo, el 76% de los pacientes con esta forma de PC tenían lesiones en los ganglios basales y el tálamo. La PC extrapiramidal secundaria a asfixia aguda intraparto casi total se relaciona con lesiones simétricas bilaterales del putamen posterior y del tálamo ventrolateral. Estas lesiones parecen correlacionarse con la lesión neuropatológica denominada *status marmoratus* en los ganglios basales. La PC atetoide también puede deberse a **querníctero (encefalopatía bilirrubinica)** secundario a valores elevados de bilirrubina y en este caso la RM muestra lesiones bilaterales en el globo pálido. La PC extrapiramidal también puede asociarse a lesiones de los ganglios basales y el tálamo causadas por trastornos metabólicos de origen genético, como enfermedades mitocondriales y la aciduria glutárica. La RM y posiblemente las pruebas metabólicas son importantes en la evaluación de los niños con PC extrapiramidal para establecer un diagnóstico etiológico correcto. En los pacientes con distonía y una RM normal es importante tener un índice

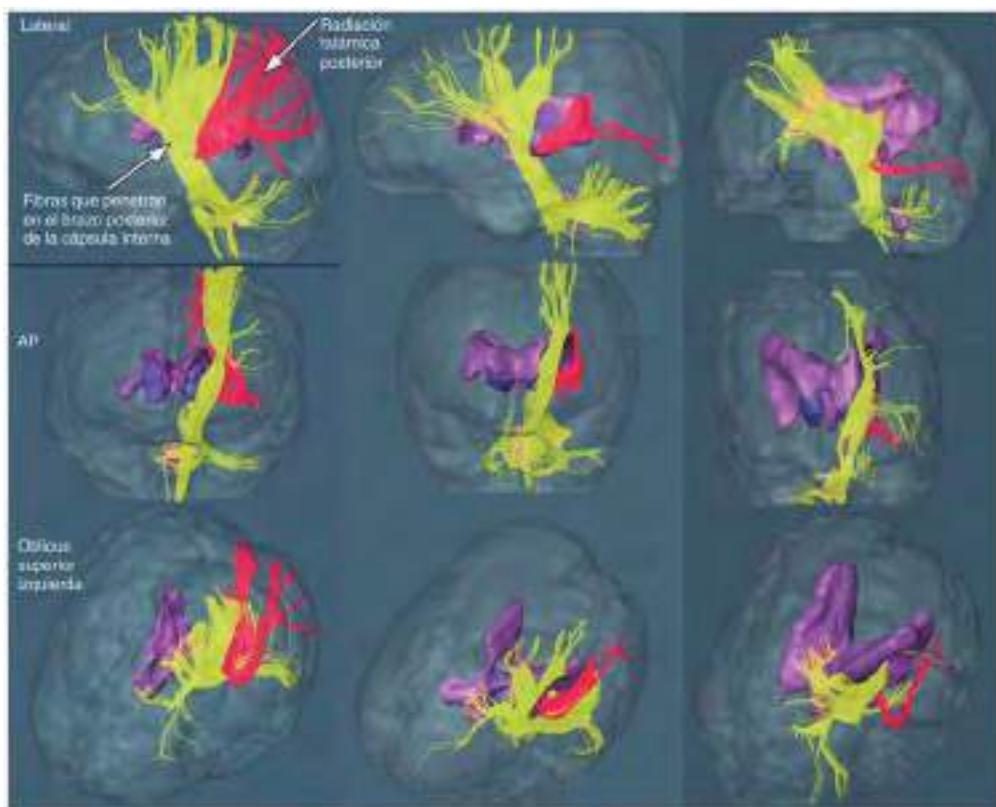


Fig. 616.1 Imagen de tensor de difusión de vías de la sustancia blanca en los cerebros de dos pacientes con diplejía espástica en el lado derecho en comparación con un niño normal en el lado izquierdo. Las fibras amarillas son vías corticoespinales proyectadas desde la corteza cerebral motora en la parte superior en dirección descendente hacia el tronco del encéfalo, mientras que las fibras rojas son fibras sensitivas talamocorticales proyectadas desde el tálamo en dirección ascendente hasta la corteza. En los niños con diplejía espástica tanto las vías corticoespinales como talamocorticales están disminuidas de tamaño, pero las vías talamocorticales ascendentes están más afectadas. (De Nagae LM, Hoon AH Jr, Stashko E, et al: Diffusion tensor imaging in children with periventricular leukomalacia: variability of injuries to white matter tracts, AJNR Am J Neuroradiol 28:1213-1222, 2007.)

de sospecha elevado de distonía sensible a dihidroxifenilalanina (DOPA) (**enfermedad de Segawa**), la cual provoca una distonía notable que puede simular una PC. Estos pacientes muestran típicamente una variación diurna de sus signos y empeoramiento de la distonía de las piernas durante el día; sin embargo, es posible que no sea notable. En estos pacientes pueden realizarse pruebas de respuesta a dosis pequeñas de L-dopa y/o del líquido cefalorraquídeo que pueden enviarse para análisis de neurotransmisores.

Las enfermedades concurrentes asociadas son habituales, como el dolor (en el 75%), discapacidad cognitiva (50%), luxación de cadera (30%), crisis comiciales (25%), trastornos conductuales (25%), trastornos del sueño (20%), discapacidad visual (19%) e hipoacusia (4%).

DIAGNÓSTICO

La anamnesis y la exploración física detalladas deben excluir un **trastorno progresivo** del SNC, como enfermedades degenerativas, trastornos metabólicos, tumores medulares o distrofias musculares. La posibilidad de anomalías de la base del cráneo o de otros trastornos que afectan a la médula espinal cervical debe considerarse en los pacientes con escasa afectación de los brazos o de los pares craneales. La RM cerebral está indicada para determinar la localización y la extensión de lesiones estructurales o malformaciones congénitas asociadas, y debe realizarse una RM de la médula espinal si existe alguna duda de patología medular. Los estudios adicionales pueden incluir pruebas de audición y función visual. La evaluación genética debe considerarse en los pacientes con malformaciones congénitas (cromosómicas) o signos de trastornos metabólicos (p. ej., aminoácidos, espectrografía por RM). Aparte de los trastornos genéticos ya mencionados que pueden manifestarse como una PC, el déficit de arginasa del ciclo de la urea es una causa infrecuente de diplejía espástica y un déficit de la sulfato oxidasa o del cofactor molibdeno puede manifestarse como una PC provocada por asfixia perinatal. Las pruebas para detectar trastornos trombofilicos congénitos pueden estar indicadas en los pacientes en los que se sospecha un ictus intrauterino o neonatal como causa de la PC. Puesto que la PC se suele asociar a un amplio espectro de trastornos

relacionados con el desarrollo, es más útil un abordaje multidisciplinario para la valoración y el tratamiento de estos niños. El diagnóstico diferencial debe incluir trastornos que simulan varios tipos de PC. Estos pueden incluir la diplejía espástica hereditaria (tabla 616.2), trastornos de los transmisores monoaminas (tabla 616.3 y fig. 616.2), y muchos errores congénitos del metabolismo tratables, incluidos trastornos de aminoácidos, creatina, oxidación de ácidos grasos, lisosomas, mitocondrias, ácidos orgánicos y cofactores de vitaminas.

TRATAMIENTO

Se han realizado ciertos progresos tanto en la prevención de la PC antes de que se produzca como en el tratamiento de los niños que presentan la enfermedad. Los resultados preliminares de ensayos controlados que evaluaron la administración intravenosa de sulfato de magnesio en madres en situación de parto prematuro con un nacimiento inminente antes de las 32 semanas de gestación mostraron una reducción significativa del riesgo de PC a los 2 años. Sin embargo, en un estudio en el que se siguió a lactantes prematuros cuyas madres recibieron sulfato de magnesio no se observaron beneficios en términos de la incidencia de PC y de anomalías de la función motora, cognitiva o conductual en la edad escolar. Además, varios ensayos clínicos a gran escala han demostrado que el enfriamiento a 33,3 °C de los lactantes con encefalopatía hipóxico-isquémica durante 3 días, comenzando en las primeras 6 horas tras el parto, reduce el riesgo de PC con tetraplejia discinética o espástica.

En los niños con diagnóstico de PC es importante la participación de un equipo de médicos que incluya pediatras especializados en neurodesarrollo, neopediátricas y especialistas en medicina física y rehabilitación, así como terapeutas ocupacionales y fisioterapeutas, logopedas, trabajadores sociales, educadores y psicólogos del neurodesarrollo para reducir las anomalías de los movimientos y del tono, así como para optimizar el desarrollo psicomotor normal. Debe enseñarse a los padres a manejar a sus hijos en las actividades de la vida diaria, como alimentarlos, transportarlos, vestirlos, bañarlos y actuar de forma que se limiten los efectos

Tabla 616.2 Hallazgos clínicos y de neuroimagen en la paraplejías espásticas hereditarias (PEH) de inicio pediátrico*

FORMA DE PEH	TIPO DE PEH	HERENCIA	GEN	INICIO INFANTIL	CARACTERÍSTICAS [†] DE LA ENFERMEDAD	HALLAZGOS EN NEUROIMAGEN (CEREBRO)
Pura	SPG3A	Aut. dom.	ATL1	+++	Ninguna	Normal
Pura	SPG4	Aut. dom.	SPAST	++	Ninguna	Leucoencefalopatía, cuerpo calloso adelgazado
Pura	SPG6	Aut. dom.	NIPA1	+	Ninguna	Normal
Pura	SPG10	Aut. dom.	KIF5A	+++	Neuropatía	Normal
Pura	SPG12	Aut. dom.	RTN2	+++	Ninguna	Normal
Pura	SPG31	Aut. dom.	REEP1	++	Ninguna	Normal
Complicada	SPG1	Ligada a X	L1CAM	++	Discapacidad intelectual, pulgar aducido	Cuerpo calloso adelgazado
Complicada	SPG2	Ligada a X	PLP1	+++	Discapacidad intelectual, epilepsia	Normal
Complicada	SPG7	Aut. rec.	SPG7	+	Atrofia óptica, neuropatía, ataxia cerebelosa	Atrofia cerebelosa
Complicada	SPG11	Aut. rec.	KIAA1840	+++	Discapacidad intelectual, neuropatía	Leucoencefalopatía, cuerpo calloso adelgazado
Complicada	SPG15	Aut. rec.	ZFYVE26	+++	Discapacidad intelectual, retinopatía, ataxia cerebelosa	Leucoencefalopatía, cuerpo calloso adelgazado
Complicada	SPG17	Aut. rec.	BSCL2	+	Neuropatía	Normal

*Inicio antes de los 18 años.

†Otros además de los síntomas clásicos de PEH, incluidos paraparesia espástica, atrofia distal de extremidades inferiores y disfunción vesical neurológica.

Aut. dom., autosómica dominante; aut. rec., autosómica recesiva; +, ocasional; ++, común; +++, característico.

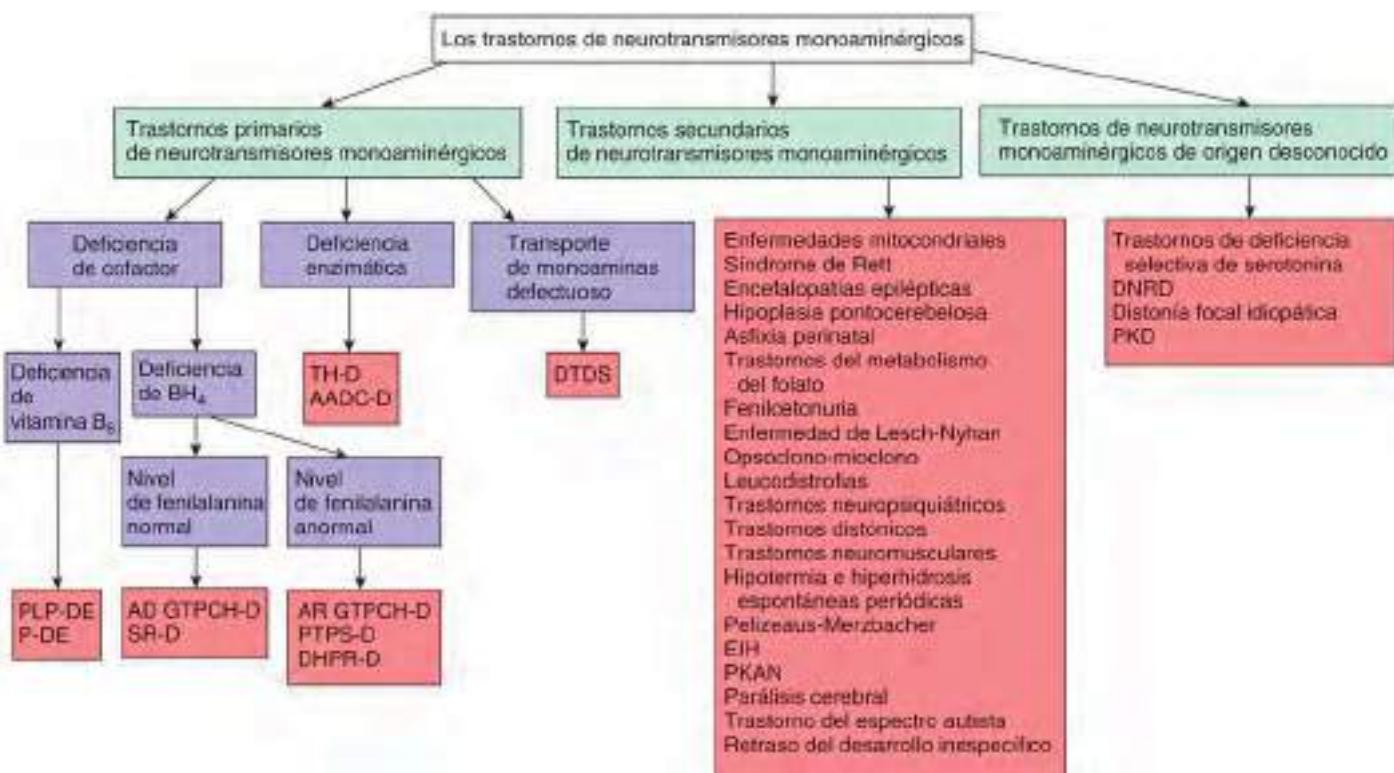
De Lee RW, Poretti A, Cohen JS, et al: A diagnostic approach for cerebral palsy in the genomic era, *Neurol Med* 16:821-844, 2014, Table 5, p 832.

Fig. 616.2 Clasificación de los trastornos de los neurotransmisores monoaminérgicos. AADC-D, deficiencia de L-aminoácido aromático descarboxilasa; AD GTPCH-D, deficiencia autosómica dominante de GTP ciclocidrolasa 1; AR GTPCH-D, deficiencia autosómica recesiva de GTP ciclocidrolasa 1; BH₄, tetra hidrobiopteterina; DHPR-D, deficiencia de dihidropteridina reductasa; DNRD, distonía que no responden a dopa; DTDS, síndrome de deficiencia del transportador de dopamina; EIH, encefalopatía hipóxica isquémica; P-DE, epilepsia dependiente de piridoxina; PKAN, neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa; PKD, discinesia paroxística cinesigénica; PLP-DE, epilepsia dependiente de piridoxal fosfato; PTPS-D, deficiencia de piruvoltetrahidopteína sintetasa; SR-D, deficiencia de sepiapterina reductasa; TH-D, deficiencia de tirosina hidroxilasa. (De Kurian MA, Gissen P, Smith M, et al: The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes, *Lancet Neurol* 10:721-731, 2011, Fig 1.)

Tabla 616.3 Características clínicas de los trastornos de los neurotransmisores monoaminérgicos

	EDAD DE PRESENTACIÓN	RETRASO MOTOR Y COGNITIVO	CARACTERÍSTICAS EXTRAPIRAMIDALES	CARACTERÍSTICAS EXTRAPIRAMIDALES HIPOCINÉTICAS	CARACTERÍSTICAS PIRAMIDALES	EPILEPSIA	CARACTERÍSTICAS AUTONÓMICAS	CARACTERÍSTICAS NEUROPSIQUIATRICAS
AD GTPCH-D	Infantil (pero puede ocurrir a cualquier edad)	Infrecuente	Sí	Sí	No	No	No	Sí
SR-D	Lactancia	La mayoría	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
AR GTPCH-D	Lactancia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
PTPS-D	De lactancia a infancia	La mayoría	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
DHPR-D	De lactancia a infancia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
PCD-D	Lactancia	No	No	No	No	No	No	No
TH-D	De lactancia a infancia temprana	La mayoría	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
AADC-D	Sobre todo lactancia (pero puede ocurrir a cualquier edad)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
PLP-DE	De lactancia a infancia temprana	La mayoría	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
DTDS	Lactancia	Sí	Sí	Sí	Sí en niños mayores	No	Sí	No

De Kurian MA, Gissen P, Smith M, et al: The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes. *Lancet Neurology* 10:721-731, 2011, Table, p 722.

del tono muscular anormal. También necesitan ser instruidos las familias y los niños en la supervisión de una serie de ejercicios diseñados para prevenir el desarrollo de contracturas, en especial del tendón de Aquiles. Los terapeutas ocupacionales y los fisioterapeutas son de suma utilidad para promover la movilidad y para facilitar la utilización de las extremidades superiores en las actividades cotidianas. Los logopédas favorecen la adquisición de medios de comunicación funcionales y trabajan en cuestiones de deglución. Estos terapeutas ayudan a los niños a alcanzar su máximo potencial y a menudo recomiendan evaluaciones adicionales y equipos adaptativos.

Los niños con diplegia espástica se tratan inicialmente con la ayuda de un equipo de adaptación consistente en ortesis, andadores, bastones o estructuras de bipedestación. Si el paciente tiene una intensa espasticidad de las extremidades inferiores, o signos de luxación de cadera, debe considerarse la realización de procedimientos quirúrgicos de partes blandas que reduzcan el espasmo muscular alrededor de la cintura pélvica, como una tenotomía de los aductores o una transposición y liberación del psoas. La rizotomía, en la cual se seccionan las raíces de los nervios raquídeos, consigue una mejoría considerable en pacientes seleccionados con diplegia espástica grave y poca o nula afectación de los ganglios basales (fig. 616.3). La retracción del tendón del talón en un niño con hemiplegia espástica puede tratarse quirúrgicamente mediante tenotomía del tendón de Aquiles o a veces con infiltraciones seriadas de toxina botulínica. Los niños con tetraplejia necesitarán sillas de ruedas con motor, dispositivos de alimentación especiales, máquinas de escribir modificadas y sistemas de sedestación especialmente diseñados. La función de las extremidades afectadas en los niños con PC **hemipléjica** puede mejorarse en ocasiones mediante una terapia en la cual se limita el movimiento de las zonas mediante yesos, mientras las extremidades afectadas realizan ejercicios que induzcan una mejoría funcional de la mano y del brazo. Esta terapia de restricción-inducción de movimientos es efectiva en pacientes de todas las edades.

Se han utilizado varios fármacos, como benzodiazepinas y el baclofeno. Estas medicaciones consiguen efectos beneficiosos en algunos pacientes, pero también pueden tener efectos adversos, como sedación por las benzodiazepinas o disminución del umbral epileptógeno por el baclofeno. Pueden usarse varios fármacos para tratar la espasticidad, como diazepam por vía oral (0,01-0,3 mg/kg/día, cada 6 o 12 horas), baclofeno (0,2-2 mg/kg/día, cada 8 o 12 horas) o dantroleno (0,5-10 mg/kg/día, cada 12 horas). Se pueden usar dosis pequeñas de levodopa (0,5-2 mg/kg/día) para tratar la distonía o la distonía sensible a dopamina. El trihexifenidilo (0,25 mg/día, cada 8 o 12 horas, ajustando la dosis al alza) a veces es útil para tratar la distonía y puede aumentar la utilización de las extremidades superiores y las vocalizaciones. La reserpina (0,01-0,02 mg/kg/día, cada 12 horas hasta un máximo de 0,25 mg/día) o la tetrabenazina (12,5-25 mg, cada 8 o 12 horas) pueden ser útiles para los trastornos del movimiento hiperkinéticos, como la atetosis o la corea.

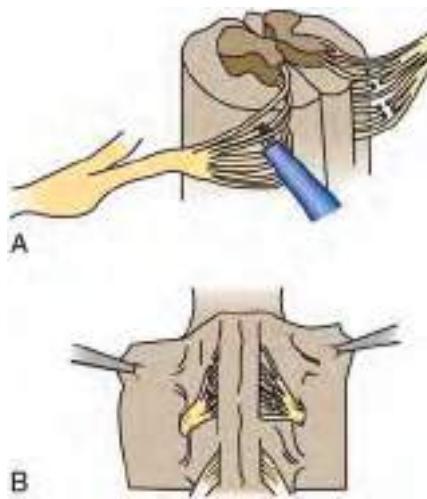


Fig. 616.3 Representación esquemática de la técnica de rizotomía selectiva dorsal. **A**, Despues de la laminectomía se abre la dura y quedan expuestas las raíces dorsales vertebrales. Estas raíces son estimuladas para detectar la actividad anómala. **B**, Una parte de las raíces es seccionada. (De Koman LA, Smith BP, Shilt JS: Cerebral palsy, Lancet 363:1619-1631, 2004. Reproducida con autorización de Wake Forest University Orthopaedic Press.)

El **baclofeno intratecal**, mediante bombas implantadas, se ha utilizado con éxito en niños seleccionados con espasticidad grave y puede ser de utilidad porque suministra el fármaco directamente alrededor de la médula, donde disminuye la neurotransmisión de las fibras nerviosas aferentes. El aporte directo del fármaco a la médula espinal vence el problema de los efectos adversos del SNC provocados por la administración de dosis altas por vía oral necesarias para atravesar la barrera hematoencefálica. Este tratamiento experimental requiere un abordaje en equipo y un seguimiento constante de las posibles complicaciones del mecanismo de la bomba de infusión y de las infecciones.

La **toxina botulínica** inyectada en grupos musculares específicos para el tratamiento de la espasticidad consigue resultados muy positivos en muchos pacientes. La inyección de toxina botulínica en las glándulas salivales también puede reducir la intensidad del babeo, que se observa en el 10-30% de los pacientes con PC, que tradicionalmente ha sido tratado con anticolinérgicos. Los pacientes con rigidez, distonía y tetraparesis espástica responden en ocasiones a la levodopa y los niños con distonía pueden beneficiarse de la administración de carbamazepina o trihexifenidilo. La **estimulación cerebral profunda** se ha utilizado en pacientes refractarios seleccionados. El oxígeno hiperbárico no ha mostrado que mejore el estado de los niños con PC.

Las habilidades de comunicación pueden reforzarse mediante el uso de símbolos de Bliss, máquinas de escribir activadas por la voz, dispositivos para la generación del habla vía electrónica y ordenadores especialmente adaptados, como los ordenadores de inteligencia artificial para aumentar la función motora y del lenguaje. Los problemas importantes de conducta pueden interferir de forma significativa en el desarrollo de un niño con PC; su identificación y tratamiento precoces son importantes, y puede ser necesaria la ayuda de un psicólogo o un psiquiatra. Los trastornos del aprendizaje y por déficit de atención, y el retraso mental son valorados y tratados por un psicólogo y un educador. El estrabismo, el nistagmo y la atrofia óptica son frecuentes en los niños con PC; por ello, debe incluirse un oftalmólogo en la valoración inicial y en el tratamiento evolutivo. Las alteraciones del tracto urinario inferior deben recibir valoración y tratamiento inmediatos.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

616.2 Encefalomioterapias mitocondriales

Michael V. Johnston

Véanse los capítulos 105.4 y 629.4.

Las encefalomioterapias mitocondriales constituyen un grupo heterogéneo de síndromes clínicos causados por lesiones genéticas que deterioran la producción de energía a través de la fosforilación oxidativa y la función mitocondrial. Los signos y síntomas de estos trastornos reflejan la vulnerabilidad del sistema nervioso, los músculos y otros órganos al déficit de energía. Los rasgos más notables de los trastornos mitocondriales son signos de disfunción cerebral y muscular (convulsiones, debilidad, ptosis, oftalmoplejía externa, regresión psicomotriz, hipoaacusia, trastornos del movimiento y ataxia) junto con acidosis láctica. La miocardiopatía y la diabetes pueden ser consecuencia de trastornos mitocondriales.

Los niños con trastornos mitocondriales a menudo presentan signos multifocales intermitentes o con remisiones y recidivas, con frecuencia asociados a enfermedades simultáneas. Muchos de estos trastornos se describieron como síndromes clínicos antes de que se comprendiese su genética. Los niños con encefalomioterapia mitocondrial, acidosis láctica y episodios seudoictales (MELAS) manifiestan retraso del desarrollo, debilidad y cefaleas, así como signos focales que sugieren ictus. Las modalidades de imagen cerebral indican que la lesión no encaja dentro de los territorios vasculares habituales. Los niños con epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF) manifiestan mioclonías y convulsiones mioclónicas, así como debilidad muscular intermitente. Las fibras rojas rasgadas que dan nombre a este trastorno son grupos de mitocondrias anormales que se observan en el interior de las fibras musculares en cortes de biopsias musculares teñidas con tinción tricrómica de Gomori. El síndrome NARP (neuropatía, ataxia y retinitis pigmentaria), el síndrome de Kearns-Sayre (SKS; ptosis, oftalmoplejía, bloqueo cardíaco), la enfermedad de Leigh (encefalopatía necrosante subaguda) y la neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL) también se definen como subgrupos clínicos relativamente homogéneos, aunque pueden variar la edad de presentación/diagnóstico (tabla 616.4). Es importante tener en cuenta que los trastornos mitocondriales pueden ser difíciles de

Tabla 616.4 Manifestaciones clínicas de las encefalomioPATÍAS mitocondriales

TEJIDO	SÍNTOMAS/SIGLOS	MELAS	MERRF	NARP	SKS	LEIGH	NOHL
SNC	Regresión	+	+		+	+	
	Crisis comiciales	+	+		+		
	Ataxia	+	+	+	+		
	Ceguera cortical	+					
	Sordera	+		+			
	Migraña	+					
	Hemiparesia	+					
	Mioclonía	+	+				
	Trastorno del movimiento	+					+
Nervioso	Neuropatía periférica	+	+	+	+		
Muscular	Oftalmoplejía				+		
	Debilidad	+	+	+	+	+	
	FRR en la biopsia muscular	+	+		+		
Ocular	Retinopatía pigmentaria			+	+		
	Atrofia óptica				+	+	
	Cataratas						+
Cardiaco	Bloqueo de conducción				+		
	Miocardiopatía				+		+
Sangre	Anemia	+			+		
	Acidosis láctica		+			+	
Endocrino	Diabetes mellitus				+		
	Talla baja	+	+		+		
Renal	Síndrome de Fanconi	+	+		+		

FRR, fibras rojas rasgadas; MELAS, miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios seudoictales; MERRF, epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; NARP, neuropatía, ataxia y retinitis pigmentaria; NOHL, neuropatía óptica hereditaria de Leber; SKS, síndrome de Kearns-Sayre.

diagnosticar. A menudo se presentan con combinaciones novedosas de signos y síntomas secundarios a tasas de mutación elevadas para el ADN mitocondrial (ADNmt) y la gravedad de la enfermedad varía de una persona a otra. Las mutaciones de genes nucleares (sobre unos 400 genes posibles) son más frecuentes en los trastornos infantiles, aunque también se observan alteraciones del genoma mitocondrial.

Las enfermedades mitocondriales pueden estar causadas por mutaciones del ADN nuclear (ADNn) o mitocondrial (ADNmt) (v. caps. 97, 104 y 105). En la cadena respiratoria, la fosforilación oxidativa está mediada por cuatro complejos enzimáticos intramitocondriales (complejos I-IV) y dos transportadores de electrones móviles (coenzima Q y citocromo c) que crean un gradiente protónico electroquímico que utiliza el complejo V (trifosfato de adenosina [ATP] sintasa) para crear el ATP necesario para la función normal de la célula. El mantenimiento de la fosforilación oxidativa requiere la regulación coordinada de los genes del ADNn y el ADNmt. El ADNmt del ser humano es una pequeña molécula (16,6 kb), circular, de doble cadena que ha sido secuenciada en su totalidad y que codifica 37 genes, incluidas 13 proteínas estructurales, que son subunidades de los complejos de la cadena respiratoria, así como dos ARN ribosómicos y 22 ARN de transferencia (ARNt) necesarios para la translación. El ADNn es responsable de la síntesis de alrededor de 70 subunidades, que pasan a la mitocondria mediante proteínas chaperonas, que aseguran su paso a través de la membrana mitocondrial interna y coordinan su correcto procesamiento y ensamblaje. Las enfermedades de la fosforilación oxidativa mitocondrial pueden dividirse en tres grupos: 1) defectos del ADNmt, 2) defectos del ADNn y 3) defectos de la comunicación entre el genoma nuclear y el mitocondrial. El ADNmt es diferente del ADNn por las siguientes cinco razones: 1) su código genético difiere del ADNn, 2) su información está muy comprimida porque no contiene intrones, 3) está sujeto a mutaciones espontáneas con una frecuencia superior que el ADNn, 4) tiene mecanismos de reparación menos eficaces y 5) se hereda por vía materna.

La herencia de las mutaciones del ADNmt es no mendeliana y puede ser compleja. En la fecundación, el ADNmt está presente en cientos o miles de copias por célula y se transmite por herencia materna a partir del ovocito a toda la descendencia, pero solo las hijas lo transmiten a la suya. A través del proceso denominado heteroplasmia o efecto umbral el ADNmt que contiene mutaciones puede distribuirse desigualmente

entre las células de tejidos específicos. Algunas células reciben genomas con escasas mutaciones o sin mutación (**homoplasmia normal o de tipo natural**), otras reciben una población mixta de ADNmt **mutado** y de **tipo natural (heteroplasmia)**, mientras que otras reciben sobre todo o de forma exclusiva genomas con **mutaciones (homoplasmia mutante)**. Las implicaciones importantes de la herencia materna y la heteroplasmia son las siguientes: 1) la herencia del trastorno es materna, pero ambos sexos resultan igualmente afectados; 2) la expresión fenotípica de la mutación de un ADNmt depende de las proporciones relativas de genomas con mutaciones y de tipo natural, con un número crítico mínimo de genomas con mutaciones necesario para la expresión de la enfermedad (**efecto umbral**); 3) en la división celular, la proporción puede desplazarse a las células hijas (segregación mitótica), lo que conduce al correspondiente cambio fenotípico, y 4) la afectación de generaciones posteriores es mayor que en los trastornos autosómicos dominantes. El número crítico de ADNmt mutado requerido para el efecto umbral depende de la sensibilidad del tejido a la alteración del metabolismo oxidativo, así como de la vulnerabilidad de ese tejido con el paso del tiempo, que puede aumentar con la edad. A diferencia de los trastornos con herencia materna debidos a mutaciones en el ADNmt, las enfermedades secundarias a defectos en el ADNn siguen una herencia mendeliana. Los trastornos mitocondriales causados por defectos del ADNn incluyen defectos del transporte del sustrato (deficiencia del transportador de carnitina plasmático, de carnitina palmitoiltransferasas I y II, y de la translocasa de acil carnitina), defectos de la oxidación del sustrato (deficiencia del complejo píruvato deshidrogenasa, de píruvato carboxilasa y de la oxidación intramitocondrial de los ácidos grasos), defectos del ciclo de Krebs (deficiencia de α -cetoglutarato deshidrogenasa, de fumarasa, de aconitasa) y defectos de la cadena respiratoria (complejos I-V), incluidos los defectos del acoplamiento fosforilación/oxidación (síndrome de Luft) y los defectos del transporte mitocondrial de las proteínas.

Los trastornos causados por defectos del ADNmt pueden dividirse en aquellos debidos a mutaciones puntuales de herencia materna (neuropatía óptica hereditaria de Leber y síndromes MELAS, MERRF y NARP/Leigh mt) y aquellos debidos a delecciones o duplicaciones del ADNmt que reflejan una comunicación alterada entre el núcleo y la mitocondria (SKS; síndrome de Pearson, una encefalopatía grave infrecuente con anemia y disfunción pancreática, y la oftalmoplejía externa progresiva).

Estos trastornos pueden heredarse por mecanismos esporádicos, autosómicos dominantes o recesivos, y con mutaciones en varios genes, como la subunidad γ catalítica de la polimerasa del ADNmt (POLG). También se han identificado **mutaciones de la POLG** en pacientes con síndrome de Alpers-Huttenlocher, que provoca un trastorno epileptico refractario e insuficiencia hepática, así como una oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante y recesiva, trastornos del espectro de miocerebrohepatopatía infantil, síndrome de epilepsia mioclónica-miopatía-ataxia sensitiva, así como trastornos del espectro de neuropatía atáxica relacionada con *POLG*. Otros genes que regulan el aporte de nucleótidos para la síntesis del ADNmt se asocian a encefalopatía grave y hepatopatía, y se están identificando trastornos nuevos secundarios a interacciones entre la mitocondria y su medio en la célula.

MIOPATÍA MITOCONDRIAL, ENCEFALOPATÍA, ACIDOSIS LÁCTICA Y EPISODIOS SEUDOICTALES

Los niños con MELAS pueden ser normales durante los primeros años de vida, pero gradualmente manifiestan retraso del desarrollo motor y cognitivo, y talla baja. El síndrome clínico se caracteriza por: 1) episodios seudoictales recurrentes de hemiparesia u otros signos neurológicos focales, con lesiones, sobre todo, en los lóbulos temporal posterior, parietal y occipital basado en evidencia de anomalías cerebrales focales en la TC o la RM craneales); 2) acidosis láctica o fibras rojas rasgadas (FRR) o ambas, y 3) al menos dos de los siguientes: crisis focales o generalizadas, demencia, cefaleas migrañosas recurrentes y vómitos. En un estudio, el inicio de la enfermedad antes de los 15 años se observó en el 62% de los pacientes y la manifestación más frecuente era hemianopsia o ceguera cortical. Las proteínas en el líquido cefalorraquídeo suelen estar elevadas. La mutación 3243 en el ADNmt es la mutación más frecuente como causa de MELAS y también puede asociarse a diferentes combinaciones de intolerancia al ejercicio, miopatía, oftalmoplejía, retinopatía pigmentaria, miocardiopatía hipertrófica o dilatada, defectos de la conducción cardiaca, sordera, endocrinopatía (diabetes mellitus) y disfunción tubular renal proximal. Se han descrito otras mutaciones y en dos pacientes se han descrito lesiones rolándicas bilaterales y epilepsia parcial continua asociada a mutaciones en el ADNmt en 10158T > C y 10191T > C. El MELAS es un trastorno progresivo que se ha descrito en varios hermanos. Sin embargo, la mayoría de los familiares por la rama materna de pacientes con MELAS tienen una afectación leve o nula. La evolución del MELAS se caracteriza por episodios de isquemia cerebral que conducen a demencia (v. cap. 629.4).

La hipoperfusión regional puede detectarse mediante estudios de TC por emisión de fotón único y de espectrografía por RM. Pueden detectarse áreas focales de acidosis láctica en el cerebro. El estudio neuropatológico puede mostrar atrofia cortical con lesiones compatibles con infartos en estructuras corticales y subcorticales, calcificaciones en los ganglios basales y dilatación ventricular. Las muestras de biopsia muscular suelen evidenciar fibras rojas rasgadas (FRR). En las células musculares lisas de los vasos intramusculares y de las arteriolas cerebrales, y en las células epiteliales de los vasos sanguíneos del plexo coroideo se han observado acúmulos y anomalías mitocondriales, lo que produce una angiopatía mitocondrial. En el estudio bioquímico del músculo se ha detectado un déficit de complejo I en muchos casos; sin embargo, también se han demostrado múltiples defectos de los complejos I, III y IV. Las pruebas musculares dirigidas para mutaciones concretas o los análisis de la secuencia y de barrido de mutaciones suelen usarse para establecer el diagnóstico de MELAS cuando la evaluación clínica sugiere el diagnóstico. Puesto que el número de genomas mutantes es menor en la sangre que en el músculo, se prefiere este último para realizar el examen. La herencia es materna y existe una mutación puntual muy específica, aunque no exclusiva, en el nucleótido 3243 del gen del ARNt^{Leu(UUR)} del ADNmt en alrededor del 80% de los pacientes. El 7,5% adicional presenta una mutación puntual en el nucleótido 3271 del gen del ARNt^{Leu(UUR)}. Se ha identificado una tercera mutación en el nucleótido 3252 del gen del ARNt^{Leu(UUR)}. El pronóstico de los pacientes con el síndrome completo es malo. Los ensayos terapéuticos con resultados aparentemente buenos han constado de corticoides, coenzima Q10, nicotinamida, carnitina, creatina, riboflavina y l-arginina, y varias combinaciones de estas moléculas; en estudios preclínicos se ha mencionado cierto éxito con resveratrol y también con un nuevo agente, EPI-743, un compuesto análogo de coenzima Q10.

EPILEPSIA MIOCLÓNICA Y FIBRAS ROJAS RASGADAS

Este síndrome se caracteriza por epilepsia mioclónica progresiva, miopatía mitocondrial y ataxia cerebelosa con disartria y nistagmo. Puede iniciarse

en la infancia o en la vida adulta y la evolución puede ser lenta o rápidamente progresiva. Otras manifestaciones pueden ser demencia, hipacusia neurosensorial, atrofia óptica, neuropatía periférica y espasticidad. Dado que algunos pacientes tienen anomalías de la sensibilidad profunda y pies cavos, la enfermedad puede confundirse con la ataxia de Friedreich. Al igual que en el síndrome MELAS, un número significativo de pacientes presenta antecedentes familiares positivos y talla baja. Esta enfermedad es de herencia materna.

Los hallazgos anatómopatológicos incluyen una elevación de la concentración sérica de lactato, FRR en la biopsia muscular y pérdida neuronal marcada con gliosis que afecta, sobre todo, al núcleo dentado y al complejo olivar inferior, con cierta privación de células de Purkinje y de neuronas en el núcleo rojo. Se observa palidez de las columnas posteriores de la médula espinal y degeneración de los núcleos grácil y cuneiforme. El estudio bioquímico del músculo ha demostrado deficiencias variables del complejo III, de los complejos II y IV, de los complejos I y V, o solo del complejo IV. Más del 80% de los casos se debe a una mutación puntual G a heteroplásica en el nucleótido 8344 del gen del ARNt^{lys} del ADNmt. En otros pacientes se ha encontrado una mutación T a C en el nucleótido 8356 del gen del ARNt^{lys}. El análisis de mutaciones dirigido o el análisis de mutaciones tras la secuenciación del genoma mitocondrial se ha empleado para diagnosticar el MERRF.

No existe tratamiento específico, aunque la administración de coenzima Q10 demostró ciertos efectos beneficiosos en una madre y una hija con la mutación MERRF. El anticonvulsivo levetiracetam se utiliza para disminuir la mioclonía y las crisis mioclonicas en este cuadro.

SÍNDROME DE NEUROPATÍA, ATAXIA Y RETINITIS PIGMENTARIA (NARP)

Este trastorno de herencia materna puede manifestarse como un síndrome de Leigh o con debilidad neurógena y síndrome NARP, así como crisis epilépticas. Se debe a una mutación puntual en el nucleótido 8993 de la subunidad 6 de la ATPasa. La gravedad con la que se manifiesta el trastorno parece tener correlación con el porcentaje de ADNmt mutado en los leucocitos. Se observan dos patrones clínicos en pacientes con síndrome NARP: 1) neuropatía, ataxia, retinitis pigmentaria, demencia y ataxia, y 2) encefalopatía grave en lactantes similar al síndrome de Leigh con lesiones en los ganglios basales en la RM.

NEUROPATÍA ÓPTICA HEREDITARIA DE LEBER (NOHL)

La NOHL se caracteriza por un comienzo entre los 18 y los 30 años, con pérdida visual aguda o subaguda causada por atrofia óptica bilateral grave, aunque se ha comunicado el inicio de NOHL en niños hasta de 5 años. Tres mutaciones del ADNmt provocan la mayoría de los casos de NOHL y, al menos, el 85% de los pacientes son varones jóvenes. Esto sugiere que un factor ligado al X puede modular la expresión de la mutación puntual del ADNmt. Las manifestaciones oftalmológicas típicas son microangiopatía telangiectásica circumpapilar y seudoedema de la papila óptica. Otros síntomas pueden ser ataxia cerebelosa, hiperreflexia, signo de Babinski, síntomas psiquiátricos, neuropatía periférica o anomalías de la conducción cardíaca (síndrome de preexcitación). En algunos casos se han observado lesiones diseminadas en la sustancia blanca similares a las que se observan en la esclerosis múltiple. En la NOHL no se suele encontrar acidosis láctica ni FRR. Se han descrito más de 11 mutaciones puntuales del ADNmt, incluida una transición G a generalmente homoplásica en el nucleótido 11778 del gen de la subunidad ND4 del complejo I. Esta última mutación conduce a una sustitución del residuo altamente protegido de arginina por histidina en el aminoácido n.º 340 y supone alrededor del 50-70% de los casos en Europa y más del 90% de los casos en Japón. Algunas familias de NOHL con otras mutaciones puntuales se asocian a trastornos neurológicos complejos y pueden tener características comunes con el síndrome MELAS y con la necrosis estriatal bilateral del lactante. En una familia se ha mencionado un comienzo pediátrico de distonía generalizada con necrosis estriatal bilateral con una mutación homoplásica G14459A en el gen *ND6* del ADNmt, que también se asocia a NOHL y a NOHL con distonía. La idebenona y EPI-743 han sido estudiados para el tratamiento de este trastorno.

SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE (SKS)

El SKS es un trastorno multiorgánico característico que consta de oftalmoplejía externa, bloqueo cardíaco y retinitis pigmentaria con inicio antes de los 20 años debido a delecciones puntuales en el ADNmt. También puede deber haber, al menos, una de las siguientes anomalías: bloqueo cardíaco, síndrome cerebeloso o proteínas en el líquido cefalorraquídeo >100 mg/dl.

Otras manifestaciones inespecíficas, pero frecuentes, son demencia, hipocausia neurosensorial y anomalías endocrinas múltiples, como talla baja, diabetes mellitus e hipoparatiroidismo. El pronóstico es reservado, a pesar de la colocación de un marcapasos, y el deterioro progresivo conduce a la muerte en la 3.^a o la 4.^a década de la vida. Otras formas de presentación menos habituales pueden incluir acidosis tubular renal y síndrome de Lowe. También existen unos pocos casos de superposición en niños con SKS y episodios pseudoictálicos. La biopsia muscular muestra FRR y un número variable de fibras citocromo c oxidasa (COX)-negativas. La mayor parte de los pacientes tiene delecciones y algunos duplicaciones del ADNmt. Estas pueden corresponder a nuevas mutaciones que justifican la naturaleza generalmente esporádica del SKS. En algunas familias se ha demostrado una transmisión autosómica dominante. En los pacientes deben estudiarse detalladamente las posibles anomalías endocrinas, que pueden tratarse. Anecdóticamente, se ha mencionado que la administración de coenzima Q10 puede tener un efecto beneficioso; se ha descrito un efecto positivo con la administración de ácido fólico en casos con valores bajos de folato. También se ha publicado un trabajo sobre los efectos positivos de los implantes cocleares en la sordera.

La oftalmoplejía externa progresiva con fibras rojas rasgadas esporádica es un trastorno clínicamente benigno caracterizado por el comienzo de oftalmoplejía, ptosis y debilidad muscular proximal de extremidades en adolescentes o adultos jóvenes. Tiene una progresión lenta y es compatible con una vida relativamente normal. Las muestras de biopsia muscular demuestran FRR y fibras COX-negativas. Alrededor del 50% de los pacientes con oftalmoplejía externa progresiva tienen delecciones del ADNmt y no existen antecedentes familiares.

MIOPATÍA REVERSIBLE DEL LACTANTE POR DÉFICIT DE CITOCLORO C OXIDASA

Las mutaciones del ADNmt también provocan una forma reversible de debilidad neuromuscular grave e hipotonía en lactantes que se debe a una mutación homoplásica 14674T > C ARNt-mt^{Glu} heredada por vía materna, que se asocia con una deficiencia de la COX. Los niños afectados desarrollaban síntomas en las primeras semanas de vida con hipotonía, debilidad muscular intensa y una elevación muy marcada de los valores de lactato sérico, y a menudo precisaban de ventilación mecánica. Sin embargo, la habilidad para alimentarse y el desarrollo motor no estaban afectados. Las biopsias musculares obtenidas de estos niños en el periodo neonatal mostraban fibras rojas rasgadas y una actividad deficiente de COX, pero estos hallazgos desaparecían en el transcurso de 5-20 meses, cuando los lactantes se recuperaban espontáneamente. Resultaba difícil distinguir a estos lactantes de aquellos con trastornos mitocondriales letales sin esperar a que mejorasen. No se ha establecido el mecanismo para dicha recuperación, pero puede reflejar

un cambio durante el desarrollo en el ARN mitocondrial en el periodo de lactancia. Estos trastornos reversibles se han observado solamente en el déficit de COX asociado a la mutación 14674T > C ARNt-mt^{Glu}, por lo que se ha sugerido la necesidad de verificar esta mutación en los lactantes con este tipo de debilidad grave en el periodo neonatal para facilitar el pronóstico.

ENFERMEDAD DE LEIGH (ENCEFALOMIOPATÍA NECROSANTE SUBAGUDA)

La enfermedad de Leigh es un trastorno degenerativo progresivo que comienza en la lactancia con problemas para la alimentación y la deglución, vómitos y retraso del crecimiento asociado con acidosis láctica y presencia de lesiones en el tronco del encéfalo y/o los ganglios basales en la RM (tabla 616.5). Hay varias causas determinadas genéticamente de la enfermedad de Leigh debidas a mutaciones del ADNn en genes que codifican componentes de la cadena respiratoria: déficit del complejo piruvato deshidrogenasa, déficit del complejo I o II, déficit del complejo IV (COX), déficit del complejo V (ATPasa) y déficit de coenzima Q10. Estos defectos pueden aparecer de forma esporádica o ser hereditarios, con un patrón de herencia autosómico recesivo, como en el déficit de COX; transmisión ligada al cromosoma X, como en el déficit de piruvato deshidrogenasa E₁α, o herencia materna, como la deficiencia del complejo V (mutación del nucleótido 8993 de la subunidad 6 de la ATPasa). Cerca del 30% de los casos se debe a mutaciones en el ADNmt. Puede haber retraso del desarrollo motor y del lenguaje, así como crisis generalizadas, debilidad muscular, hipotonía, ataxia, temblor, signos piramidales y nistagmo. Son características las alteraciones del patrón respiratorio, como respiraciones intermitentes con suspiros o gritos asociados que sugieren una disfunción del tronco del encéfalo. Algunos pacientes tienen oftalmoplejía externa, ptosis, retinitis pigmentaria, atrofia óptica y disminución de la agudeza visual. Los resultados anómalos en la TC o la RM consisten en áreas simétricas bilaterales de baja atenuación en los ganglios basales y el tronco del encéfalo y elevación del ácido láctico en la espectrografía por RM (fig. 616.3). Los cambios anatomiopatológicos consisten en áreas simétricas focales de necrosis en el tálamo, los ganglios basales, la sustancia gris tegmentaria, las regiones periventricular y periacueductal del tronco del encéfalo y los cordones posteriores de la médula espinal. En el microscopio, estas lesiones espongiformes muestran cavitación quística con pérdida neuronal, desmielinización y proliferación vascular. Es característica la elevación del lactato sérico y en el LCR, y pueden aparecer miocardiopatía hipertrófica, insuficiencia hepática y disfunción tubular renal. El pronóstico global es malo, pero algunos pacientes presentan períodos prolongados de remisión. No hay tratamiento definitivo para el trastorno subyacente, pero suelen administrarse varias vitaminas, como

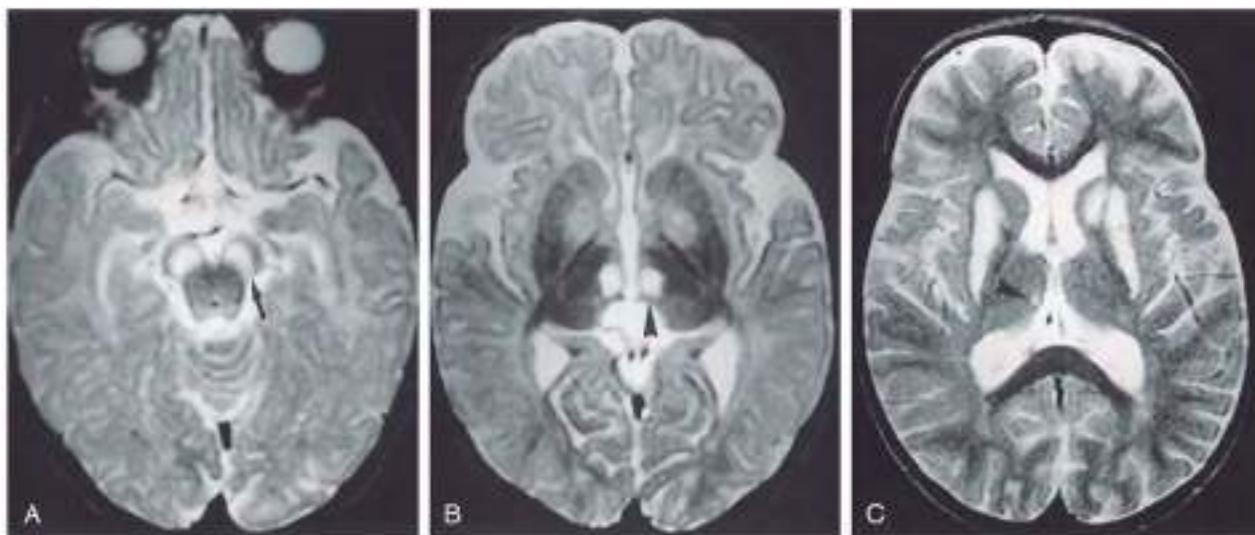


Fig. 616.4 Síndrome de Leigh. RM axiales potenciadas en T2 (TR/TE/NEX = 3.000/120/1 ms) de una niña de 8 meses con síndrome de Leigh debido a una mutación del gen SURF1 muestran lesiones hiperintensas en la sustancia negra y en los núcleos talámicos mediales (**A, B**). Las imágenes de seguimiento (TR/TE/NEX = 2.028/120/2 ms) a la edad de 26 meses (**C**) muestran hiperintensidad en el putamen de forma bilateral y en el núcleo caudado izquierdo. (De Farina L, Chiapparini L, Uziel G, et al: MR findings in Leigh syndrome with COX deficiency and SURF-1 mutations, AJNR Am J Neuroradiol 23:1095-1100, 2002, Fig 2.)

Tabla 616.5 Características clínicas del síndrome de Leigh o de tipo Leigh congénito

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS	MANIFESTACIONES NO NEUROLÓGICAS
Tronco del encéfalo	Rasgos dismórficos
Bradipnea, hipopnea, episodios de apnea	Labio leporino
Bradicardia	Falanges distales cortas
Tetraparesia	Pliegue palmar único
Hipotonía (lactante flácido)	Vértebras rostrales
Retraso del crecimiento, succión inadecuada	Cara redonda
Dificultades para la deglución, disfagia, mala alimentación, succión inadecuada	Prominencia frontal
Vómitos	Raíz nasal plana
Espasticidad, hiperreflexia tendinosa	Microcefalia
Disfasia, disartria	Labios finos
Estrabismo	Menton pequeño
Ausencia de parpadeo por estímulo óptico o acústico	Philtrum largo y poco marcado
Otras manifestaciones cerebrales	Hipospadias
Episodios de seudoictus	Otras
Retraso de los hitos del desarrollo	Hernia inguinal
Parálisis de la mirada vertical	Rigidez del cuello
Contracciones mioclónicas de las extremidades o los párpados	Distrofia retiniana, retinopatía
Hipotermia	Sordera, hipoacusia
Somnolencia, mareo	Miocardiopatía hipertrófica o dilatada
Retraso psicomotor (mental)	Pancreatitis
Ataxia, temblor	Diarrea
Crisis comiciales, convulsiones	Excreción urinaria de metabolitos intermedios del ciclo de Krebs
Retraso del crecimiento	Crecimiento intrauterino retardado
Distonía	Hipertricosis
Torpeza, bradipsiquia	Atrofia villositaria
Nistagmo, descoordinación de los movimientos oculares, sacadas lentas	Síndrome nefrótico
Atrofia óptica	Nefropatía
Ceguera	Hiperhidrosis
Discinesia facial	Escoliosis
Apraxia ocular	
Babeo	
Dificultad para fijar la mirada	
Manifestaciones del sistema nervioso periférico	
Parálisis de nervios craneales	
Emaciación generalizada	
Ptosis bilateral	
Oftalmoplejía externa progresiva crónica, estrabismo	
Hiporreflexia tendinosa	
Polineuropatía	
Debilidad muscular	
Miopatía	

De Finsterer J: Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults, *Pediatr Neurol* 39:223-235, 2008, Table 1.

Tabla 616.6 Manifestaciones del síndrome de depleción de ADN mitocondrial

GEN MUTADO	SÍNDROME	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DEPLECIÓN DE ADNmt	DELECCIONES MÚLTIPLES
POLG1	HC, SAH	Cerebro, hígado	x	x
DGUOK	HC	Cerebro, hígado	x	x
TK2	M	Músculo	x	x
MPV17	HC	Cerebro, hígado	x	x
TYMP	MNGIE	Nervio, músculo, GI, cerebro	x	x
SUCLA2	EM	Cerebro, músculo	x	
SUCLG1	EM	Cerebro, músculo	x	
RRM2B	M	Músculo	x	x
PEO1/twinkle	HC, AECII, MIRAS	Cerebro, hígado	x	x

AECII, ataxia espinocerebelosa de inicio infantil; EM, forma encefalomiotípica; GI, gastrointestinal; HC, forma hepatocerebral; M, forma miopática; MIRAS, síndrome de ataxia mitocondrial recesivo; MNGIE, encefalopatía mitocondrial neurogastrointestinal; SAH, síndrome de Alpers-Huttenlocher.

De Finsterer J, Ahting U: Mitochondrial depletion syndromes in children and adults, *Can J Neurol Sci* 40:635-644, 2013, Table 2.

riboflavina, tiamina y coenzima Q10, para intentar mejorar la función mitocondrial. También se han administrado biotina, creatina, succinato, idebenona y EPI-743, así como dietas ricas en grasas. Deberían evitarse el ácido valproico y el fenobarbital debido a su efecto inhibidor sobre la cadena respiratoria mitocondrial.

SÍNDROME DE DEPLECIÓN DE ADN MITOCONDRIAL

El síndrome de depleción de ADN mitocondrial es un grupo de trastornos autosómicos recesivos que producen una disminución significativa de ADN mitocondrial en el músculo, el hígado y el cerebro (tabla 616.6). La entidad

habitualmente es letal en la lactancia, aunque algunos niños han sobrevivido hasta los años de la adolescencia.

SÍNDROME DE REYE

Esta encefalopatía, poco frecuente en el momento actual, se caracteriza anatomicamente por degeneración grasa de las vísceras (esteatosísis microvesicular) y anomalías mitocondriales, así como por alteraciones bioquímicas compatibles con un trastorno del metabolismo mitocondrial (v. cap. 388).

Un **síndrome de tipo Reye recurrente** se observa en niños con defectos genéticos de la oxidación de los ácidos grasos, como en los déficits del transportador plasmático de carnitina, de carnitina palmitoiltransferasas I y II, de acil carnitina translocasa, de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media y larga, de acil-coenzima A deshidrogenasa múltiple y de L-3 hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga o proteína trifuncional. Estos trastornos se manifiestan por una encefalopatía hipoglucémica e hipocetósica recurrente, y se heredan con carácter autosómico recesivo. Otros errores innatos del metabolismo que pueden manifestarse con un síndrome de Reye incluyen defectos del ciclo de la urea (p. ej., déficit de ornitina transcarbamila, de carbamil fosfato sintetasa) y ciertas acidurias orgánicas (p. ej., aciduria glutárica de tipo I), defectos de la cadena respiratoria y defectos del metabolismo de los hidratos de carbono (p. ej., intolerancia a la fructosa).

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

616.3 Otras encefalopatías

Michael V. Johnston

ENCEFALOPATÍA POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

La encefalopatía es una manifestación desafortunada y frecuente en lactantes y niños con infección por el VIH (v. cap. 302).

ENCEFALOPATÍA POR PLOMO

Véase el capítulo 739.

ENCEFALOPATÍA POR QUEMADURAS

Alrededor del 5% de los niños con quemaduras importantes desarrolla una encefalopatía durante las primeras semanas de hospitalización (v. cap. 92). No existe una única causa de la encefalopatía por quemaduras, sino más bien está producida por una combinación de factores que incluyen anoxia (inhalación de humo, intoxicación por monóxido de carbono, laringoespasmo), anomalías electrolíticas, bacteriemia y sepsis, trombosis de venas corticales, un traumatismo craneal concomitante, edema cerebral, reacciones a fármacos y trastorno emocional. Las crisis comiciales son la manifestación clínica más frecuente de la encefalopatía por quemaduras, pero también pueden aparecer alteraciones del nivel de conciencia, alucinaciones y coma. El tratamiento de la encefalopatía por quemaduras debe dirigirse a la búsqueda de la causa subyacente y a corregir la hipoxemia, las crisis convulsivas, las alteraciones electrolíticas específicas o el edema cerebral. El pronóstico para la recuperación neurológica completa generalmente es excelente, sobre todo cuando la principal alteración son las crisis comiciales.

ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA

La encefalopatía hipertensiva en los niños se asocia con mayor frecuencia a nefropatías, como glomerulonefritis aguda, pielonefritis crónica y nefropatías terminales (v. caps. 472 y 550). En algunos casos, la encefalopatía hipertensiva es la manifestación inicial de la nefropatía subyacente. La hipertensión sistémica intensa produce vasoconstricción de los vasos cerebrales, que conduce a un aumento de la permeabilidad vascular, lo que causa áreas focales de edema y de hemorragia cerebral. El inicio puede ser agudo, con convulsiones y coma, o insidioso con cefalea, somnolencia y letargo, náuseas y vómitos, visión borrosa, ceguera cortical transitoria y hemiparesia. La exploración del fondo de ojo puede no ser diagnóstica en los niños, pero pueden existir edema de papila y hemorragias retinianas. La RM potenciada en T2 muestra habitualmente áreas hiperintensas en lóbulos occipitales, que se conocen como **leuencefalopatía posterior reversible (LPR)**, pero pueden confundirse con infartos cerebrales. Estas áreas de aumento de señal pueden aparecer también en otras regiones cerebrales. La LPR también puede observarse en niños sin hipertensión. En todos los casos, la LPR se manifiesta

con crisis motoras generalizadas, cefalea, cambios del estado mental y trastornos visuales. La TC puede ser normal en la LPR; la RM es el estudio de elección. El tratamiento se basa en restablecer el estado normotensivo y en controlar las crisis con los anticonvulsivos adecuados.

ENCEFALOPATÍA POR RADIACIÓN

La encefalopatía por radiación aguda se desarrolla con más probabilidad en pacientes jóvenes que han recibido grandes dosis diarias. La radiación excesiva lesiona el endotelio vascular, lo que produce un aumento de la permeabilidad vascular, edema cerebral y hemorragias múltiples. El niño puede encontrarse súbitamente irritable y letárgico, quejarse de cefalea o presentar signos neurológicos focales y convulsiones. Los pacientes pueden desarrollar hemiparesia debido a un infarto secundario a la oclusión de los vasos cerebrales. Los esteroides suelen ser beneficiosos para reducir el edema cerebral y revertir los signos neurológicos. La encefalopatía por radiación tardía se caracteriza por cefaleas y signos neurológicos focales lentamente progresivos, entre los cuales se incluyen hemiparesia y crisis comiciales. La exposición del cerebro a la radiación para el tratamiento de neoplasias infantiles aumenta el riesgo de enfermedad cerebrovascular tardía, como ictus, enfermedad de moyamoya, aneurismas, malformaciones vasculares, microangiopatía mineralizadora y migrañas seudoictales. Algunos niños con leucemia linfocítica aguda tratados con una combinación de metotrexato intratecal e irradiación craneal desarrollan signos neurológicos meses o años después; los signos consisten en letargia progresiva, pérdida de capacidades cognitivas, demencia y signos neurológicos focales y crisis comiciales (v. cap. 521). La TC muestra calcificaciones en la sustancia blanca y los estudios sobre el cadáver demuestran una encefalopatía necrosante. Esta complicación tan grave del tratamiento de la leucemia ha llevado a replantear la utilización y la reducción en el uso de la radioterapia craneal en el tratamiento de estos niños.

ENCEFALOPATÍA NECROSANTE AGUDA

La encefalopatía necrosante aguda (ENA) es una encefalopatía infrecuente y grave que se observa con más frecuencia en países asiáticos. Se cree que se desencadena por una infección viral (gripe, VHH-6) en un huésped con susceptibilidad genética. En la [tabla 616.7](#) se muestran los criterios diagnósticos. La elevación de las enzimas hepáticas sin hiperamonemia es una característica patognomónica. Una forma familiar o recidivante se asocia con mutaciones del gen *RANBP2* y se denomina ENA1. Los hallazgos de la RM se caracterizan por lesiones simétricas que deben estar presentes en los

Tabla 616.7 Criterios diagnósticos de la encefalopatía necrosante aguda de la infancia

1. Encefalopatía aguda después (1-3 días) de una enfermedad febril. Deterioro rápido del nivel de conciencia. Crisis comiciales
2. Ausencia de pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. Hiperproteinorraquia
3. Signos en la TC o la RM de lesiones cerebrales multifocales simétricas. Afectación talámica bilateral. Las lesiones también son frecuentes en la sustancia blanca periventricular, la cápsula interna, el putamen, el tegmento troncoencefálico superior y el bulbo cerebeloso. Ausencia de afectación de otras regiones del sistema nervioso central
4. Elevación en grado variable de las aminotransferasas séricas. Ausencia de hiperamonemia
5. Exclusión de enfermedades parecidas
 - A. Diagnóstico diferencial clínico
 - Infecciones bacterianas y virales fulminantes, y hepatitis fulminante; shock tóxico, síndrome hemolítico urémico y otras enfermedades inducidas por toxinas; síndrome de Reye, shock hemorrágico y síndrome encefalopático y golpe de calor
 - B. Diagnóstico diferencial radiológico
 - Encefalopatía de Leigh y citopatías mitocondriales relacionadas; acidemia glutárica, acidemia metilmalónica y necrosis estriatal bilateral del lactante; encefalopatía de Wernicke e intoxicación por monóxido de carbono; encefalomielitis diseminada aguda, leucoencefalitis hemorrágica aguda, otros tipos de encefalitis y vasculitis; infección arterial y venosa, y efectos de hipoxia grave o de traumatismo craneoencefálico

Modificada de Hoshino A, Saitoh M, Oka, et al: Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes, *Brain Dev* 34:337-343, 2012, Table 1.

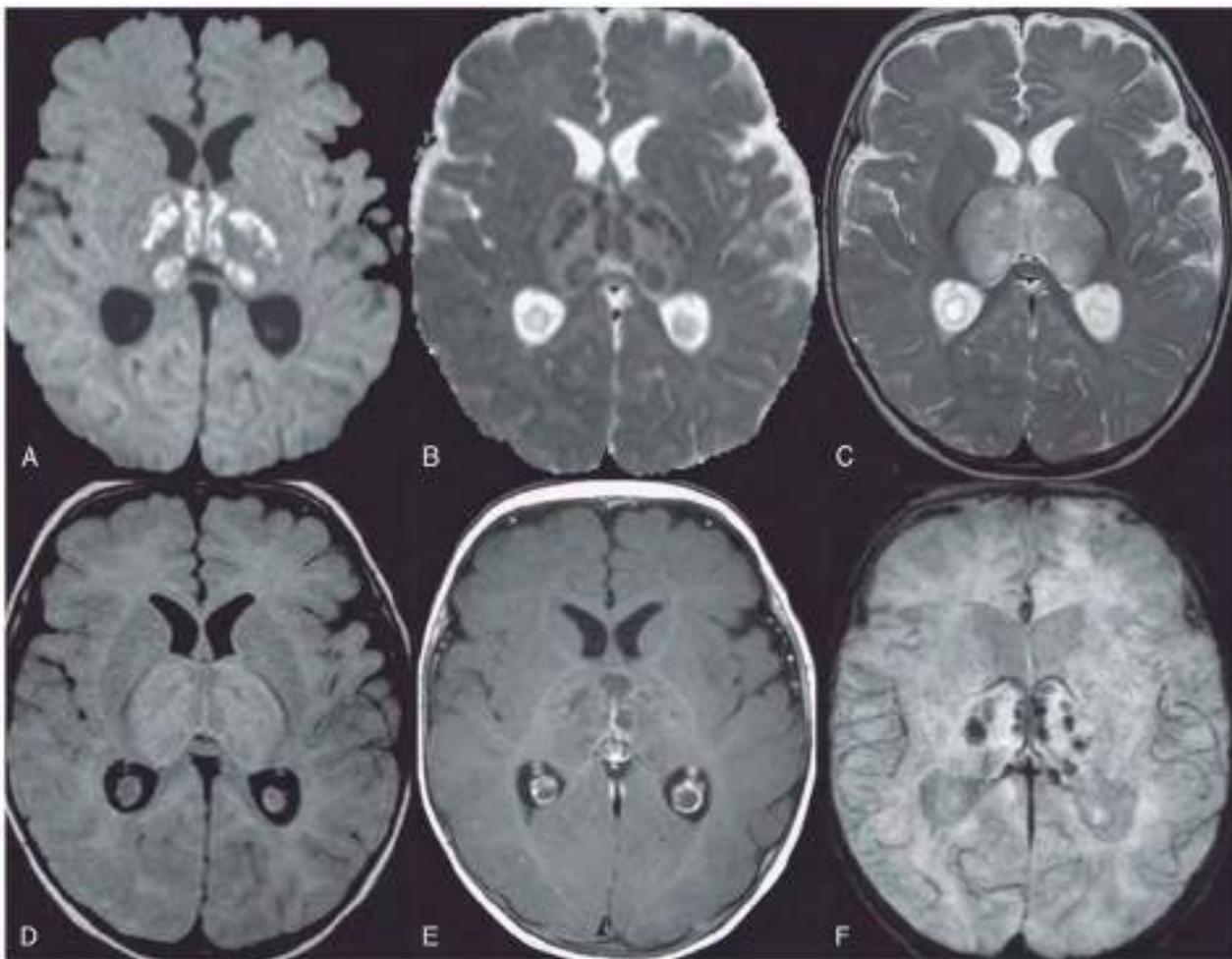


Fig. 616.5 Encefalopatía necrosante aguda. RM en la presentación. **A**, Imagen axial potenciada en difusión; **B**, Mapa axial de coeficiente de difusión aparente (ADC); **C**, Imagen axial potenciada en T2; **D**, Imagen axial de recuperación de la inversión de fluido atenuado (FLAIR); **E**, Imagen axial potenciada en T1 y realzada con contraste; **F**, Imagen axial potenciada en susceptibilidad. Las imágenes potenciadas en difusión (**A**) y el mapa ADC correspondiente (**B**) muestran claramente múltiples áreas de difusión restringida sobre un fondo de aumento de la difusión que afecta a ambos tálamos, que aparecen aumentados de tamaño. En las imágenes potenciadas en T2 (**C**) y FLAIR (**D**), los tálamos aparecen muy aumentados de tamaño e hiperintensos. En las imágenes potenciadas en T1 obtenidas tras la inyección de gadolinio intravenoso (**E**) se observan múltiples porciones necróticas bien delimitadas por un tenue realce lineal periférico. Como hallazgo casual se observan quistes de los plexos coroideos. La imagen potenciada en susceptibilidad (**F**) muestra múltiples puntos hipointensos, compatibles con una hemorragia petequial. (De Bergamino L, Capra V, Biancheri R, et al: Immunomodulatory therapy in recurrent acute necrotizing encephalopathy ANE1: is it useful? Brain Dev 34:384-391, 2012, Fig. 1.)

tálamos (fig. 616.5). El pronóstico suele ser malo, aunque algunos pacientes han respondido a esteroides y a inmunoglobulina intravenosa (IGIV).

LEUCOENCEFALOPATÍA QUÍSTICA

Un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones de proteínas RNASET2 produce alteraciones en la RM muy similares a las de la infección congénita por citomegalovirus. La leucoencefalopatía quística se manifiesta como una encefalopatía estática sin megalencefalia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

616.4 Encefalitis autoinmune

Thaís Armangué y Josep O. Dalmau

La encefalitis autoinmune constituye un grupo creciente de síndromes clínicos que pueden ocurrir a cualquier edad (desde menores de 1 año hasta adultos), pero preferentemente afecta a los adultos jóvenes y a los niños (tabla 616.8). Algunos de estos trastornos se asocian con anticuerpos contra las proteínas de la superficie neuronal y contra los receptores sinápticos implicados en la transmisión sináptica, la plasticidad o la excitabilidad neuronal. Los síndromes varían según

el anticuerpo asociado, con fenotipos similares a los que se producen cuando la función del antígeno diana se modifica farmacológicamente o genéticamente.

La mayoría de estos trastornos son graves y potencialmente mortales, pero los pacientes suelen responder a la inmunoterapia con buenos resultados. Además, debido a la amplia gama de síntomas—incluidas alteraciones conductuales, psicosis, catatonia, insomnio, déficits de memoria, crisis epilépticas, movimientos anormales y disregulación autonómica—, los pacientes suelen requerir un enfoque terapéutico multidisciplinario, a menudo en una unidad de cuidados intensivos.

La identificación de estos trastornos proporciona un diagnóstico definitivo para muchos casos de encefalitis previamente consideradas idiopáticas, infecciosas o postinfecciosas, incluso aunque no se hubiesen encontrado agentes causantes. Puesto que los mecanismos etiológicos y patogénicos no se conocían, algunos de estos trastornos se definían previamente con términos descriptivos. Ahora se sabe que más de la mitad de los casos reunidos bajo el término mal definido de «encefalitis letárgica» y algunos casos de «coreoatetosis postencefalitis por herpes simple» son **encefalitis con anticuerpos antirreceptor de N-metil-d-aspartato (NMDAR)**.

Los mecanismos que desencadenan la generación de los anticuerpos son desconocidos. En un pequeño subgrupo de pacientes adolescentes o adultos jóvenes, la presencia de un tumor que exprese el antígeno neural diana contribuye probablemente al desencadenamiento de la respuesta inmunitaria. Además, la alta prevalencia de síntomas prodrómicos seudovirales ha sugerido que ciertas infecciones virales inespecíficas pueden contribuir a eliminar

Tabla 616.8 | Encefalitis autoinmunitaria en la infancia

ENFERMEDAD	ANTICUERPOS Y/O MECANISMOS	SÍNDROME	PRUEBAS	TRATAMIENTO/PRONÓSTICO
Encefalitis anti-NMDAR	Anticuerpos contra la subunidad GluN1 del NMDAR. En niños, la mayoría de los casos son idiopáticos. En un subgrupo de pacientes, la enfermedad se desencadena por la presencia de un tumor. En otro subgrupo, la enfermedad se desencadena por una encefalitis por el VHS	Síntomas psiquiátricos, fluidez verbal disminuida, trastorno del sueño (sobre todo insomnio), crisis epilépticas, discinesias (orofaciales, extremidades), distonía, rigidez y otros movimientos anormales, disfunción autonómica, hipoventilación	EEG: casi siempre anormal (actividad epiléptica y/o lenta). En algunos pacientes muestra un patrón delta extremo en cepillo RM cerebral: hallazgos inespecíficos en ~35% LCR: pleocitosis y/o aumento de proteínas en ~80%	Recuperación completa en el 80% tras inmunoterapia y resección tumoral (si está indicado). A menudo se requiere inmunoterapia con fármacos de segunda línea*. Recidivas en ~15% de los pacientes. Peor pronóstico cuando es después de HES
Encefalitis asociada con anticuerpos GABA _A R	Anticuerpos contra las subunidades α1, β3 o γ2 del GABA _A R. ~40% de adultos tienen un tumor subyacente (timoma). Los niños habitualmente no asocian un tumor	Crisis epilépticas refractarias. Epilepsia parcial continua. Los pacientes pueden desarrollar discinesias de extremidades u orofaciales	EEG: casi siempre anormal; actividad epiléptica frecuente RM: hiperintensidades multifocales corticosubcorticales FLAIR/T2 en el 77% de los pacientes LCR: pleocitosis y/o proteínas aumentadas	El 80% muestra recuperación moderada o buena tras inmunoterapia
Encefalitis con anticuerpos mGluR5 (síndrome de Ofelia)	Anticuerpos contra mGluR5 Asociación frecuente con linfoma de Hodgkin	Conducta anormal, crisis, déficits de memoria	EEG: frecuentemente anormal con hallazgos inespecíficos RM: normal o hallazgos inespecíficos LCR: pleocitosis frecuente y/o proteínas aumentadas	Buena recuperación tras el tratamiento del tumor e inmunoterapia
Otras encefalitis autoinmunes (muy raras en niños)	Anticuerpos contra la superficie de la célula neuronal (GABA _A R, DPPX, GlyR) o antígenos intraneuronales (Hu, Ma2, GAD65 amifisina) Todos estos anticuerpos raramente se asocian con tumores en niños	El síndrome varía dependiendo del autoanticuerpo y los fenotipos a menudo son diferentes de los referidos en adultos. GABA _A R: encefalitis, crisis, ataxia cerebelosa DPPX: hiperexcitabilidad del SNC, PERM GlyR: PERM o síndrome de las personas rígidas Hu: encefalitis de tronco cerebral o límbica Ma2: encefalitis, encefalitis diencefálica (solo en adultos) GAD65: encefalitis límbica, epilepsia	RM: cambios variables dependiendo del síndrome LCR: pleocitosis frecuente y/o proteínas aumentadas	Los trastornos con anticuerpos contra antígenos de la superficie celular responden sustancialmente mejor a la inmunoterapia que aquellos con anticuerpos contra antígenos intracelulares
EMAD	50-60% de pacientes con EMAD poseen anticuerpos MOG	Crisis, déficits motores, ataxia o disfunción visual acompañada de encefalopatía	RM con alteraciones extensas difusas en T2/FLAIR, con o sin compromiso de sustancia gris profunda LCR: pleocitosis frecuente y/o proteínas aumentadas	En ~90% de pacientes, la enfermedad es monofásica y muestra buena respuesta a esteroides. Algunos pacientes desarrollan enfermedad recurrente (con detección prolongada de anticuerpos MOG).
TENMO	Los pacientes pueden tener anticuerpos AQP4 o MOG; algunos pacientes son seronegativos.	Afectación típica de los nervios ópticos y la médula espinal Encefalopatía en el contexto de síndromes diencefálicos de área postrema	Afectación característica de áreas cerebrales ricas en AQP4 (sustancia gris periacueductal, hipotálamo, nervio óptico y compromiso central de la médula espinal)	Alto riesgo de recaídas y de discapacidad a largo plazo. Requiere inmunoterapia crónica. Los pacientes con anticuerpos MOG tienen mejor pronóstico a largo plazo que aquellos con anticuerpos AQP4 o los casos seronegativos

Tabla 616.8 Encefalitis autoinmunitaria en la infancia (cont.)

ENFERMEDAD	ANTICUERPOS Y/O MECANISMOS	SÍNDROME	PRUEBAS	TRATAMIENTO/PRONÓSTICO
Opsoclono-mioclono y otras encefalitis cerebelosas-troncoencefálicas	La mayoría de los pacientes no tienen autoanticuerpos detectables (unos pocos pacientes tienen anticuerpos Hu). Existe un neuroblastoma en el 50% de los niños <2 años; teratoma en adolescentes y adultos jóvenes	Opsoclono a menudo acompañado de irritabilidad, ataxia, caídas, mioclonia, temblor y sialorrea	RM: generalmente normal; puede mostrar atrofia cerebelosa con el tiempo EEG: Normal LCR: puede ser normal o mostrar alteraciones que sugieren activación de células B	Tratamiento del neuroblastoma (si procede) Respuesta neurológica parcial a la inmunoterapia independientemente de la presencia o ausencia de neuroblastoma (mejor pronóstico si se usa inmunoterapia agresiva) Buena respuesta al tratamiento en adolescentes con opsoclono asociado a teratoma
Encefalitis de Bickerstaff	Anticuerpos GQ1b (~65%, inespecíficos para este trastorno)	Oftalmoplejía, ataxia y disminución del nivel de conciencia. Hiperreflexia frecuente. Los pacientes pueden desarrollar hiporreflexia y solaparse con el síndrome de Miller-Fisher	RM: anormal en ~30% (anomalías de señal en T2 en el tronco encefálico, tálamo y cerebro) Estudios de conducción nerviosa anómalos en ~ 45% (degeneración axonal predominante axonal y con menor frecuencia desmielinización)	Buena respuesta a esteroides, IGIV o plasmaférésis
Encefalitis de Hashimoto	Anticuerpos [†] TPO (inespecíficos para este trastorno)	Síntomas de tipo ictus, temblor, mioclonía, afasia, crisis, ataxia, problemas del sueño y del comportamiento	48% hipotiroidismo, RM a menudo normal EEG: actividad lenta CSF: proteínas elevadas	Responde a esteroides. Son frecuentes las respuestas parciales
Encefalitis de Rasmussen	Más probablemente inmunomediado (mecanismo no aclarado)	Crisis parciales progresivas refractarias, deterioro cognitivo, déficits focales y hemiatrofia cerebral	RM: atrofia hemisférica unilateral progresiva	Respuesta limitada a la inmunoterapia. Los pacientes pueden necesitar una hemisferectomía funcional
Encefalitis de ganglios basales	Anticuerpos infrecuentes frente a D2R	Letargia, movimientos anormales, cambio de conducta, agitación, psicosis	RM: alteraciones en ganglios basales en T2/FLAIR, aunque puede ser normal hasta en el 50% LCR: frecuentemente proteínas elevadas	Mayoritariamente monofásica, pronóstico variable. 40% de recuperación completa con inmunoterapia
CLIPPERS	Sin asociación específica a autoanticuerpos	Diplopía episódica o parestesias faciales con desarrollo posterior de síntomas del tronco encefálico y en ocasiones disfunción de la médula espinal	RM: captación de gadolinio simétrica curvilínea que salpica al puente y que se extiende de forma variable al bulbo, pedúnculos cerebelosos medios, cerebro, mesencéfalo y ocasionalmente médula espinal	Responde a esteroides aunque los pacientes pueden requerir esteroides crónicos u otras terapias inmunosupresoras.
ROHHAD	Causa desconocida, sugerida autoinmune o genética Frecuentemente asociada con tumores de la cresta neural	Obesidad de inicio rápido, hiperfagia, conducta anormal, disfunción autonómica e hipoventilación central	RM cerebral habitualmente normal	Tratamiento sintomático. En algunos pacientes, respuesta limitada a la inmunoterapia

*Incluye rituximab y ciclofosfamida.

[†]Diagnóstico de exclusión, tras descartar otros autoanticuerpos relevantes (p. ej., NMDAR, AMPAR, entre otros).

AOP4, acuaporina 4; CLIPPERS, inflamación linfocítica crónica con realce perivascular pontino sensible a esteroides; DPPX, proteína 6 similar a dipeptidilpeptidasa; EEG, electroencefalografía; FLAIR, recuperación de la inversión de fluido atenuado; GABA_AR, receptor del ácido γ-aminobutírico; GABA_BR, receptor de ácido γ-aminobutírico B; GAD65, descarboxilasa del ácido glutámico 65; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; LCR, líquido cefalorraquídeo; mGluR5, receptor metabotrópico de glutamato 5; MOG, glucoproteína mielinica del oligodendrocto; NMDAR, receptor de N-metil-D-aspartato; RD2, receptor de dopamina 2; RM, resonancia magnética; PERM, encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclonia; ROHHAD, obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y disregulación autonómica; TENMO, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica; TPO, peroxidasa tiroidea; VHS, virus del herpes simple.

la tolerancia inmunitaria para las proteínas neuronales y aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a los anticuerpos. Sin embargo, en muchas de estas enfermedades la barrera hematoencefálica está intacta y hay evidencias de que los autoanticuerpos se sintetizan dentro del SNC por las células plasmáticas que forman parte de infiltrados inflamatorios locales cerebrales y menígeos.

ENCEFALITIS POR ANTICUERPOS ANTIRRECEPTOR DE N-METIL-D-ASPARTATO

En esta enfermedad, los anticuerpos inmunoglobulina G se dirigen contra la subunidad GluN1 del receptor de NMDA. La frecuencia exacta de este trastorno se desconoce, pero se considera la segunda causa más común de encefalitis autoinmunitaria tras la encefalomielitis diseminada

aguda en niños y adolescentes. En general, la enfermedad predomina en mujeres (80%), aunque en pacientes menores de 12 años la frecuencia de varones es mayor (40%). El síndrome resultante es muy predecible y suele evolucionar por etapas. En los adolescentes y adultos jóvenes, el trastorno se presenta habitualmente con manifestaciones psiquiátricas marcadas, como ansiedad rápidamente progresiva, agitación, pensamientos delirantes, conducta extraña, labilidad afectiva, trastornos del estado de ánimo (manía), rasgos catatónicos, déficit de memoria, deterioro del lenguaje, agresión e insomnio u otros trastornos del sueño. En muchos casos, estos síntomas se han precedido de una fase prodromática de varios días de duración con cefalea, fiebre y síntomas similares a una infección viral. Los pacientes suelen recibir un diagnóstico incorrecto de psicosis de inicio reciente o de trastorno psiquiátrico. Sin embargo, en unos días o semanas aparecen síntomas adicionales, como disminución del nivel de conciencia, crisis epilépticas (incluido el estado epiléptico), discinesias de las extremidades u orales, movimientos coreoatetoides e inestabilidad autonómica que suele incluir taquicardia, bradicardia, fluctuación de la presión arterial, hipoventilación, hipertermia y sialorrea. En casos raros se produce bradicardia y pausas cardíacas, que a veces requieren el uso transitorio de un marcapasos. El trastorno también se produce en niños pequeños y lactantes (el paciente más joven descrito hasta el momento tenía 2 meses) y, aunque la evolución del síndrome es similar a la de los adultos, los pacientes jóvenes presentan con mayor frecuencia crisis epilépticas y trastornos del movimiento. Debido a la edad de los pacientes, las características psiquiátrico-conductuales pueden pasarse por alto. En este grupo de niños pequeños, los cambios conductuales consisten en irritabilidad, rabietas de nueva aparición, agitación, agresión, disminución del habla, mutismo y regresión autista. Además, en comparación con los adultos, algunos niños también presentan ataxia cerebelosa y hemiparesia; por el contrario, la disfunción autonómica suele ser más leve en los niños.

Los estudios mediante RM cerebral muestran anomalías en alrededor del 35% de los pacientes, por lo general con anomalías inespecíficas corticales y subcorticales de la señal en secuencia de recuperación de la inversión de fluido atenuado (FLAIR), a veces con realce transitorio cortical o meningeo; Pueden aparecer anomalías inespecíficas de la sustancia blanca. Sin embargo, si son predominantes los cambios en la sustancia blanca, debería sospecharse un síndrome de solapamiento (figs. 616.6 y 616.7). El líquido cefalorraquídeo (LCR) presenta anomalías inicialmente en alrededor del 80% de los pacientes, con pleocitosis linfocítica moderada y en menos ocasiones un aumento de la síntesis proteica y bandas oligoclonales. El electroencefalograma (EEG) es

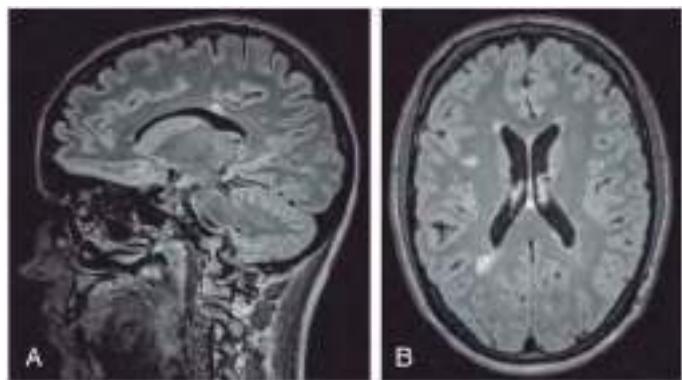


Fig. 616.6 Síndrome desmielinizante solapado en dos pacientes con encefalitis NMDAR. **A**, Lesiones hiperintensas en FLAIR en el cuerpo calloso de una mujer de 20 años con encefalitis NMDAR, una lesión con el aspecto típico en «dedo de Dawson» de la esclerosis múltiple. Se observaron otras lesiones desmielinizantes en la sustancia blanca periventricular, con dos lesiones que mostraban captación de contraste. Las lesiones fueron detectadas en una RM rutinaria de seguimiento; sin embargo, la paciente había presentado fatiga durante los últimos 6 meses antes de la RM. Poco tiempo después de la RM, desarrolló hipoestesia en ambas piernas y disfunción vesical. Se inició un tratamiento con esteroides intravenosos y los síntomas remitieron parcialmente. **B**, Lesiones hiperintensas en FLAIR en la sustancia blanca periventricular en una mujer de 26 años con encefalitis NMDAR. En total se detectaron 14 lesiones supratentoriales y dos lesiones mostraron captación de contraste. Se realizó una RM porque la paciente había referido visión doble intermitente. La paciente fue tratada con esteroides intravenosos y la visión doble remitió. (De Heine J, Pruss H, Bartsch T, et al: Imaging of autoimmune encephalitis: relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience* 309:68-83, 2015, Fig. 3.)

anormal en casi todos los pacientes y suele mostrar una actividad lenta focal o difusa en los rangos delta y theta, que no se correlaciona con movimientos anormales. Además, muchos pacientes desarrollan actividad epiléptica, que requiere monitorización mediante vídeo para el manejo clínico adecuado. El 30% de los adultos presenta un patrón EEG típico denominado «cepillo delta extremo» que se caracteriza por complejos beta-delta y que también se ha descrito en niños (fig. 616.8).

El diagnóstico del trastorno se establece al demostrar la presencia de anticuerpos anti-NMDAR en el LCR y el suero. La sensibilidad es mayor en el LCR en comparación con el suero (100% frente al 85%) y los niveles de anticuerpos en el LCR parecen correlacionarse mejor con el pronóstico. Los anticuerpos pueden permanecer detectables, aunque a títulos más bajos, después de la recuperación del paciente.

La presencia de un tumor subyacente, principalmente teratomas, depende de la edad y el sexo. Mientras que el 40% de las mujeres mayores de 12 años tiene un teratoma de ovario subyacente, la presencia de un tumor es excepcional en varones jóvenes y mujeres jóvenes, y en pacientes varones adultos jóvenes. En la edad pediátrica, la RM abdominopélvica y la ecografía abdominal y testicular son las pruebas de elección para el cribado tumoral.

En un pequeño número de pacientes, la encefalitis anti-NMDAR ocurre a la vez o después de infecciones por diversos patógenos, como *Mycoplasma pneumoniae*, virus herpes simple 1 (VHS1), enterovirus y virus de la gripe. Con la excepción del VHS1, no se ha establecido una relación patogénica con la mayoría de estas infecciones. Hay evidencia de que algunos pacientes con encefalitis por VHS desarrollan anticuerpos contra la subunidad GluN1 del NMDAR y contra otras proteínas y receptores de la superficie de la célula neuronal, lo que conduce a la presentación de síntomas neurológicos nuevos o recidivantes 2-12 semanas después de completar el tratamiento para la encefalitis por VHS. En niños menores de 4 años, este tipo de encefalitis autoinmune habitualmente se manifiesta con coreoatetosis y discinesias (conocidas como «coreoatetosis postencefalitis por VHS») (v. videos 616.1, 616.2 y 616.3). Por el contrario, los niños más mayores y los adultos desarrollan más a menudo síntomas conductuales predominantemente.

Aunque no se han realizado ensayos clínicos prospectivos, hay evidencia de que la resección del tumor, cuando está indicada, y la inmunoterapia precoz mejoran el pronóstico. La mayoría de los niños recibe inmunoterapia de primera línea, incluidos corticoides, IGIV o plasmaféresis. Sin embargo, puesto que no hay respuesta terapéutica en casi el 50% de los pacientes y dado el creciente número de publicaciones que indican la posible eficacia del rituximab, este tratamiento se está utilizando cada vez más en combinación con IGIV y esteroides, o después de las inmunoterapias de primera línea. La ciclofosfamida puede ser eficaz cuando no ha habido respuesta a estos tratamientos.

Aunque la encefalitis anti-NMDAR tiene una mortalidad del 7%, alrededor del 80% de los pacientes presenta una recuperación significativa o completa. La recuperación suele ser lenta y puede tardar hasta 2 años después de la aparición de síntomas. Los últimos síntomas en mejorar son los problemas en las interacciones sociales y las funciones del lenguaje y ejecutivas. Las recidivas se producen en alrededor del 15% de los pacientes; pueden desarrollarse como síndromes parciales, suelen ser más leves que el episodio inicial y también responden igual de bien a la inmunoterapia. La inmunoterapia exhaustiva inicial parece prevenir o reducir el número de recidivas. Se desconoce cuál es la eficacia de la inmunosupresión crónica con fármacos como azatioprina o micofenolato mofetilo para prevenir las recidivas.

El diagnóstico diferencial de la encefalitis anti-NMDAR es amplio y varía en función del estadio de la enfermedad (tabla 616.9). Los trastornos que se tienen en cuenta con más frecuencia son la encefalitis viral, el síndrome neuroléptico maligno, la psicosis aguda y el consumo de drogas.

OTROS TIPOS DE ENCEFALITIS ASOCIADAS CON ANTICUERPOS CONTRA ANTÍGENOS DE LA SUPERFICIE DE LA CÉLULA NEURONAL

La encefalitis con anticuerpos contra el receptor A del ácido γ-aminobutyrico (GABA_AR) es una encefalitis autoinmune rara que puede afectar a niños (40% de los pacientes <18 años) y se presenta con estado epiléptico, crisis refractarias o una epilepsia parcial continua asociada con anticuerpos contra la subunidades α1, β3 o γ2 del GABA_AR. Los niños pequeños pueden desarrollar movimientos anómalos que sugieren una encefalitis anti-NMDAR, pero con estudios negativos para anticuerpos NMDAR. Al contrario que en otros tipos de encefalitis autoinmunes en las que la RM cerebral habitualmente es normal o muestra hallazgos inespecíficos, los pacientes adultos y pediátricos con este trastorno frecuentemente desarrollan alteraciones multifocales corticales-subcorticales hiperintensas en FLAIR/T2. En adultos, esta encefalitis puede producirse con un timoma, pero los niños raramente tienen un tumor subyacente.

El síndrome de *Ofelia* es una forma de encefalitis que se produce asociada con linfoma de Hodgkin y afecta predominantemente a adultos jóvenes,

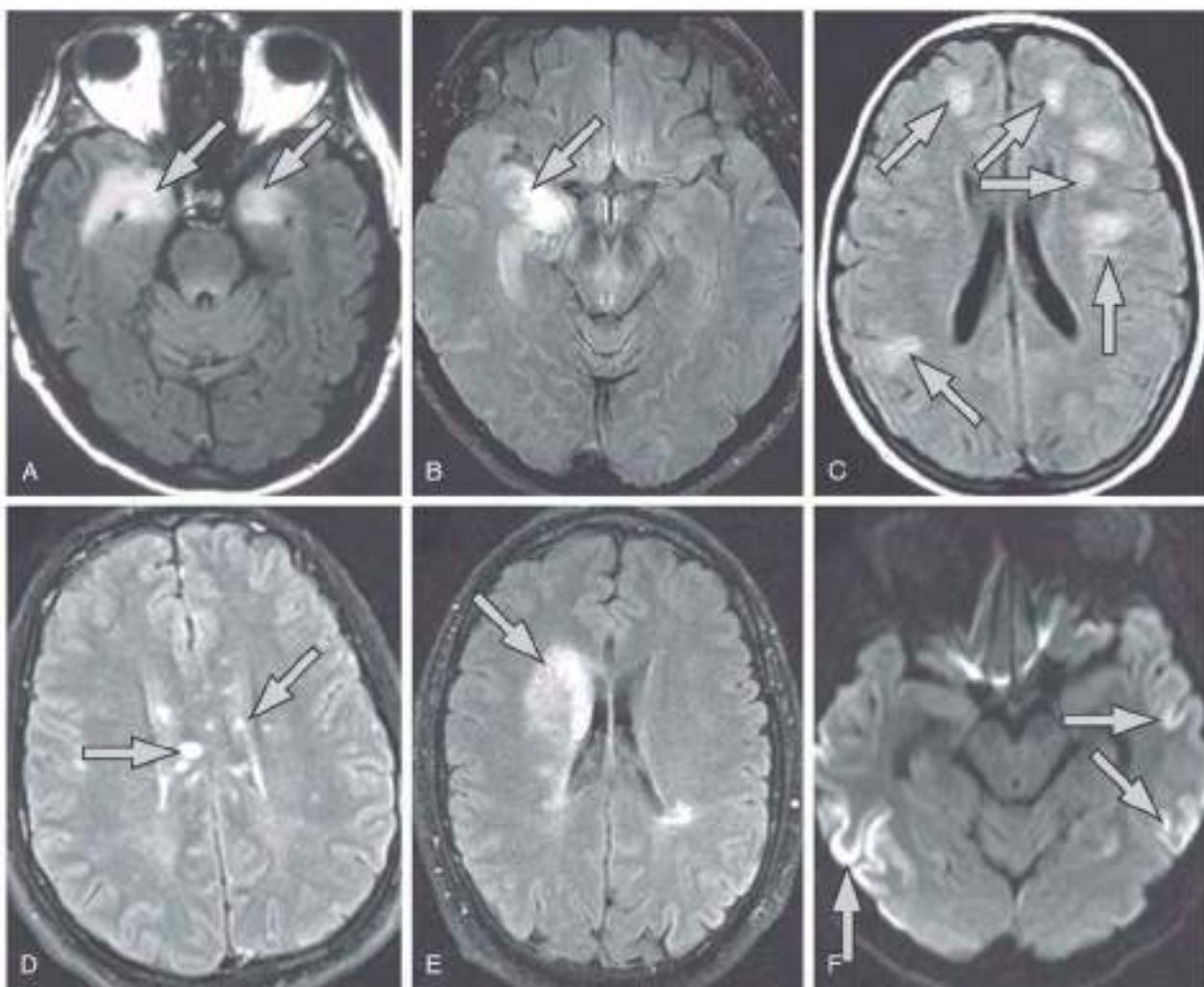


Fig. 616.7 Patrones en RM de las encefalitis autoinmunes y sus simuladoras. Una RM típica de encefalitis límbica (**A**) con alteraciones bilaterales en el lóbulo temporal medial en las imágenes potenciadas en T2: inversión-recuperación con atenuación de fluidos; este paciente con una encefalitis límbica demostrada en la necropsia no presentó anticuerpos antineuronales en el suero o el LCR. Un paciente con diagnóstico final de glioma (**B**) que debutó con una afectación unilateral del hipocampo derecho simulando una encefalitis límbica. RM típica de una encefalomielitis aguda diseminada (**C**) con lesiones bilaterales extensas en la sustancia blanca. Múltiples lesiones que afectan al cuerpo caloso en un paciente con síndrome de Susac (**D**). RM de un paciente con síndrome de solapamiento (anticuerpos del receptor NMDA y de la glucoproteína mielinica del oligodendrocto (**E**) que muestra una alteración frontal derecha compatible con desmielinización. RM con secuencia en difusión en un paciente con encefalitis asociada a anticuerpos para el receptor AMPA (**F**) que simula los cambios observados en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Lado izquierdo de las imágenes = lado derecho del cerebro. (De Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al: A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis, Lancet Neurol 15:391-404, 2016, Fig. 2.)

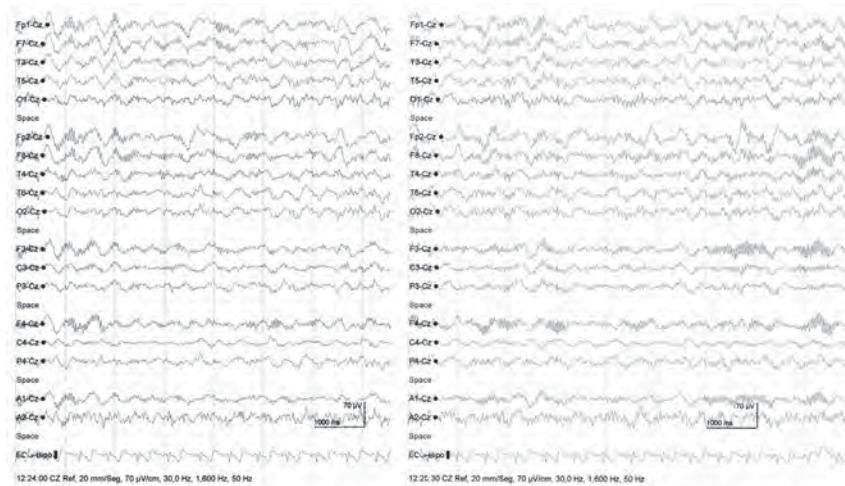


Fig. 616.8 Electroencefalograma en el que se observa un patrón denominado «cepillo delta extremo» en una niña de 14 años con encefalitis por anticuerpos anti-receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR). Se ha observado que este patrón es característico de la encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR. Consiste en una asociación casi continua de actividad delta con actividad rápida superpuesta, por lo general en el rango beta, que afecta de forma simétrica a todas las regiones craneales, con preferencia frontal en los pacientes que no están bajo sedación o anestesia. (De Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, et al: Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis—clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients, J Pediatr 162:850-856, 2012, Fig. 2.)

TRASTORNO	COMENTARIOS
Encefalitis viral	La encefalitis viral suele sospecharse por el inicio agudo de los síntomas, la pleocitosis del LCR y la hipertermia. La mayoría de las encefalitis virales (excepto la rabia) se asocian a mayores niveles de pleocitosis y de concentración de proteínas en el LCR. La psicosis y las discinesias son mucho menos frecuentes en la encefalitis viral que en la encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR
Encefalitis recidivante posvirus herpes simple	Se produce ~2-12 semanas después de un tratamiento satisfactorio contra la encefalitis por herpes simple. Puede ser una auténtica recidiva viral de la encefalitis (PCR positiva en el LCR, progresión de cambios necróticos en la RM, respuesta a aciclovir) o a un trastorno autoinmunitario (PCR negativa en el LCR, ausencia de lesiones necróticas nuevas en la RM, falta de respuesta a aciclovir). En una proporción de estos últimos pacientes, el trastorno es una encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR
Psicosis de inicio reciente	Dado que la mayoría de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR presentan psicosis, suele sospecharse un trastorno psiquiátrico. A medida que la enfermedad evoluciona, la aparición de síntomas neurológicos suele revelar el diagnóstico
Drogas/toxinas	La aparición aguda de alteraciones de la personalidad y conductuales, así como de síntomas sugestivos de afectación de las vías dopaminérgicas (rigidez, distonía, movimientos orofaciales), suele hacer que se sospeche el consumo de drogas (p. ej., ketamina, fenciclidina, entre otras)
Síndrome neuroléptico maligno	La aparición de una alteración del nivel de conciencia, episodios de rigidez, hipertermia e inestabilidad autonómica suele sugerir un SNM. Además, algunos pacientes con encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR tienen una elevación de la creatina cinasa sérica y rhabdomiolisis (en ausencia de medicación antipsicótica). El uso frecuente de neurolépticos para controlar las alteraciones conductuales añade más confusión entre ambos síndromes. La presencia de discinesias y catatonía sugiere una encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR
Encefalitis límbica	Los criterios de EL están bien definidos. Los pacientes con EL no tienen discinesias ni hipoventilación central; la RM suele mostrar anomalías restringidas a los lóbulos temporales mediales y los hallazgos en el EEG (actividad epiléptica o lenta) se limitan, en gran medida, a los lóbulos temporales
Encefalitis letárgica	Esta es una entidad mal definida que probablemente englobe múltiples trastornos. Entre los criterios se incluye una encefalitis aguda o subaguda con, al menos, tres de las siguientes características: signos de afectación de los ganglios basales, crisis oculógiras, oftalmoplejía, conducta obsesivo-compulsiva, mutismo acinético, irregularidades respiratorias centrales y somnolencia y/o inversión del sueño. Muchos pacientes catalogados de encefalitis letárgica hipercinética tiene una encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR
Trastorno desintegrativo de la infancia/autismo de origen tardío	Los niños con encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR suelen mostrar una regresión cognitiva, pérdida rápida de la función del lenguaje, características autistas y crisis cómicas, lo que sugiere un trastorno desintegrativo de la infancia. Aunque el pronóstico del TDI es malo, la mayoría de los pacientes con encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR responde a la inmunoterapia y muestra una recuperación clínica sustancial
Síndrome de Kleine-Levin	Los síntomas de hipersomnia, hiperfagia compulsiva, hipersexualidad, apatía y conducta seudoinfantil, que son componentes típicos del síndrome de Kleine-Levin, pueden aparecer transitoriamente durante el proceso de recuperación de una encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR o como secuelas permanentes
Errores congénitos del metabolismo	La aciduria glutárica de tipo I puede aparecer en pacientes previamente asintomáticos como episodios de encefalopatía con distonía, coincidiendo con una infección o proceso febril. Varios errores congénitos del metabolismo también pueden manifestarse como una encefalopatía aguda o subaguda con signos extrapiramidales, como la aciduria 3-metilglutacónica, la deficiencia del transporte de creatina, ciertos trastornos mitocondriales (síndrome de Leigh), así como el síndrome de Wilson y de Lesch-Nyhan. La neurodegeneración asociada a pantotenoato cinasa, la porfiria y los defectos del ciclo de la urea también deberían tenerse en cuenta
Trastornos genéticos que pueden manifestarse como encefalitis autoinmune	Mutaciones HLH, RANBP2, interferonopatías, síndromes autoinflamatorios, incluidos síndromes periódicos asociados a criotorinas y deficiencia de CTLA4, pueden presentarse con características clínicas que imitan EMAD o encefalitis autoinmunes o infecciosas. A menudo, la RM muestra alteraciones hiperintensas en T2/FLAIR que afectan a la sustancia blanca con captación de contraste en HLH y deficiencia de CTLA4; ambos tálamos en mutaciones de RANBP2 y pueden mostrar necrosis estriatal con o sin hipomielinización asociada en la interferonopatía ADAR1. El LCR es anormal en la mayoría de los pacientes. Algunos desarrollan síntomas sistémicos (p. ej., fiebre, artralgias o exantema en síndromes autoinflamatorios, o citopenias autoinmunes o hipogammaglobulinemia en la deficiencia de CTLA4) que pueden ayudar a establecer el diagnóstico, el cual se confirma mediante pruebas genéticas
Trastornos de los neurotransmisores monoaminérgicos	La deficiencia de dopamina o serotonina, o de ambas puede causar encefalopatía, epilepsia y síntomas piramidales y extrapiramidales. El diagnóstico se establece analizando la concentración de estos neurotransmisores en el LCR
Trastornos desmielinizantes adquiridos	La EMAD y los TENMO son trastornos inflamatorios desmielinizantes del SNC mediados por mecanismos inmunitarios. Estos trastornos deberían tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las anomalías neurológicas multifocales y la encefalopatía en la infancia. Al igual que sucede con la encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR, estos trastornos pueden precederse de una infección y pueden mostrar pleocitosis. El diagnóstico se sospecha por los hallazgos de la RM. En los TENMO, la presencia de anticuerpos AQP4 en el suero o el LCR se asocia con recidivas y mal pronóstico. Los anticuerpos MOG aparecen en ~50% de los niños con EMAD y en algunos pacientes con TENMO
Vasculitis del SNC	La vasculitis del SNC provoca déficits neurológicos y manifestaciones psiquiátricas. El diagnóstico se establece por angiografía en la vasculitis de vasos de gran calibre y por biopsia cerebral en la vasculitis de vasos de pequeño calibre. En esta última, los marcadores inflamatorios séricos (velocidad de sedimentación globular, proteína C-reactiva, factor 3 del complemento, antígeno del factor von Willebrand) suelen estar elevados y la RM muestra anomalías en FLAIR/T2 en la sustancia blanca y/o gris, que sugieren isquemia y microhemorragias, pero que no se restringen a los territorios vasculares y con observación frecuente de realce leptomenígeo y/o local
Trastornos reumáticos sistémicos	El lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades reumáticas pueden causar encefalopatía y manifestaciones neurológicas multifocales y psiquiátricas. Estos trastornos suelen sospecharse por la presencia de signos y síntomas de afectación de órganos sistémicos: piel, articulaciones, riñones, células hematopoyéticas y vasos sanguíneos

ADAR1, adenosín desaminasa que actúa sobre ARN 1; AQP4, acuaporina 4; CTLA4, proteína 4 asociada a linfocito T citotóxico; EEG, electroencefalografía; EL, encefalitis límbica; EMAD, encefalomielitis aguda diseminada; FLAIR, inversión-recuperación con atenuación de fluidos; HLH, linfohistiocitosis hemofagocítica; LCR, líquido cefalorraquídeo; MOG, glucoproteína mielínica del oligodendrocito; NMDAR, receptor de N-metil-D-aspartato receptor; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RANBP2, proteína 2 de unión a proteína nuclear relacionada con Ras; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central; SNM, síndrome neuroléptico maligno; TDI, trastorno desintegrativo de la infancia; TENMO, trastornos del espectro de la neuromielitis óptica.

adolescentes o niños. Algunos pacientes desarrollan anticuerpos contra mGluR5, un receptor implicado en el aprendizaje y la memoria. Los síntomas neurológicos responden intensamente al tratamiento del tumor y a la inmunoterapia.

Encefalitis límbica autoinmune se refiere a un proceso inflamatorio del sistema límbico que incluye los lóbulos temporales mediales, la amígdala y las circunvoluciones del cíngulo. En los adultos, la encefalitis límbica mediada por mecanismos inmunitarios más frecuente se produce en asociación con anticuerpos contra proteínas que en su momento se consideraron canales de potasio activados por voltaje (VGKC por sus siglas en inglés), pero que, en realidad, se dirigen contra una proteína neuronal secretada denominada proteína inactivada del glioma rica en leucina 1 (LGI1) y una proteína denominada Caspr2 que se expresa en el cerebro y las regiones yuxtaparanodales de los nervios mielinizados. Los pacientes con encefalitis límbica asociada a anticuerpos LGI1 suelen desarrollar *hiponatremia*; en algunos pacientes, la enfermedad precedida por movimientos distónicos o seudomioclónicos, denominados *crisis epilépticas distónicas faciobraquiales*. Los pacientes con anticuerpos contra Caspr2 desarrollan una encefalitis límbica, neuromiotonia o un **síndrome de Morvan**, que consta de encefalopatía, crisis epilépticas, un trastorno del sueño, disfunción autonómica y neuromiotonia. Los estudios han demostrado que en pacientes sin anticuerpos LGI1 o Caspr2, la detección de anticuerpos contra el complejo VGKC tiene un significado clínico muy limitado. En niños, la identificación de anticuerpos contra LGI1 o contra Caspr2 es poco habitual; por consiguiente, una determinación positiva de anticuerpos contra el complejo VGKC debería interpretarse con precaución porque no indica necesariamente una encefalitis autoinmune. En los niños, la encefalitis límbica autoinmunitaria o paraneoplásica es excepcional. Por desgracia, cualquier tipo de encefalopatía que provoque crisis epilépticas y alteración de la memoria y la conducta a menudo suele etiquetarse como «encefalitis límbica», por lo que los datos basados en búsquedas de la bibliografía que usan el término «encefalitis límbica» son poco fiables. Excluyendo a los pacientes con encefalitis asociada a anticuerpos NMDAR o GABAAR, en la bibliografía anglosajona se han descrito menos de 30 niños con encefalitis límbica y otros tipos de encefalitis asociadas a anticuerpos, algunos de ellos con anticuerpos contra receptores o proteínas de la superficie de la célula neuronal (GABA_AR, DPPX, GlyR), proteínas intracelulares (Hu, Ma2, GAD65, amifisina) o proteínas intracelulares de identidad desconocida (proteínas del complejo VGKC). En algunos pacientes se identificó un tumor subyacente, incluidos leucemia, ganglionuroblastoma, neuroblastoma o carcinoma microcítico del ovario.

En la práctica, la determinación del tipo de autoanticuerpos y la localización de los antígenos diana es importante porque una encefalitis en la que los antígenos están sobre la superficie de la célula (p. ej., NMDAR o GABAAR) responde mejor a la inmunoterapia que aquella en la que los antígenos son intracelulares (p. ej., GAD65).

SÍNDROMES DESMIELINIZANTES ADQUIRIDOS CON ENCEFALOPATÍA

La **encefalomieltitis aguda diseminada (EMAD)** es la encefalitis autoinmune más frecuente en niños (v. cap. 618.4). Los síntomas pueden incluir, entre otros, crisis epilépticas, déficits motores, ataxia y disfunción visual. Aparecen anticuerpos contra la glucoproteína mielinica del oligodendrocto (MOG) en el 50-60% de los pacientes con EMAD y tienen un valor predictivo negativo para la evolución a esclerosis múltiple en niños con un primer evento desmielinizante (v. cap. 618.4). Los anticuerpos MOG también se han descrito en pacientes con encefalitis autoinmunes y hallazgos en la RM que muestran afectación predominante de sustancia gris (corteza y estructuras profundas de sustancia gris).

El **trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO)** puede presentarse como una encefalopatía con afectación predominante diencefálica y de las regiones del área postrema. Estos pacientes con frecuencia albergan anticuerpos para acuaporina 4 (AQP4) o anticuerpos MOG. Debería considerarse la determinación de estos anticuerpos en pacientes con encefalopatía y hallazgos en la RM que muestren afectación de regiones ricas en AQP4, como la sustancia gris periacueductal, hipotálamo, nervios ópticos y región central de la médula espinal (v. cap. 618.2).

ENCEFALOPATÍA DE HASHIMOTO

La encefalopatía de Hashimoto o, más apropiadamente, encefalopatía con tiroiditis autoinmune que responde a esteroides (SREAT, por sus siglas en inglés), se define por la detección de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (TPO, por sus siglas en inglés) en pacientes con encefalitis aguda o subaguda que responde a los corticoides. Las características clínicas son inespecíficas y pueden incluir episodios de seudoictus, temblor, mioclonias, afasia

transitoria, alteraciones del sueño y de la conducta, alucinaciones, crisis comiciales y ataxia. El LCR suele mostrar una elevación de la concentración de proteínas con una pleocitosis menos frecuente. Los estudios de EEG casi siempre presentan anomalías, a menudo con un enlentecimiento generalizado. La RM cerebral suele ser normal, aunque puede mostrar anomalías difusas de la sustancia blanca y realce meníngeo que puede resolverse con el tratamiento mediante corticoides. Puesto que los anticuerpos anti-TPO aparecen en alrededor del 10% de los niños asintomáticos (esto es, aquellos sin encefalopatía y, en la mayoría de los casos, eutiroideos), los pacientes que tienen enfermedades asociadas a los anticuerpos más relevantes, la detección de anticuerpos anti-TPO debería considerarse como un marcador de autoinmunidad en lugar de como un anticuerpo específico de una enfermedad o patogénico. Por consiguiente, la presencia de anticuerpos anti-TPO no debería impedir que se realicen análisis adicionales en busca de los anticuerpos más relevantes, como NMDAR.

OPSOCLONO-MIOCLONO Y OTROS TIPOS DE ENCEFALITIS DEL TRONCO DEL ENCÉFALO Y CEREBELOSAS

El cuadro de opsocloño-mioclonia se produce en lactantes, adolescentes y adultos, aunque probablemente corresponde a diferentes enfermedades y mecanismos patogénicos. En los lactantes, el síndrome suele desarrollarse en los primeros 2 años de vida (media: 20 meses) y, al menos, el 50% de los pacientes tiene un neuroblastoma subyacente. El niño suele presentar irritabilidad, ataxia, caídas, mioclonías, temblor y babeo. Otros síntomas son un rechazo a caminar o sentarse, problemas del habla, hipotonía y las características típicas de opsocloño, con presencia de movimientos oculares multidireccionales caóticos rápidos y sin intervalos sacádicos. Dado que no siempre hay opsocloño cuando aparecen los síntomas, los pacientes pueden diagnosticarse inicialmente de cerebelitis o laberintitis aguda. Por lo general, las anomalías del LCR sugieren la activación de los linfocitos B y se ha demostrado en algunos pacientes la presencia de anticuerpos contra proteínas neuronales en varios estudios, aunque no se ha logrado identificar un autoantígeno específico.

La inmunoterapia, que consta de corticoides e IGIV, suele mejorar los movimientos oculares anormales, pero en la mayoría de los pacientes persisten problemas residuales de tipo conductual, del lenguaje y cognitivos, que a menudo requieren educación especial. Además, son frecuentes el insomnio y una respuesta anormal al dolor. El 50% de los pacientes presenta recidivas, por lo general debido a una infección intercurrente o a una reducción de la dosis de los fármacos. Los pacientes tratados con una inmunosupresión más agresiva (que a menudo incluye rituximab) tienen mejor pronóstico comparado con las series control o pacientes que no recibieron estos tratamientos. El retraso del tratamiento parece asociarse con un pronóstico neurológico peor; por tanto, en los casos con neuroblastoma, la resección del tumor no debería retrasar el inicio de la inmunoterapia.

En los adolescentes y adultos jóvenes el cuadro de opsocloño-mioclonia y la encefalitis troncocefálica-cerebelosa sin opsocloño suelen considerarse «idiopáticos» o «postinfecciosos»; sin embargo, hay evidencia de que algunos de estos pacientes tienen un **teratoma** subyacente, por lo general ovárico. Estos pacientes no presentan anticuerpos anti-NMDAR y, en comparación con los que tienen una encefalitis con anti-NMDAR, es menos probable que presenten inicialmente psicosis y cambios conductuales, y rara vez desarrollan discinesias. Aunque estos pacientes no parecen tener anticuerpos neuronales, el LCR suele mostrar pleocitosis y una elevación de la concentración de proteínas. La identificación de este subfenotipo de opsocloño-mioclonia es importante, porque los pacientes suelen tener una recuperación completa después del tratamiento con inmunoterapia (corticoides, IGIV y/o plasmaféresis) y de la resección del teratoma ovárico si está presente. El pronóstico del opsocloño-mioclonio en adolescentes y adultos jóvenes parece ser mejor que en el de niños pequeños (con o sin neuroblastoma), o de los opsoclonos paraneoplásicos de pacientes mayores, por lo general relacionados con cáncer de mama, de ovario o de pulmón.

ENCEFALITIS DE BICKERSTAFF

Este término se utiliza para describir a los pacientes con oftalmoplejía externa bilateral, ataxia y disminución del nivel de conciencia con una progresión rápida (<4 semanas). Aunque esta entidad se ha descrito con mayor frecuencia en adultos, se han diagnosticado niños de tan solo 3 años. La mayoría de los pacientes recibe tratamiento con corticoides, IGIV o plasmaféresis, y a menudo tienen un buen pronóstico. Los anticuerpos séricos inmunoglobulina G anti-GQ1b se encuentran en el 66% de los pacientes. Se observan anomalías en la RM cerebral en el 30% de los pacientes y suelen consistir en anomalías de hipointensidad de señal en T2 en el tronco del encéfalo, el tálamo y el cerebelo y, en ocasiones, la

sustancia blanca cerebral. Algunos pacientes desarrollan hiporreflexia y debilidad de las extremidades, con predominio de afectación axonal, que se solapan con síntomas del síndrome de Miller-Fisher y el subtipo axonal del síndrome de Guillain-Barré.

INFLAMACIÓN LINFOCÍTICA CRÓNICA CON REALCE PERIVASCULAR PONTINO SENSIBLE A CORTICOIDES

CLIPPERS (por sus iniciales en inglés) es una encefalomielitis de predominio pontino que presenta características clínicas y radiológicas específicas. Los pacientes suelen presentar diplopía episódica o parestesias faciales con el desarrollo posterior de síntomas troncoencefálicos y, en ocasiones, disfunción de la médula espinal. La RM cerebral muestra un realce con gadolinio curvilíneo y simétrico disperso por el puente y con una extensión variable al bulbo raquídeo, los pedúnculos cerebelosos medios, el cerebelo y el mesencéfalo, y, en ocasiones, la médula espinal. Los hallazgos clínicos y radiológicos suelen responder a dosis altas de corticoides, pero pueden empeorar después del descenso de estos, lo que requiere un tratamiento crónico con esteroides u otra terapia inmuno-supresora. El diagnóstico diferencial es amplio e incluye infecciones, síndromes desmielinizantes adquiridos, enfermedad granulomatosa, linfoma o vasculitis. Es posible que sea necesario realizar una biopsia para descartar estas y otras afecciones.

ENCEFALOPATÍAS AUTOINMUNITARIAS ASOCIADAS CON EPILEPSIA Y ESTADO EPILÉPTICO

La **encefalitis de Rasmussen** es una encefalopatía inflamatoria que se caracteriza por la aparición progresiva de crisis focales refractarias, deterioro cognitivo y déficits neurológicos focales que se producen con la atrofia gradual de un hemisferio cerebral. El trastorno suele producirse en niños de 6-8 años, aunque los adolescentes y los adultos pueden verse afectados. La etiología es desconocida, por lo que se han propuesto múltiples teorías, incluida la presencia de anticuerpos neuronales y mecanismos mediados por linfocitos T desencadenados por una infección viral. Ninguno de estos mecanismos explica satisfactoriamente la afectación cerebral unilateral característica del trastorno. El tratamiento con dosis altas de corticoides, plasmaféresis o IGIV puede mejorar los síntomas en las primeras etapas de la enfermedad. El rituximab y el interferón γ intraventricular han mostrado eficacia en algunos casos aislados. En una serie pequeña, los pacientes tratados con tacrolimus mostraron mejores resultados de la función neurológica y una progresión más lenta de la hemiatrofia cerebral, pero no hubo una mejoría en el control de las crisis epilépticas. Un estudio abierto que utilizó un anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral (TNF) α (adalimumab) condujo al control de crisis y a una preservación de la función cognitiva en el 50% de pacientes aproximadamente. El tratamiento más efectivo para el control de las crisis es la hemisferectomía funcional, que consiste en la desconexión quirúrgica del hemisferio afectado.

El descubrimiento de la encefalitis sensible a tratamiento asociada con anticuerpos contra la superficie celular o las proteínas sinápticas ha sugerido que pueda haber una base autoinmune para varias encefalopatías devastadoras con crisis epilépticas refractarias al tratamiento. Algunos tipos de encefalitis autoinmunitarias bien definidas, como la encefalitis anti-NMDAR o GABA_AR, pueden presentarse con crisis epilépticas refractarias o estado epiléptico. La mayoría de estos pacientes desarrollan otras características clínicas que sugieren el diagnóstico de la enfermedad y la determinación de los anticuerpos correspondientes conduce al diagnóstico correcto y al inicio de la inmunoterapia.

Una encefalopatía epiléptica devastadora asociada con fiebre denominada **síndrome de encefalopatía epiléptica refractaria inducida por fiebre (FIRES)**, entre otros términos, se atribuye a un proceso autoinmunitario desencadenado por una infección debido a su evolución clínica bifásica y al hallazgo ocasional de anticuerpos antineuronales en algunos pacientes. Sin embargo, la falta de respuesta a la mayoría de los tratamientos, incluida la inmunoterapia, y la asociación rara e inconstante con distintos tipos de anticuerpos ha suscitado dudas sobre una patogenia autoinmunitaria. Algunos investigadores sugieren un error genético del metabolismo.

Se han descrito anticuerpos contra las proteínas del complejo VGKC diferentes a LGI1 y Caspr2 en algunos niños con encefalitis con o sin estado epiléptico. Puesto que los antígenos diana son más probablemente intracelulares y dado que la respuesta a la inmunoterapia es impredecible, la relevancia de estos anticuerpos no está clara.

OTRAS TIPOS DE ENCEFALITIS DE SUPUESTA CAUSA AUTOINMUNITARIA

Las vasculitis del SNC y las enfermedades reumáticas asociadas con mecanismos autoinmunitarios que pueden provocar encefalitis se abordan en el capítulo 620.

El **síndrome de obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y disregulación autonómica (ROHHAD)**, por sus siglas en inglés; v, también cap. 60.1) suele afectar a niños que siguen un desarrollo normal hasta los 2-4 años y desarrollan rápidamente hiperfagia, aumento de peso y anomalías conductuales (desinhibición social, irascibilidad, impulsividad, letargo, brotes de euforia y risa, problemas de concentración), seguidos de disfunción autonómica (respuestas pupilares anormales, dis regulación térmica, dismotilidad gastrointestinal) e hipoventilación central. Una etiología autoinmunitaria o paraneoplásica del síndrome ROHHAD se ve respaldada por la asociación frecuente con tumores de la cresta neural, la identificación en algunos pacientes de factores genéticos que los predisponen a la autoinmunidad y el hallazgo en algunos pacientes de bandas oligoclonales intratecales e infiltrados de linfocitos y histiocitos en el hipotálamo. Además, se han descrito respuestas a la inmunoterapia en algunos pacientes. Se ha sugerido un posible origen genético debido a las similitudes de este síndrome con el síndrome de hipoventilación central congénita (síndrome de Ondina) relacionado con una mutación del gen *PHOX2B*, que debutó en el periodo neonatal y que se asocia también a problemas autonómicos (enfermedad de Hirschsprung) y a tumores de la cresta neural (v. cap. 446.2). Sin embargo, en pacientes con síndrome ROHHAD no se han observado mutaciones de *PHOX2B* y de otros genes candidatos.

El término **encefalitis de los ganglios basales** se utiliza para describir a los pacientes con una afectación predominante o aislada de dichas estructuras. Estos pacientes suelen tener anomalías de los movimientos y enfermedades neuropsiquiátricas. Aunque estas manifestaciones clínicas tengan múltiples etiologías, como procesos metabólicos, tóxicos, genéticos e infecciosos, en algunos pacientes se ha sugerido una etiología inmunomedida. No se han realizado ensayos clínicos, pero en publicaciones de casos aislados y en pequeñas series de casos no controlados se ha descrito el beneficio potencial de la inmunoterapia. Se han identificado raramente anticuerpos contra el receptor de dopamina 2 en estos pacientes, así como en pacientes con corea de Sydenham y síndrome de Tourette.

El **síndrome de seudomigraña con pleocitosis (PMP) o cefalea con déficits neurológicos y linfocitosis del LCR (HaNDL)** es una entidad mal definida que afecta predominantemente a varones adultos jóvenes con antecedentes familiares de migraña, aunque puede haber casos en adolescentes. Este síndrome se caracteriza por episodios repetidos de cefalea intensa con déficits neurológicos transitorios acompañados de linfocitosis aséptica del LCR y una RM cerebral normal. Los pacientes suelen presentar una presión de apertura elevada del LCR, hiperproteíno-rraquia y enlentecimiento focal del EEG, que se normalizan después de los episodios de cefalea. Debido a las características inflamatorias del LCR y a la alta prevalencia de síntomas prodromicos seudovirales se ha propuesto un mecanismo mediado por factores infecciosos-autoinmunitarios. Otras teorías son la depresión cortical propagada y la activación trigémino-vascular.

Un mecanismo inmunomediado y la activación trigémino-vascular también se consideran posibles mecanismos de la **migranya oftalmoplájica**, denominada también **neuralgia craneal recurrente**. Este trastorno afecta, sobre todo, a niños pequeños y se caracteriza por episodios recidivantes de cefalea y parálisis de los nervios craneales III, IV y/o VI. A diferencia de la PMP/HaNDL, el análisis del LCR no muestra pleocitosis y en alrededor del 75% de los pacientes la RM muestra un engrosamiento neural focal y realce con la inyección de contraste. Los datos observacionales sugieren que el tratamiento con corticoides puede ser beneficioso. En este síndrome, así como en la PMP/HaNDL, el diagnóstico diferencial incluye trastornos estructurales, neoplásicos, traumáticos, metabólicos e infecciosos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 617

Trastornos neurodegenerativos de la infancia

Jennifer M. Kwon

Dentro de los trastornos neurodegenerativos de la infancia se incluye un amplio y heterogéneo grupo de enfermedades por defectos genéticos y bioquímicos. A los niños con sospecha de un trastorno neurodegenerativo antiguamente se les realizaban biopsias cerebrales y rectales (nerviosas), pero en el momento actual, gracias a las modernas técnicas de neuroimagen y a las pruebas de diagnóstico molecular, rara vez son necesarios estos procedimientos invasivos. La prueba diagnóstica más importante sigue siendo una anamnesis y una exploración física minuciosa. El rasgo que distingue a la enfermedad neurodegenerativa es la **regresión y el deterioro progresivo** de la función neurológica con pérdida del habla, la visión, la audición o la locomoción, asociadas a menudo con convulsiones, dificultades de alimentación y deterioro cognitivo. La edad de comienzo, la velocidad de progresión y los signos neurológicos principales determinan si la enfermedad afecta

principalmente a la sustancia blanca o a la sustancia gris. Los trastornos de la sustancia blanca se caracterizan por la afectación de la neurona motora superior y por espasticidad progresiva; en los trastornos de la sustancia gris es típico observar convulsiones, deterioro intelectual y pérdida de agudeza visual al inicio de la enfermedad. Una historia clínica precisa confirma la afectación del neurodesarrollo, mientras que la exploración neurológica localiza el proceso dentro del sistema nervioso. Aunque la evolución de un cuadro degenerativo suele ser mortal y las terapias disponibles a menudo solo tienen un efecto limitado, es importante establecer un diagnóstico correcto para ofrecer un consejo genético adecuado y poner en marcha estrategias preventivas. El trasplante de médula ósea y otras técnicas novedosas pueden evitar la progresión de la enfermedad en algunos individuos presintomáticos o en una etapa muy precoz en la evolución de la enfermedad. La prevención mediante diagnóstico prenatal es factible en todos los procesos en los que se conozca el defecto genético específico (muestras de vellosidades coriónicas o amniocentesis), así como la detección de portadores. En la [tabla 617.1](#) se resumen algunos trastornos neurodegenerativos y metabólicos según la edad habitual de comienzo.

617.1 Esfingolipidos

Jennifer M. Kwon

Las esfingolipidos se caracterizan por el almacenamiento intracelular de sustratos lipídicos derivados del catabolismo defectuoso de los esfingolípidos que componen las membranas celulares ([fig. 617.1](#)). Se dividen en seis

Tabla 617.1 Trastornos metabólicos seleccionados asociados con regresión del desarrollo

EDAD DE COMIENZO (años)	ENFERMEDADES	COMENTARIOS
<2, a menudo con hepatomegalia o afectación hepática	Intolerancia a la fructosa Galactosemia Glucogenosis (por almacenamiento de glucógeno) de los tipos I-IV Mucopolisacaridosis de los tipos I y II Gangliosidosis GM ₁ Enfermedad de Niemann-Pick, tipo infantil Síndrome de Zellweger Enfermedad de Gaucher (forma neuropática) Síndromes de glucoproteína deficiente en hidratos de carbono	Vómitos, hipoglucemias, trastornos de la alimentación, fallo de medro (cuando se administra fructosa) Letargia, hipotonía, ictericia, cataratas, hipoglucemias (cuando se administra lactosa) Hipoglucemias, cardiomegalia (tipo II) Facies tosca, rigidez articular Facies tosca, macroglosia, mancha de color rojo cereza macular Enfermedad de la sustancia gris, fallo de medro Hipotonía, frente elevada, facies aplana Postura en extensión, irritabilidad Desmielinización, hipoplasia cerebelosa
<2, sin hepatomegalia	Enfermedad de Krabbe Síndrome de Rett Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce Fenilcetonuria Enfermedad de Menkes Enfermedad de Tay-Sachs, gangliosidosis GM ₂ Encefalopatía necrosante subaguda de la enfermedad de Leigh Enfermedad de Canavan Enfermedad neurodegenerativa por acúmulo cerebral de hierro (v. tabla 617.4)	Irritabilidad, postura en extensión, atrofia óptica y ceguera Niñas con desaceleración del crecimiento craneal, pérdida de habilidades manuales, movimientos de frotamiento de las manos, afectación de habilidades lingüísticas, apraxia de la marcha Trastornos para alimentarse, temblores, mioclonías, opistotónos Pigmentación con la luz, microcefalia Hipertonia, irritabilidad, convulsiones, pelo anormal Crisis, mancha de color rojo cereza macular, respuesta al sobresalto aumentada Enfermedad de la sustancia blanca, lesiones en ganglios basales del tronco del encéfalo Enfermedad de la sustancia blanca, macrocefalia Atrofia cerebelosa, atrofia óptica, acúmulo de hierro en ganglios basales, trastornos del movimiento
2-5	Enfermedad de Niemann-Pick de los tipos III y IV Enfermedad de Wilson Ceroidolipofuscinosis neuronal Encefalopatías mitocondriales (p. ej., epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas [MERRF]) Ataxia-telangiectasia Enfermedad neurodegenerativa por acúmulo cerebral de hierro Leucodistrofia metacromática Adrenoleucodistrofia	Hepatoesplenomegalia, dificultades de la marcha Hepatopatía, anillo de Kayser-Fleischer; el deterioro cognitivo es tardío Enfermedad de la sustancia gris Enfermedad de la sustancia gris Enfermedad de los ganglios basales Enfermedad de los ganglios basales Enfermedad de la sustancia blanca Enfermedad de la sustancia blanca, problemas de conducta, deterioro del rendimiento escolar, pérdida de visión
5-15	Adrenoleucodistrofia Ceroidolipofuscinosis neuronal, juvenil y del adulto Enfermedad de Refsum Sialidosis II, forma juvenil	Los mismos que en la adrenoleucodistrofia a los 2-5 años Enfermedad de la sustancia gris Neuropatía periférica, ataxia, retinitis pigmentaria Mácula de color rojo cereza, mioclonía, ataxia, facies tosca

Modificada de Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, WB Saunders, p 542.

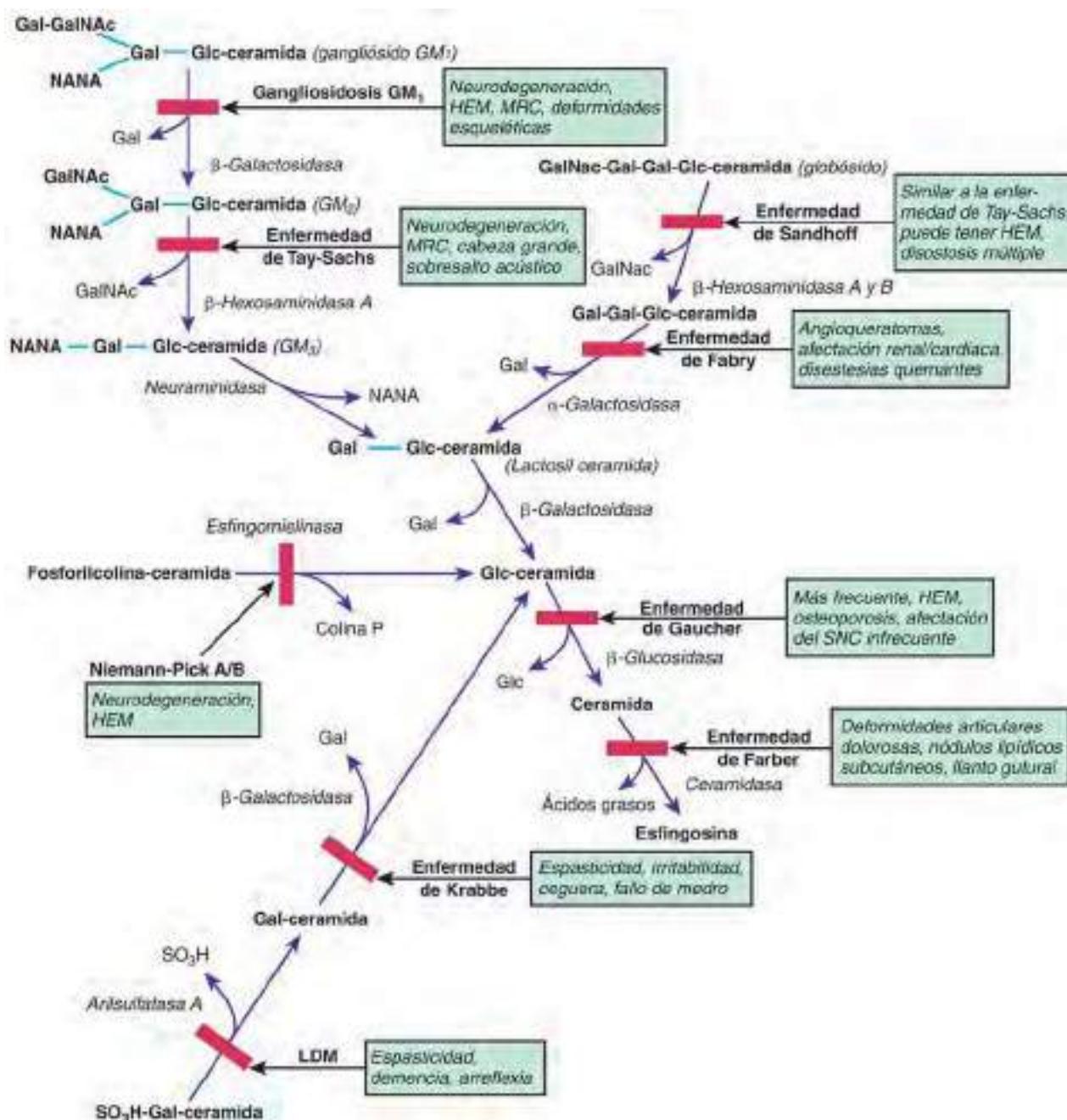


Fig. 617.1 Vía de degradación de los esfingolípidos que muestra la localización de los déficits enzimáticos y sus trastornos asociados. Los esfingolípidos están compuestos por una base de ceramida con cadenas laterales de oligosacáridos. Gal-, galactosil-; GM₁, N-acetil-galactosamina; GM₂, N-acetil-neuramínico; Glc-, glucosil-; HEM, hepatoesplenomegalia; LDM, leucodistrofia metacromática; MRC, mancha de color rojo cereza (retiniana); NANA, ácido N-acetil-neuramínico; SNC, sistema nervioso central.

categorías: enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, gangliosidosis GM₁, gangliosidosis GM₂, enfermedad de Krabbe y leucodistrofia metacromática. Las enfermedades de Niemann-Pick y de Gaucher se comentan en el capítulo 104.4.

GANGLIOSIDOSIS

Véase también el capítulo 104.4.

Los gangliósidos son glucoesfingolípidos, un componente habitual de la membrana neuronal y sináptica. La estructura básica de un gangliósido GM₁ consta de una cadena de oligosacáridos acoplada a un grupo hidroxilo de ceramida y de ácido siálico unido a galactosa. Los gangliósidos se catabolizan por la escisión secuencial de las moléculas de azúcar por parte de exoglucosidasas específicas. Las anomalías en el catabolismo dan lugar a la acumulación del gangliósido en el interior de la célula. Los defectos en la degradación del gangliósido pueden clasificarse en dos grupos: gangliosidosis GM₁ y gangliosidosis GM₂.

Gangliosidosis GM₁

Los tres subtipos de gangliosidosis GM₁ se clasifican en función de la edad de presentación: infantil (tipo 1), juvenil (tipo 2) y del adulto (tipo 3). El cuadro se hereda con carácter autosómico recesivo y se debe a un déficit significativo de β-galactosidasa ácida. Esta enzima puede analizarse en los leucocitos y en fibroblastos cultivados. El gen de la β-galactosidasa ácida se ha ubicado en el cromosoma 3p22.3. Es posible establecer un diagnóstico prenatal midiendo la β-galactosidasa ácida o por pruebas moleculares directas en células amnióticas cultivadas.

La **gangliosidosis GM₁ infantil** debutó en el momento de nacer o durante el período neonatal con anorexia, dificultad de succión y estancamiento ponderal. Hay un retraso global del neurodesarrollo y crisis generalizadas refractarias. El fenotipo es característico y tiene muchas similitudes con el síndrome de Hurler. Los rasgos faciales son toscos, la frente es prominente, el puente nasal está deprimido, la lengua es grande (macroglosia) y las encías están hipertrofiadas. Se aprecia hepatoesplenomegalia en los primeros

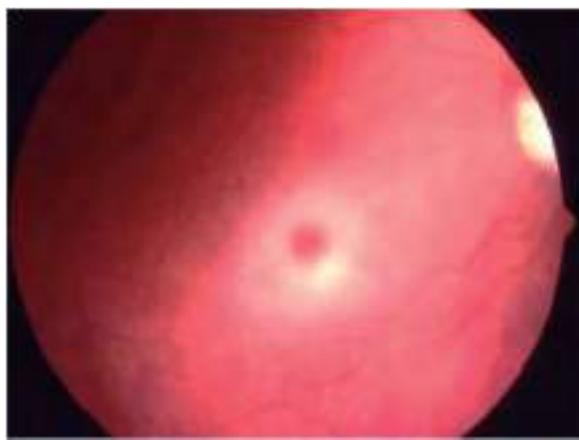


Fig. 617.2 Mancha de color rojo cereza en un paciente con gangliosidosis GM₁. Obsérvese el anillo blanquecino de células ganglionares cargadas de esfingolípidos rodeando a la fóvea. (De Leavitt JA, Kotagal S: The "cherry red" spot, Pediatr Neurol 37(1):74-75, 2007, Fig 1.)

estadios como consecuencia de la acumulación de histiocitos espumosos y una cefoescrosis debido al acuñamiento anterior de los cuerpos vertebrales. En la exploración neurológica se observa una deficiente empatía con el medio, ceguera progresiva, sordera, tetraplejia espástica y rigidez de descerebración. Aproximadamente en el 50% de los casos se aprecia una mancha de color rojo cereza en la región macular. La **mancha de color rojo cereza** se caracteriza por un anillo opaco (células ganglionares retinianas cargadas de esfingolípidos) que rodea la fóvea roja normal (fig. 617.2). Es raro que estos niños sobrevivan más allá de los 2-3 años y pueden fallecer como consecuencia de una neumonía por aspiración.

La **gangliosidosis GM₁** juvenil tiene un inicio más tardío y comienza alrededor del año de vida. Los síntomas iniciales suelen ser descoordinación, debilidad muscular, ataxia y regresión del lenguaje. Después, las manifestaciones principales son convulsiones, espasticidad, rigidez de descerebración y ceguera. A diferencia de la forma infantil, no suele asociarse a rasgos faciales tontos ni hepatoesplenomegalia. La exploración radiológica de la columna lumbar puede mostrar un leve acuñamiento vertebral. Los niños no suelen sobrevivir más allá de los 10 años. La **gangliosidosis GM₁ del adulto** es un trastorno lentamente progresivo que cursa con espasticidad, ataxia, disartria y deterioro cognitivo progresivo.

Gangliosidosis GM₂

Las gangliosidosis GM₂ son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios autosómicos recesivos en el que se incluyen diferentes subtipos, como la enfermedad de Tay-Sachs (ETS), la enfermedad de Sandhoff, la gangliosidosis GM₂ juvenil y la gangliosidosis GM₂ del adulto. La ETS es más prevalente en la población de judíos asquenazies, con una frecuencia de portadores aproximada de 1/30 en judíos en Estados Unidos. La ETS se debe a mutaciones en el gen *HEXA* localizado en el cromosoma 15q23. Los lactantes afectados parecen normales hasta alrededor de los 6 meses, salvo por una marcada reacción de «sobresalto» ante los ruidos que es evidente desde poco después de nacer. Después, en los niños afectados se aprecia un retraso en su desarrollo neurocognitivo, y hacia el primer año de vida pierden la capacidad para mantenerse en pie, sentarse y vocalizar. La hipotonía inicial evoluciona a espasticidad progresiva y se acompaña de un deterioro progresivo con convulsiones, ceguera, sordera y aparición de la mancha de color rojo cereza en casi todos los pacientes (v. fig. 617.2). La macrocefalia se hace evidente hacia el año de vida y se debe al depósito cerebral de gangliósido GM₂, del orden de 200 a 300 veces superior a lo normal. Pocos niños sobreviven más allá de los 3-4 años y la muerte generalmente se produce por aspiración o bronconeumonía. En los tejidos de los pacientes con ETS se ha encontrado un déficit de la isoenzima hexosaminidasa A. Está disponible una prueba fiable y económica (hexosaminidasa A en suero o leucocitos) para la detección del estado de portador y esto ha sido una herramienta eficaz en la población definida de judíos asquenazies. El cribado dirigido es responsable de que en el momento actual los pocos niños que nacen en EE.UU. con ETS sean habitualmente hijos de padres de ascendencia no judía a los que no se les realiza de rutina el cribado.

La **enfermedad de Sandhoff** es muy similar a la ETS en su forma de presentación, incluida la pérdida progresiva de las capacidades motoras y el

lenguaje, que comienza a los 6 meses. La mayoría de los pacientes presenta crisis comiciales, mancha de color rojo cereza, macrocefalia y facies de muñeca, pero los niños con enfermedad de Sandhoff también pueden tener esplenomegalia. Los potenciales evocados visuales (PEV) son normales en estadios precoces de la enfermedad de Sandhoff y de la ETS, pero están alterados a medida que progresa la enfermedad o dejan de evocarse. Los potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo (PEAT) muestran latencias prolongadas. El diagnóstico de la enfermedad de Sandhoff se basa en el hallazgo de niveles deficitarios de hexosaminidasa A y B en el suero y en los leucocitos. Los niños generalmente fallecen hacia los 3 años. La enfermedad de Sandhoff se debe a mutaciones del gen *HEXB* localizado en el cromosoma 5q13.

La **gangliosidosis GM₂ juvenil** aparece en edades intermedias de la infancia, en un inicio con torpeza motora seguida de ataxia. Gradualmente aparecen signos de espasticidad, atetosis, pérdida del lenguaje y crisis comiciales. Se acompaña de atrofia óptica, que produce pérdida progresiva de agudeza visual, pero rara vez se observa la mancha de color rojo cereza en la gangliosidosis GM₂ juvenil. El déficit de hexosaminidasa es variable (desde una deficiencia total hasta un nivel casi normal) en estos pacientes. La muerte sobreviene alrededor de los 15 años.

La **gangliosidosis GM₂ del adulto** se caracteriza por una gran variedad de signos neurológicos, como marcha atáxica lentamente progresiva, espasticidad, distonía, atrofia muscular proximal y disartria. Generalmente, la agudeza visual y la función intelectual están preservadas. La actividad de la hexosaminidasa A o de la A y la B está disminuida de forma significativa en el suero y en los leucocitos.

ENFERMEDAD DE KRABBE (LEUCODISTROFIA DE CÉLULAS GLOBOIDES)

La enfermedad de Krabbe (EK) es un raro trastorno neurodegenerativo autosómico recesivo caracterizado por una grave pérdida de mielina y por la presencia de cuerpos globoideos en la sustancia blanca. El gen de la EK (*GALC*) se localiza en el cromosoma 14q24.3-q32.1. La enfermedad se debe a una marcada deficiencia de la enzima lisosómica galactocerebrósido β-galactosidasa (*GALC*). La EK consiste más en una destrucción de la mielina que en una formación anormal de esta. Normalmente, la mielinización se inicia durante el tercer trimestre y se corresponde con un rápido incremento de actividad de *GALC* cerebral. En pacientes con EK, el galactocerebrósido no puede metabolizarse durante el recambio normal de la mielina debido al déficit de esta enzima. Cuando se inyecta galactocerebrósido en el cerebro de animales de experimentación, se observa la presencia de células globoideas. Se sugiere que en los seres humanos ocurre un fenómeno similar; el galactocerebrósido no metabolizado estimula la formación de células globoideas, las cuales reflejan la destrucción de las células oligodendrogliales. Puesto que las células oligodendrogliales son responsables de la elaboración de la mielina, su pérdida da lugar a una degradación de esta, lo que produce más galactocerebrósido y provoca un círculo vicioso de destrucción de la mielina.

Los síntomas de la EK aparecen durante los primeros meses de vida y consisten en irritabilidad y llanto excesivo, episodios inexplicados de hiperpirexia, dificultad para la alimentación y vómitos. Durante el estadio inicial de la EK, con frecuencia los niños son tratados de «cólicos» o de «alergia a la leche», con cambios frecuentes de las fórmulas. Pueden aparecer de forma precoz crisis generalizadas durante la evolución de la enfermedad. A medida que progresa la enfermedad, se observan alteraciones del tono muscular con rigidez y opistotónos, y pérdida de fijación visual secundaria a atrofia óptica. En los últimos estadios de la enfermedad, las principales manifestaciones clínicas son ceguera, sordera, ausencia de reflejos tendinosos profundos y rigidez de descerebración. La mayoría de los pacientes fallece hacia los 2 años. La RM convencional y la RM espectroscópica son útiles para evaluar la extensión de la desmielinización en la EK. El trasplante de células pluripotenciales del cordón umbilical de donantes no emparentados cuando el bebé se encuentra asintomático puede modificar favorablemente la evolución natural de la enfermedad, pero no será de utilidad en los pacientes con síntomas neurológicos.

Se ha descrito una *EK de comienzo tardío* que se inicia en la infancia o durante la adolescencia. Los pacientes presentan atrofia óptica y ceguera cortical, por lo que este proceso se confunde a menudo con las adrenoleucodistrofias. Es característica la alteración lentamente progresiva de la marcha debido a espasticidad y ataxia. Al igual que en la EK clásica, las células globoideas son abundantes en la sustancia blanca y los leucocitos son deficitarios en *GALC*. El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra una elevación de la concentración de proteínas y la velocidad de conducción nerviosa está muy retrasada debido a la desmielinización segmentaria de los nervios periféricos.

LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA (LDM)

Este trastorno del metabolismo de la mielina se hereda con carácter autosómico recesivo y se debe a un déficit de actividad de la arilsulfatasa A. El gen ARSA se localiza en el cromosoma 22q13.33. La ausencia o el déficit de arilsulfatasa A conducen a una acumulación de sulfato de cerebrósido en las vainas de mielina tanto del sistema nervioso central (SNC) como del sistema nervioso periférico debido a la incapacidad para escindir el sulfato de la galactosil-3-sulfato ceramida. Se piensa que el exceso de sulfato de cerebrósido causa una degradación de la mielina. El diagnóstico prenatal de la leucodistrofia metacromática (LDM) se realiza mediante el análisis de la actividad de la arilsulfatasa A en las vellosidades coriónicas o en cultivos de células de líquido amniótico. La aplicación de violeta de cresilo a las muestras de tejidos produce una tinción metacromática de los gránulos de sulfátido, lo que da nombre a la enfermedad. Algunos individuos con una actividad de la enzima arilsulfatasa A baja son clínicamente normales y presentan un estado de seudodeficiencia que solo puede confirmarse mediante pruebas genéticas o bioquímicas adicionales. Los individuos afectados por LDM se clasifican según la edad de comienzo: infantil tardía, juvenil y del adulto.

La LDM infantil tardía comienza de forma insidiosa con un trastorno de la marcha entre el primer y el segundo año de vida. Al inicio, el niño parece torpe y se cae con frecuencia, pero la marcha se deteriora progresivamente precisando apoyo para caminar. Las extremidades están hipotónicas y los reflejos tendinosos profundos, disminuidos o ausentes. En los meses siguientes, el niño pierde la independencia de la marcha y se evidencia un deterioro de la función intelectual. El habla es arrastrada y disártica, y el niño parece indiferente y apático. Se produce una alteración de la fijación de la mirada, existe nistagmo y la exploración de la retina muestra atrofia óptica. Al cabo de 1 año del inicio de la enfermedad, el niño es incapaz de mantenerse sentado sin ayuda y desarrolla una postura de decorticación progresiva. Hay afectación de la deglución y de la alimentación debido a una parálisis seudobulbar y es necesario practicar una gastrostomía para alimentarle. Finalmente, el paciente se encuentra estuporoso y fallece por aspiración o bronconeumonía hacia los 5-6 años. La evaluación neurofisiológica muestra cambios progresivos en los PEV, los PEAT y los potenciales evocados somatosensoriales (PESS), y la velocidad de conducción nerviosa (VCN) de los nervios periféricos está muy disminuida. Las imágenes de TC y RM cerebral muestran una hipodensidad difusa y simétrica de la sustancia blanca cerebral y cerebelosa, y en el análisis del LCR se detecta una elevación de la concentración de proteínas. El trasplante de médula ósea o la terapia génica con células madre hematopoyéticas lentivirales es una terapia experimental prometedora para el tratamiento de la forma infantil tardía de LDM en los pacientes identificados en una fase muy temprana de la evolución de su enfermedad.

La LDM juvenil tiene muchas características en común con la LDM infantil tardía, pero el inicio de los síntomas se retrasa hasta los 5-10 años. El deterioro del rendimiento escolar y las alteraciones de personalidad pueden presagiar el comienzo de la enfermedad. Despues aparecen descoordinación de la marcha, incontinencia urinaria y disartria. El tono muscular aumenta

y puede haber ataxia, distonía o temblor. En la fase final de la enfermedad aparecen crisis tónico-clónicas generalizadas que son difíciles de controlar. Los pacientes suelen sobrevivir hasta la adolescencia.

La LDM del adulto aparece entre la 2.^a y la 6.^a décadas de la vida. Se caracteriza por alteraciones de la memoria, trastornos psiquiátricos y cambios de personalidad. Los signos neurológicos progresivos, como espasticidad, distonía, atrofia óptica y convulsiones generalizadas, pueden conducir finalmente a una situación de encamamiento con postura de decorticación y arreactividad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

617.2 Ceroidolipofuscinosis neuronales

Jennifer M. Kwon

Las ceroidolipofuscinosis neuronales (CLN) constituyen un grupo de trastornos neurodegenerativos hereditarios por depósito lisosómico que se caracterizan por una pérdida de agudeza visual, demencia progresiva, convulsiones, deterioro motor y la muerte a edades tempranas. Su nombre procede de la acumulación intracelular de lipopigmentos fluorescentes, ceroide y lipofusciona. Abarcan a un grupo heterogéneo de trastornos desde el punto de vista genético y fenotípico (en la actualidad hay, al menos, nueve tipos de CLN) que tradicionalmente se han subdividido por la edad de comienzo, entre otras características clínicas. Se diferencian entre sí por el patrón ultraestructural asociado de las inclusiones en la microscopía electrónica. Antiguamente era necesaria una evaluación de las biopsias neuronales (cerebrales, rectales, conjuntivales o cutáneas) para establecer el diagnóstico. Gracias al desarrollo de las pruebas moleculares y enzimáticas se puede establecer un diagnóstico concreto de CLN mediante técnicas menos invasivas ([tabla 617.2](#)).

La **ceroidelipofuscinosis neuronal infantil (CLNI, Haltia-Santavuori)** se manifiesta al final del primer año de vida con crisis mioclónicas, deterioro intelectual y ceguera. En la exploración de la retina se observa atrofia óptica con decoloración marronácea de la mácula. La ataxia cerebelosa es muy acusada. El electrorretinograma (ERG) muestra típicamente ondas de pequeña amplitud o ausencia de ondas. La muerte se produce durante la infancia. La forma infantil se debe a mutaciones recessivas del gen para la enzima lisosómica palmitoil-proteína tioesterasa 1 (PPT1) en el cromosoma 1p32. Mediante microscopía electrónica se pueden observar depósitos granulares finos osmífilos intracelulares en diferentes células de los pacientes con esta forma infantil de CLN.

Hay un subgrupo de niños con déficit de la enzima PPT1 que tiene una evolución mucho menos grave, con rasgos clínicos similares a los de los pacientes con la forma de comienzo juvenil. Desde un punto de vista clínico,

Tabla 617.2 Características clínicas y genéticas de las ceroidolipofuscinosis neuronales

TIPO DE CLN	GEN*	PROTEÍNA	EDAD DE COMIENZO	PRESENTACIÓN CLÍNICA
Congénita	CLN10	Catepsina [†]	Nacimiento (pero puede debutar más tarde, incluso en adultos)	Convulsiones graves, ceguera, rigidez, muerte precoz Puede debutar de forma similar a la infantil tardía
Infantil	CLN1	Palmitoil-proteína tioesterasa 1 (PPT1) [‡]	6-24 meses	Comienzo precoz, progresión a menudo rápida de las convulsiones; deterioro motor y cognitivo con pérdida de agudeza visual
Infantil variante	CLN1		Desde los 3 años hasta la edad adulta	Evolución crónica Pérdida de agudeza visual seguida de deterioro motor y cognitivo lento y de convulsiones
Infantil tardía	CLN2 CLN5 CLN6 CLN7 CLN8	Tripeptidil peptidasa 1 (TPP1) [‡] Proteína parcialmente soluble Proteína de membrana Proteína de membrana Proteína de membrana	2-8 años	Convulsiones, a menudo graves e intratables; deterioro motor y cognitivo; pérdida visual
			5-10 años	Epilepsia grave, progresiva con retraso mental
Juvenil	CLN3	Proteína de membrana	4-10 años	La pérdida visual suele ser el síntoma inicial También tienen trastornos mentales y motores, y crisis

*Obsérvese que todos los genes de las CLN tienen el prefijo CLN. La forma del adulto (también denominada enfermedad de Kufs, con locus CLN4, causada por mutaciones de DNAJC5) no está bien caracterizada y no se incluye en la tabla. El estudio genético está disponible para todos los genes enumerados.

[†]Existen pruebas enzimáticas disponibles.

los pacientes con esta variante de CLNI tienen una evolución muy diferente a los de la forma infantil clásica rápidamente degenerativa, aunque presentan déficit de PPT1 y depósitos granulares finos osmiófilos en el examen histopatológico. No hay un genotipo *CLN1* claro que prediga la gravedad del fenotipo.

La **ceroídolipofuscinosis neuronal infantil tardía (CLNIT, Jansky-Bielschowsky)** se manifiesta generalmente por crisis mioclónicas que comienzan entre los 2 y los 4 años en un niño previamente normal. Posteriormente aparecen demencia, ataxia, pérdida progresiva de agudeza visual y microcefalia. La exploración de la retina muestra una atenuación marcada de los vasos, anomalías pigmentarias periféricas en forma de espículas óseas de color negro, atrofia óptica y una discreta pigmentación marrón en la región de la mácula. El ERG y los PEV son anormales en los primeros estadios de la enfermedad. El material autofluorescente se deposita en las neuronas, los fibroblastos y las células secretoras. El examen con microscopia electrónica del material almacenado en la biopsia cutánea o conjuntival muestra típicamente perfiles curvilíneos. La forma infantil tardía puede deberse a mutaciones autosómico recesivas de varios genes: el gen *CLN2*, que codifica una tripeptidil peptidasa 1 (TPP1), esencial para la degradación de la colecistocinina 8, así como en los genes *CLN5*, *CLN6* y *CLN8*, los cuales codifican proteínas integrales de membrana que no han sido completamente caracterizadas. El *CLN8* se conoce también como el locus del síndrome epiléptico de países del norte, también denominado epilepsia progresiva con retraso mental. La *CLN2* ha sido tratada con cerliponasa alfa intraventricular con menor deterioro en el lenguaje y la función motora aunque con efectos adversos graves.

La **ceroídolipofuscinosis neuronal juvenil (CLNJ, Spielmeyer-Vogt o enfermedad de Batten)** es la forma más frecuente de CLN y generalmente se debe a mutaciones autosómico recesivas en el gen *CLN3*. (Los pacientes que debutan clínicamente con CLNJ, pero que tienen déficit de PPT1 o de TPP1, se dice que tienen una forma de CLN de comienzo infantil o CLN infantil tardía, respectivamente.) Los niños afectados de CLNJ suelen estar asintomáticos durante los 5 primeros años de vida. Los síntomas iniciales suelen ser pérdida de agudeza visual y deterioro intelectual progresivo, y las alteraciones pigmentarias de la retina pueden ser interpretadas inicialmente como una retinitis pigmentaria. Las alteraciones del fondo de ojo son similares a las de la forma infantil tardía. Tras el comienzo de la enfermedad puede producirse un deterioro rápidamente progresivo con afectación de la cognición y de la personalidad, descoordinación motora y convulsiones. Las crisis mioclónicas no son tan frecuentes como en la forma infantil tardía, pero pueden desarrollar un parkinsonismo que puede impedir la deambulación. Los pacientes suelen fallecer al final de la segunda década de la vida o en los primeros años de la tercera. En la CLNJ por alteración del *CLN3*, la microscopia electrónica de los tejidos muestra una serie de depósitos en «huella dactilar» y, examinando un frotis de sangre periférica con el microscopio óptico, se pueden observar vacuolas en los linfocitos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

617.3 Adrenoleucodistrofia

Véase el capítulo 104.2

617.4 Sialidosis

Jennifer M. Kwon

La sialidosis se produce por un déficit de sialidasa lisosomal secundario a mutaciones autosómicas recesivas en el gen de la sialidasa (α -neuraminidasa, *NEU1*), localizado en el cromosoma 6p21.3. Clínicamente se reconoce una forma leve o sialidosis de tipo I y una forma grave o sialidosis de tipo II, con signos neurológicos y somáticos, que se caracterizan por la acumulación de oligosacáridos con ácido siálico y un aumento notable de la excreción urinaria de oligosacáridos que contienen ácido siálico.

La **sialidosis de tipo I o síndrome de mancha de color rojo cereza y mioclónias (MRCM)** se suele manifestar durante la segunda década de la vida con deterioro de la agudeza visual. El examen de la retina muestra una mancha de color rojo cereza, pero, al contrario de lo que ocurre en los pacientes con ETS, en los individuos con síndrome MRCM la agudeza visual empeora lentamente. Las mioclónias en las extremidades progresan de forma gradual, son a menudo debilitantes y acaban impidiendo al paciente la deambulación. Las mioclónias se desencadenan por los movimientos voluntarios, el tacto y

el sonido, y no se controlan con anticomiales. Además, la mayoría de los pacientes desarrolla crisis generalizadas que responden a los anticomiales.

Los pacientes con **sialidosis tipo II** debutan a una edad más temprana y presentan mancha de color rojo cereza y mioclónias, además de afectación somática que incluye rasgos faciales toscos, opacidad corneal (raramente) y disostosis múltiple que produce un acufamiento anterior de las vértebras lumbares. Se reconoce una forma congénita y una forma infantil de sialidosis tipo II dependiendo de la edad de presentación. El estudio de los linfocitos muestra vacuolas en el citoplasma, la biopsia hepática demuestra vacuolas citoplasmáticas en las células de Kupffer y en el citoplasma de las células de Schwann se observan vacuolas unidas a la membrana; todas ellas confirman la naturaleza multiorgánica de la sialidosis de tipo II. Las pruebas de neuroimagen y los estudios neurofisiológicos no demuestran hallazgos específicos. Se han descrito pacientes con sialidosis que sobreviven más allá de la quinta década.

Algunos casos que parecen ser una sialidosis de tipo II se deben a un déficit combinado de β -galactosidasa y α -neuraminidasa por ausencia de la proteína protectora/catepsina A (PPCA) que evita la degradación intracelular prematura de estas dos enzimas. Clínicamente, estos pacientes muestran una galactosidosis indistinguible de los que tienen una sialidosis de tipo II. Por tanto, se debe realizar un estudio para detectar el posible déficit de PPCA, así como de sialidasa, a todos los pacientes con características clínicas de sialidosis de tipo II y una concentración de oligosacáridos en orina elevada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

617.5 Trastornos neurodegenerativos misceláneos

Jennifer M. Kwon

ENFERMEDAD DE PELIZAEUS-MERZBACHER

La enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher (EPM) es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que se caracteriza por nistagmo y alteraciones de la mielina. Está causada por mutaciones del gen de la proteína proteolípida (*PPL1*), en el cromosoma Xq22, que es esencial para la formación de la mielina del SNC y la diferenciación de los oligodendrocitos. Mutaciones de este mismo gen pueden dar lugar a una paraparesia espástica familiar (paraparesia espástica progresiva de tipo 2 [SPG2]). Las mutaciones del gen *PPL1* que provocan la enfermedad pueden ser mutaciones puntuales, delecciones, duplicaciones génicas y otras alteraciones genéticas.

Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por nistagmo y movimientos erráticos de los ojos, además de flexión de la cabeza durante la etapa de lactante. El niño presenta un retraso en su neurodesarrollo y finalmente manifiesta ataxia, coreoatetosis y espasticidad. Puede acompañarse de atrofia óptica y disartria, y los pacientes suelen fallecer en la segunda o tercera década de la vida. El hallazgo histopatológico más importante es una pérdida de mielina con integridad de los axones, lo que sugiere un defecto de la función de la oligodendroglia. La RM muestra un patrón simétrico de retraso de la mielinización. Actualmente se reconocen nuevos fenotipos que han ampliado el espectro de la enfermedad, como la paraparesia espástica progresiva de tipo 2 y ciertas neuropatías periféricas que pueden ser resultado de una mutación en el gen *PPL1*.

Continúan siendo identificadas otras leucodistrofias hipomielinizantes similares a EPM y deberían considerarse en el diagnóstico diferencial de la EPM. Estas incluyen el síndrome de Allan-Herndon-Dudley y los trastornos relacionados con TUBB4A.

ENFERMEDAD DE ALEXANDER

Es un trastorno poco frecuente que provoca una macrocefalia progresiva y leucodistrofia. Está causada por mutaciones dominantes en el gen de la proteína ácida fibrilar glial (*PAFG*) en el cromosoma 17q21 y los casos dentro de una familia suelen ser esporádicos. El examen histopatológico del tejido cerebral demuestra un depósito de cuerpos hialinos eosinófilos denominados fibras de Rosenthal en los astrocitarios. Estos cuerpos siguen una distribución perivascular en todo el cerebro. En la forma infantil clásica de la enfermedad de Alexander, la degeneración de la sustancia blanca es más evidente en los lóbulos frontales. El diagnóstico puede sospecharse a partir de la RM (fig. 617.3) y la espectroscopía por RM, que muestra unos sustratos metabólicos anormales. Los niños afectados manifiestan un deterioro intelectual progresivo, espasticidad y crisis comiciales refractarias, y la muerte se produce hacia los 5 años. Sin embargo, hay formas más leves



Fig. 617.3 Enfermedad de Alexander. RM del paciente índice a los 15 meses. **A**, Secuencias axiales potenciadas en T2 (TR/TE: 4.000/99) a la altura de los ganglios basales y del tálamo donde se observa una hipointensidad de señal simétrica con predominio en la sustancia blanca perivenricular frontal, pero también subcortical y los ganglios basales. **B**, Realce anular perivenricular significativo tras la infusión intravenosa de gadolinio (secuencias potenciadas en T1; TR/TE: 400/88). (De Zafeiriou DL, Dragoumi P, Vargiami E: Alexander disease, J Pediatr 162:648, 2013.)

que debutan más tarde y que pueden cursar sin megalencefalia o sin el predominio frontal característico.

DEGENERACIÓN ESPONGIFORME DE CANAVAN

Véase el capítulo 103.15.

OTRAS LEUCODISTROFIAS

Los trastornos metabólicos y degenerativos pueden debutar con cambios notables de la sustancia blanca cerebral, como algunos trastornos mitocondriales (v. caps. 104.1 y 616.2) y la aciduria glutárica de tipo 1 (v. cap. 103.14). Además, el uso generalizado de la RM cerebral ha aportado una visión nueva de las leucodistrofias.

Un ejemplo es la leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente o ataxia con hipomielinización del sistema nervioso central (SNC) en la infancia, caracterizada por ataxia y espasticidad (fig. 617.4). Algunos pacientes presentan también atrofia óptica, convulsiones y deterioro cognitivo. La edad de presentación y la rapidez del deterioro en las leucodistrofias pueden ser bastante variables. En las formas de comienzo precoz, el deterioro suele ser bastante rápido y la muerte sobreviene pronto; en las formas de comienzo tardío, el declive mental suele ser más lento y más leve. Es interesante señalar que la desmielinización aguda en estos trastornos puede desencadenarse por fiebre o situaciones que provocan miedo. El diagnóstico de la sustancia blanca evanescente o ataxia con hipomielinización del SNC en la infancia se basa en las características clínicas, las anomalías típicas en la RM craneal y en las mutaciones autosómico recesivas en uno de los cinco genes etiológicos (*EIF2B1*, *EIF2B2*, *EIF2B3*, *EIF2B4* y *EIF2B5*) que codifican las cinco subunidades del factor de inicio de la traducción eucariota, eIF2B. En la figura 617.5 se resume un abordaje a las leucodistrofias basado en los hallazgos de la RM y la evaluación diagnóstica se resume en la tabla 617.3.

ENFERMEDAD DE MENKES

La enfermedad de Menkes (enfermedad del cabello ensortijado) es un trastorno neurodegenerativo progresivo de herencia recesiva ligada al cromosoma X. El gen de la enfermedad de Menkes, *ATP7A*, en Xq21.1, codifica una adenosín trifosfatasa de tipo P transportadora de cobre y las mutaciones de la proteína se asocian con una concentración sérica disminuida de cobre y ceruroplasmina, así como con un déficit de la absorción y el transporte de cobre a través del intestino. Los síntomas comienzan durante los primeros meses de vida y consisten en hipotermia, hipotonía y crisis mioclónicas generalizadas. Los pacientes tienen una facies típica con mejillas prominentes y rosadas y cabello ensortijado, blanquecino y frágil. El examen microscópico del pelo muestra varias anomalías, como tricorrhexis nodosa (fracturas a lo largo del tallo capilar) y *pili torti* (pelo enrollado). Hay importantes dificultades para la alimentación que originan un fallo de medro. El deterioro cognitivo grave y la atrofia óptica son características constantes de la enfermedad. Los cambios neuropatológicos consisten en degeneración serpenteante de la sustancia gris y cambios marcados en el cerebelo, con pérdida de la capa de células granulosas internas y necrosis de las células de Purkinje. En los

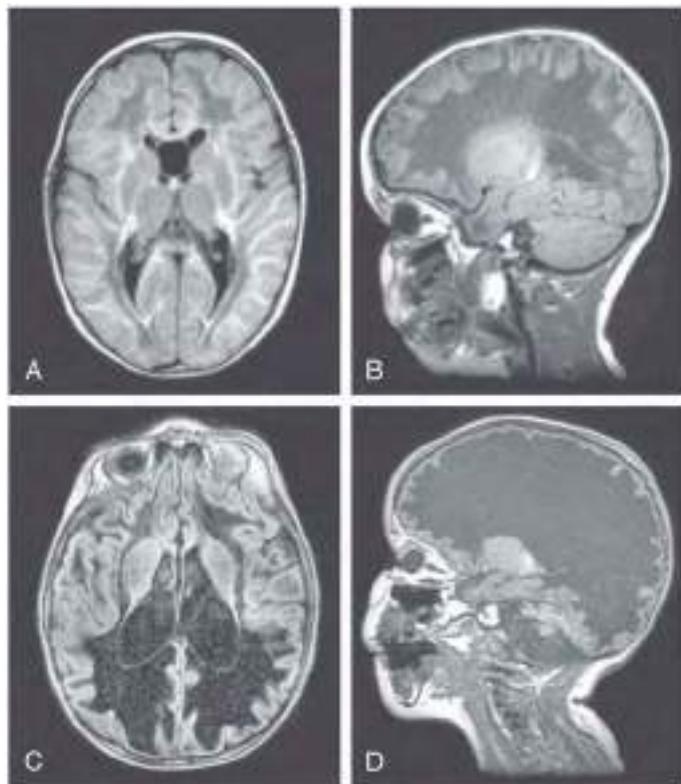


Fig. 617.4 Imágenes potenciadas en T1 y en FLAIR de un paciente con enfermedad evanescente de sustancia blanca. Imágenes potenciadas en FLAIR axiales (**A, C**) y en T1 sagitales (**B, D**) de un paciente a las edades de 1½ y 2½ años. La primera RM (**A, B**) se obtuvo poco después del inicio de los síntomas. La imagen inicial en FLAIR (**A**) muestra una alteración difusa y una degeneración quística parcial de la sustancia blanca cerebral, mientras que la imagen en FLAIR evolutiva (**C**) muestra que toda la sustancia blanca ha sido reemplazada por fluido. La imagen inicial potenciada en T1 sagital (**B**) muestra el patrón típico similar a una franja dentro de la sustancia blanca anómala, mientras que la imagen evolutiva (**D**) muestra que toda la sustancia blanca cerebral ha desaparecido y solo están preservados la corteza cerebral y el revestimiento ependimario. Sorprendentemente, la sustancia blanca ausente parece inflamada con un estiramiento de la corteza suprayacente de las circunvoluciones amplias. El cerebelo presenta una gran atrofia. (De Van der Knaap MS, Valk J: Magnetic resonance of myelination and myelin disorders, 3e. Heidelberg, 2004, Springer.)

pacientes no tratados, la muerte puede sobrevenir hacia los 3 años. Muy raramente, la enfermedad de Menkes se manifiesta en mujeres y, cuando lo hace, los síntomas son más leves.

En algunos pacientes con enfermedad de Menkes, el tratamiento con cobre-histidina puede ser eficaz para evitar el deterioro neurológico, sobre todo cuando dicho tratamiento se inicia durante el periodo neonatal o, preferiblemente, en la etapa fetal. Se puede detectar a estos niños en fase presintomática cuando hay antecedentes familiares de un hermano afectado. El cobre es esencial durante los estadios precoces del desarrollo del SNC y su ausencia probablemente justifica los cambios neuropatológicos. En los lactantes diagnosticados en la fase presintomática en los primeros 10 días de vida se puede comenzar un protocolo experimental de inyecciones subcutáneas diarias de cobre-histidina (en 2017 solo estaba disponible en los National Institutes of Health [NIH] en un programa supervisado por el Dr. Stephen Kaler). Parece que la respuesta óptima al tratamiento mediante inyección de cobre-histidina se observa solo en los pacientes diagnosticados en el periodo neonatal y cuyas mutaciones permitan una actividad residual del transporte de cobre.

El **síndrome del asta occipital**, una displasia esquelética causada por mutaciones diferentes en el mismo gen que produce la enfermedad de Menkes, es una enfermedad relativamente leve. Las dos enfermedades se confunden con frecuencia, puesto que las anomalías bioquímicas son idénticas. La resolución de las incertidumbres en relación con el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Menkes requerirá una correlación cuidadosa entre genotipo y fenotipo junto con ensayos clínicos adicionales sobre la terapia con cobre.

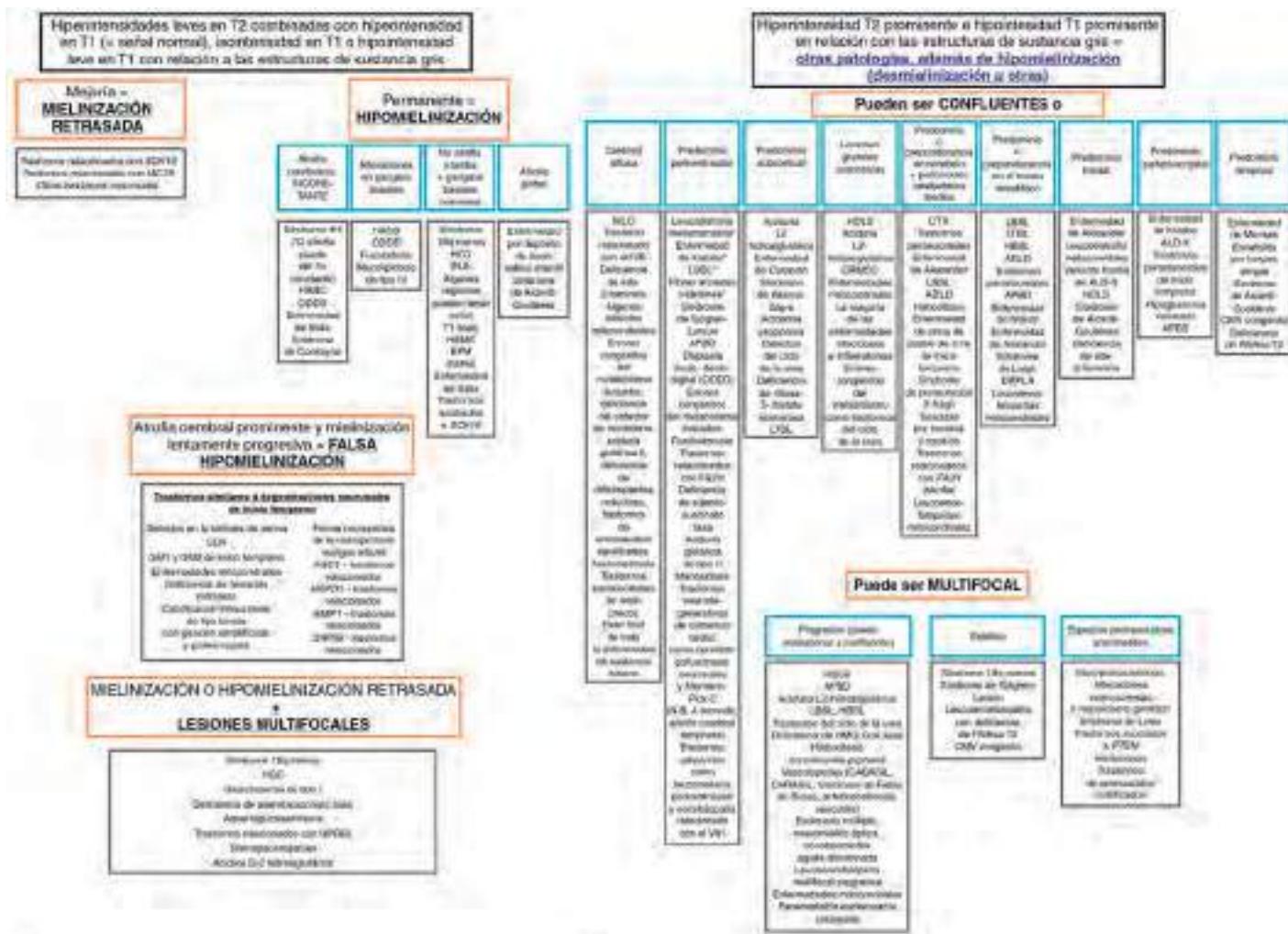


Fig. 617.5 Patrón de reconocimiento en la RM de las leucodistrofias y las leucoencefalopatías genéticas (Legs). Tres características principales ayudan a discriminar entre los distintos tipos de leucodistrofias y Legs. El primer diferenciador es la presencia o ausencia de hipomielinización (**A**). Dentro de este subconjunto, la presencia de mejoría de la mielinización o la atrofia dirige al facultativo hacia una serie de Legs. Dentro de las leucodistrofias hipomielinizantes verdaderas, la presencia de afectación de ganglios basales o cerebelosa ayuda más a depurar el diagnóstico. Si el patrón no es el de hipomielinización, entonces el segundo diferenciador es si las alteraciones de la sustancia blanca son confluentes o aisladas y multifocales (**B**). Si las alteraciones de la sustancia blanca son confluyentes, entonces el tercer discriminador es la localización predominante de las alteraciones (**B**). 4H, hipomielinización, hipodoncia e hipogonadismo hipogonadotrópico; ADLD, leucodistrofia autosómico dominante con síntomas autonómicos; APBD, enfermedad por cuerpos de poliglucosano del adulto; CLN, ceroidolipofuscinosis neuronal; CRMCC, microangiopatía cerebroretiniana con calcificaciones y quistes; CTX, xantomatosis cerebrotendína; DRPLA, atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana; trastorno relacionado con EIF2B (enfermedad de la sustancia blanca evanescente o CACH); EPM, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher; ESPM, enfermedad similar a Pelizaeus-Merzbacher; HACB, hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y cerebelo; HBSL, hipomielinización con afectación del tronco encefálico y médula espinal, y extremidades inferiores; HCC, hipomielinización con catarata congénita; HDLS, leucoencefalopatía hereditaria difusa con esferoides/leucodistrofia neuroaxonal con esferoides; HEMS, hipomielinización de estructuras mielinizadas precoces; LBSL, leucoencefalopatía con afectación troncoencefálica y medular espinal y lactato elevado; LTBL, leucoencefalopatía con afectación talámica y del tronco encefálico y lactato elevado; MLC, leucodistrofia megalencefálica con quistes subcorticales; ODDD, displasia óculo-dento-digital; X-ALD, adrenoleucodistrofia ligada a X. (Reconocimiento de patrones reimpresso con permiso de Genereviews; de Parikh S, Bernard G, Leventer RJ, et al: A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leucoencephalopathies, Mol Gen Metab 114:501-515, 2018, Fig 2, pp 508-509.)

SÍNDROME DE RETT (SR)

Este síndrome no es, estrictamente hablando, una enfermedad neurodegenerativa, sino un trastorno precoz del desarrollo cerebral marcado por un periodo de regresión del desarrollo y una desaceleración del crecimiento cerebral durante el primer año de vida después de una evolución neonatal normal. Es una enfermedad ligada a X que se produce predominantemente en mujeres. La frecuencia es de alrededor de 1/15.000-1/22.000 niños. El síndrome de Rett está causado por mutaciones en el gen *MeCP2*, gen en Xq28, el cual codifica un factor de transcripción que se une a isletos CpG metilados y silencia su transcripción. El desarrollo puede ser normal hasta el primer año de vida, momento en el que se hace evidente la regresión del lenguaje y de las habilidades motoras, así como una microcefalia progresiva. Una marcha atáxica o un temblor fino en los movimientos de las manos son hallazgos neurológicos precoces. La mayoría de los niños presenta una respiración peculiar en forma de suspiros con períodos intermitentes de

apnea, que pueden acompañarse de cianosis. El síntoma más característico del SR son los movimientos repetitivos de frotamiento de las manos y una pérdida de la utilización voluntaria y espontánea de estas; estas manifestaciones pueden no aparecer hasta los 2-3 años. La conducta autista es un hallazgo típico en todos los pacientes. En la mayoría de los casos aparecen convulsiones tónico-clónicas generalizadas que pueden controlarse bien con antiepilepticos. Con frecuencia presentan dificultades de alimentación y escasa ganancia de peso. Después del periodo inicial de regresión neurológica, la evolución de la enfermedad parece estacionarse y la conducta autista persiste. Las arritmias cardiacas pueden producir muerte súbita inesperada con una incidencia mayor que en la población general. Las niñas suelen sobrevivir hasta la edad adulta.

Los estudios post mortém muestran una disminución significativa del peso cerebral (el 60-80% del normal) como consecuencia del menor número de sinapsis y de la disminución de la longitud y de la cantidad de ramifi-

Tabla 617.3 Pruebas clínicas y de laboratorio que ayudan en el diagnóstico de leucodistrofias y leucoencefalopatías genéticas

PRUEBA CLÍNICA/LABORATORIO*	DIANA DIAGNÓSTICA
RM cerebral y medular (\pm gadolinio, \pm ERM)	Establecer enfermedad de sustancia blancas; \pm evidencia de fuga en la barrera hematoencefálica y acúmulo de metabolitos (trastornos mitocondriales, enfermedad de Canavan, síndrome de Sjögren-Larson, trastorno de la biogénesis peroxisomal)
Examen oftalmológico	Documentar signos oftalmológicos en varias leucodistrofias
TC craneal	Valoración de calcificaciones
Ácido grasos de cadena muy larga en plasma	Adrenoleucodistrofia ligada a X y adrenomieloneuropatía, y trastornos de la biogénesis y peroxisomal
Enzimas lisosomales (leucocitos)	Leucodistrofia metacromática, enfermedad de Krabbe, deficiencia múltiple de sulfatasa, galactosialidosis, sialidosis
Lactato en sangre, piruvato, aminoácidos	Trastornos mitocondriales
Punción lumbar (recuento celular, proteínas, \pm neopterina LCR, \pm interferón alfa)	Marcador inespecífico de desmielinización; \pm pleocitosis y marcadores para el síndrome de Aicardi-Goutières
Sulfátidos en orina	Leucodistrofia metacromática, deficiencia múltiple de sulfatasa
Ácidos orgánicos en orina	L-2-hidroxiglutarato; ácido N-acetil aspártico para enfermedad de Canavan; intermedios del ciclo de Krebs (trastornos mitocondriales)
Estudios neurofisiológicos (PEAT, EMG/VCN, PEV, PESS)	Caracteriza la afectación de los nervios craneales y periféricos, vías ópticas y tractos espinales
Análisis genético	Como se indicó para cada leucodistrofia o leucoencefalopatía genética

*Pueden estar indicadas pruebas adicionales para pacientes con determinadas presentaciones clínicas distintivas o características extraneurológicas sugestivas de una o más leucodistrofias específicas.

EMG, electromiograma; ERM, espectroscopia por resonancia magnética; LCR, líquido cefalorraquídeo; PEAT, potenciales evocados auditivos del tronco encefálico; PESS, potenciales evocados somatosensoriales; PEV, potenciales evocados visuales; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; VCN, velocidad de conducción nerviosa.

De Parikh S, Bernard G, Leventer RJ, et al: A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies, Mol Gen Metab 114:501-515, 2018, Table 6.



Fig. 617.6 Enfoque clínico y radiológico para el diagnóstico de la neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro. NBIA, neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro; SENDA, encefalopatía estática de la infancia con neurodegeneración en la edad adulta. (De Kruer MC, Boddaert N: Neurodegeneration with brain iron accumulation: a diagnostic algorithm, Semin Pediatr Neurol 19:67-74, 2012, Fig 1.)

caciones dendríticas. El fenotipo puede estar relacionado con un defecto de supresión de la expresión de genes que normalmente se encuentran silentes durante las fases tempranas del desarrollo posnatal. Aunque muy pocos varones con el fenotipo clásico de SR sobreviven, se ha detectado un número significativo de mutaciones en el gen *MeCP2* en el análisis genotípico de niños sin el fenotipo clásico de SR, pero con discapacidad intelectual y otros síntomas neurológicos. Se han demostrado mutaciones en el gen *MeCP2* en mujeres portadoras normales, en mujeres con síndrome de Angelman, en varones con encefalopatía letal, en el síndrome de Klinefelter (47 XXY) y en deterioro cognitivo familiar ligado a X. Los varones pueden presentar un síndrome similar al de Rett si poseen una duplicación de *MECP2*.

Algunas mujeres con un fenotipo Rett atípico asociado a epilepsia mioclónica refractaria en el período de lactancia, ralentización del crecimiento craneal y detención del neurodesarrollo presentan mutaciones en otro gen ligado al cromosoma X que codifica una seudocinasa 5 dependiente de ciclina (CDKL5), que puede interactuar con *MeCP2* y otras proteínas que regulan la expresión génica.

NEURODEGENERACIÓN CON ACUMULACIÓN CEREBRAL DE HIERRO

Este síndrome engloba varios trastornos dependientes de la edad de inicio, que se caracterizan por síntomas extrapiramidales y deterioro intelectual

Tabla 617.4 Resumen de los cuadros de neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro y genes (si se conocen)

ENFERMEDAD (ACRÓNIMO EN INGLÉS)	SÍNÓNIMO	GEN	POSICIÓN CROMOSÓMICA	PATOLOGÍA CL	VARIANTE DE INICIO EN LA INFANCIA		EDAD DE INICIO	PRESENTACIÓN CLÍNICA	VARIANTE DE INICIO TARDÍO
					EDAD DE INICIO	PRESENTACIÓN CLÍNICA			
PKAN	NBIA1	PANK2	20p13	No	Primeras infancia, alrededor de 3 años	PKAN típica	Adolescencia o inicio de la edad adulta	PKAN atípica	
PLAN	NBIA2, PARK14	PLA2G6	22q12	✓	Lactancia	Distrofia neuroaxonal del lactante	Adolescencia o inicio de la edad adulta		
FAHN	SPG35	FA2H	16q23	Desconocido	Infancia	Leucodistrofa, paraplejía espástica hereditaria	Edad adulta (hasta los 30 años)	Puede parecerse a la EP idiopática	
MPAN	—	C19orf12	19q12	✓	—	Síndrome piramidal y extrapiramidal			
Enfermedad de Kufor-Rakeb	PARK9	ATP13A2	1p36	✓	Infancia- adolescencia	Parkinsonismo, signos de la vía piramidal, alteraciones de los movimientos oculares			
BPAN	Síndrome SENDA	WDR45	Xp11.23	Desconocido	Infancia	Encefalopatía con regresión psicomotora, después estática	Después: 20-39	Inicio súbito, distonía progresiva y parkinsonismo	
Aceruloplasminemia	—	CP	3q23	No	—	—	50-59 (rango: 16-70)	Extrapiramidal, diabetes, demencia	
Neuroferritinopatía	—	CLF	19q13	No	—	—	40-49	Corea, distonía, demencia	
Casos idiopáticos de inicio tardío	—	Probablemente heterogéneo	Probablemente heterogéneo	Heterogéneos	—	—	Heterogénea	Parkinsonismo, puede parecerse a la enfermedad de Parkinson idiopática	

✓, presente; BPAN, neurodegeneración asociada a la proteína beta-propulsor; CLF, cadena ligera de ferritina; CP, ceruloplasmina; FA2H, ácido graso 2-hidroxilasa; FAHN, neurodegeneración asociada a ácido graso 2-hidroxilasa; MPAN, neurodegeneración asociada a la membrana mitocondrial; NBIA, neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro; PANK2, pantotenoato cinasa 2; PKAN, neurodegeneración asociada a pantotenoato cinasa; PLA2G6, fosfolípasa A2; PLAN, neurodegeneración asociada a PLA2G6; SENDA, encefalopatía estática de la infancia con neurodegeneración en la edad adulta; SPG, paraplejía espástica.

De Schneider SA, Zorzi G, Nardocci N: Pathophysiology and treatment of neurodegeneration with brain iron accumulation in the pediatric population, *Curr Treat Option Neurol* 15:652-667, 2013, Table 1.

y regresión, con depósito de hierro en los ganglios basales, con una variabilidad fenotípica significativa; sin embargo, un hallazgo característico de la RM es una *hipointensidad* de señal homogénea y simétrica en T2. Los trastornos frecuentes de neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro se presentan en la [tabla 617.4](#) y en la [figura 617.6](#) se muestra su enfoque diagnóstico. Las características clínicas, que son muy variables, pueden consistir en distonía, parkinsonismo, ataxia, espasticidad, síntomas psiquiátricos y deterioro intelectual. El tratamiento debería dirigirse al trastorno específico y suele ser sintomático en lugar de curativo. Se ha intentado utilizar quelantes de hierro, sin grandes beneficios a largo plazo.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

adicionales, incluidos un perfil autoinmunitario, pruebas de anticuerpos, pruebas metabólicas, pruebas genéticas, angiografía por cateterismo y, a veces, incluso biopsia cerebral, para la valoración de mimetizadores de una desmielinización, como son trastornos reumáticos sistémicos, trastornos mitocondriales, angeitis primaria del SNC, infección, neoplasia y condiciones genéticas, como las leucodistrofias ([tablas 618.2 y 618.3](#)).

La mayoría de los niños que presentan un episodio de desmielinización son monofásicos; no recurren. Los trastornos desmielinizantes monofásicos de la infancia incluyen la encefalomielitis aguda diseminada (EMAD), neuritis óptica (NO) y mielitis transversa (MT); las formas recurrentes de desmielinización incluyen EM y el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO).

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 618

Trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central

Cheryl Hemingway

Los trastornos desmielinizantes adquiridos del sistema nervioso central (SNC) en su conjunto son trastornos infrecuentes, con una incidencia anual de 0,5-1,66 por 100.000 niños. Producen una disfunción neurológica secundaria a ataques mediados por mecanismos inmunitarios sobre la sustancia blanca que aísla el encéfalo, los nervios ópticos y la médula espinal. La sustancia blanca aislante está constituida por la mielina contenida en los oligodendrocitos que rodean los axones nerviosos. A diferencia de lo que ocurre con las leucodistrofias determinadas genéticamente (denominadas a veces trastornos desmielinizantes) que producen una sustancia blanca alterada, los trastornos desmielinizantes adquiridos suelen afectar a la sustancia blanca formada normalmente.

Se han producido avances significativos en nuestro conocimiento de la patogénesis de la desmielinización junto a un interés creciente en el papel de las células B y de los anticuerpos del SNC en la desmielinización. Están reconocidos dos anticuerpos IgG que desempeñan un papel importante en la desmielinización, anticuerpos acuaporina 4 (Ac-AQP4) y anticuerpos de la glucoproteína mielínica del oligodendrocito (Ac-MOG). Las acuaporinas, proteínas de transporte de agua de la membrana plasmática, se expresan en los astrocitos y están implicadas en el movimiento de agua, la migración celular y la neuroexcitación. La glucoproteína mielínica del oligodendrocito se expresa exclusivamente en el SNC y, aunque solo es un componente menor de la vaina de mielina, su localización en las laminillas más exteriores y sobre la superficie celular de los oligodendrocitos, permite su unión a anticuerpos. El conocimiento creciente de la importancia de estos anticuerpos, junto a los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME), disponibles ha hecho que sea crucial un diagnóstico más preciso de los trastornos desmielinizantes.

Los síndromes desmielinizantes pediátricos se caracterizan clínicamente por 1) localización de los déficits neurológicos (es decir, un sitio único, como la médula espinal [mielitis transversa, MT], nervios ópticos [neuritis óptica, NO] o tronco del encéfalo, en contraposición con la desmielinización polirregional), 2) la presencia o ausencia de encefalopatía; 3) la evolución de la enfermedad (es decir, monofásica frente a episodios repetidos que afectan a la misma región del SNC o a otras nuevas), y 4) la presencia o ausencia de anticuerpos específicos.

La RM cerebral y espinal es útil para caracterizar tanto las lesiones desmielinizantes sintomáticas y clínicamente silentes, y predecir la probabilidad de una recurrencia posterior. Las RM seriadas pueden ser necesarias para confirmar el diagnóstico y pueden usarse para monitorizar la respuesta al tratamiento y guiar el escalado de TME. La presencia de bandas oligoclonales (BOC) en el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) se utiliza para confirmar el diagnóstico de esclerosis múltiple (EM) ([tabla 618.1](#)); su ausencia puede sugerir un diagnóstico alternativo. Sin embargo, se observan BOC en otras enfermedades inflamatorias del SNC. Pueden ser necesarios estudios

618.1 Encefalomielitis aguda diseminada

Cheryl Hemingway

La EMAD es un evento inflamatorio, desmielinizante de la infancia temprana que debutá con un comienzo agudo de déficits neurológicos *polifocales*, acompañados por una *encefalopatía* y cambios compatibles con desmielinización en la RM cerebral (v. [tabla 618.1](#)).

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la EMAD puede ocurrir a cualquier edad, la mayoría de las series comunican una edad de 5-8 años con un ligero predominio masculino. Las tasas de incidencia comunicadas oscilan entre 0,1 y 0,6 por 100.000 por año en la población pediátrica. La EMAD habitualmente es monofásica aunque puede producirse una recurrencia; si la recurrencia aparece 3 meses o más después del primer episodio, la condición se denomina *encefalomielitis diseminada multifásica* (EMDM). Hasta en el 50% de los casos de EMAD se ha observado que se asocian a una positividad con Ac-MOG en suero (v. cap. 618.6) y casi todos los casos de EMDM son positivos para Ac-MOG; por tanto, hay una gran probabilidad de que, en la medida en que la prueba de Ac-MOG esté más disponible, los casos de EMDM no positivos para Ac-MOG sean extremadamente raros. Un episodio de EMAD también puede seguirse de una desmielinización no EMAD en una nueva localización. En esta situación, si los Ac-MOG son negativos, puede diagnosticarse una EM. Si una EMAD se sigue de una recurrencia en una localización específica, como el nervio óptico (NO), entonces el diagnóstico es de EMAD-NO. Si están afectados el NO y la médula espinal, entonces es un TENMO (v. [tabla 618.1](#)); los dos últimos se asocian frecuentemente con positividad para Ac-MOG.

PATOGENIA

Se ha pensado que el mimetismo molecular inducido por una exposición infecciosa o una vacunación desencadena la producción de autoantígenos contra el SNC, aunque nunca se ha probado una relación causal. Muchos pacientes experimentan una enfermedad febril transitoria en el mes previo al inicio de la EMAD. Entre las infecciones que preceden a la EMAD están la gripe, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela, enterovirus, sarampión, parotiditis, rubéola, herpes simple y *Mycoplasma pneumoniae*. La EMAD posvacunal se ha descrito tras inmunizaciones frente a rabia, sarampión, parotiditis, rubéola, encefalitis B japonesa, tosferina, difteria-tétanos-polio y gripe, aunque el riesgo de EMAD posvacunación es significativamente menor que el de la infección en sí.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas iniciales de la EMAD pueden consistir en letargia, fiebre, cefaleas, vómitos, signos meníngeos y crisis convulsivas, incluido el estado epiléptico. La *encefalopatía* es la característica distintiva de la EMAD y asocia desde cambios en el comportamiento hasta irritabilidad persistente y coma. Puede resultar difícil asegurar la presencia de defectos neurológicos focales en los pacientes obnubilados o muy jóvenes, pero entre los signos frecuentes de EMAD están la pérdida visual, neuropatías craneales, ataxia y defectos motores y sensitivos, además de disfunción vesical o intestinal con desmielinización medular simultánea. Habitualmente, el curso clínico es rápidamente progresivo a lo largo de varios días. Puede ser necesario el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, sobre todo en pacientes con disfunción del tronco encefálico o aumento de la presión intracranal.

Tabla 618.1

Trastornos desmielinizantes agudos del sistema nervioso central

TRASTORNO	DEFINICIÓN
Encefalomielitis aguda diseminada (EMAD)	Un primer evento polifocal del SNC de causa presuntamente inflamatoria Encefalopatía presente que no puede explicarse por fiebre La RM a menudo muestra lesiones en T2 difusas, mal delimitadas Ausencia de síntomas, signos o hallazgos en RM nuevos pasados 3 meses
EMAD multifásica	Nuevo evento de EMAD 3 meses o más tras el evento inicial que puede asociarse con hallazgos clínicos y de RM nuevos o reemergencia de previos Asociada frecuentemente con la presencia de Ac-MOG
Síndrome clínicamente aislado (CIS)	Un primer evento desmielinizante del SNC monofocal o multifocal Encefalopatía ausente salvo la causada por la fiebre
Esclerosis múltiple (EM)	La EM puede diagnosticarse en aquellos en los que no hay ninguna explicación mejor si puede demostrarse una diseminación en el tiempo (DET) y en el espacio (DEE) Se satisface DEE cuando hay dos lesiones neurológicas que afectan a lugares separados (regiones periventricular, yuxtacortical, infratentorial o espinal) dentro del SNC Se satisface DET cuando La RM demuestra la presencia simultánea de una lesión captante de gadolinio y una lesión no captante Las BOC son positivas en el LCR o La RM de seguimiento tras, al menos, 30 días muestra acúmulo de una nueva lesión en T2
EM primaria progresiva	La EMPP es muy rara en la infancia, pero puede diagnosticarse tras 1 año de un déficit progresivo y 2 de los siguientes: 1) una RM positiva, 2) una RM medular positiva y 3) BOC positivas
Desmielinización asociada a Ac-MOG	EMDM: EMAD recurrente (v. antes) EMAD-NO: EMAD o EMDM seguida de neuritis óptica (NO) TENMO: NO y mielitis transversa aguda (MTA), bien secuencialmente o simultáneamente NO inflamatoria recurrente (NOIR) Desmielinización del tronco encefálico: episodios recurrentes de desmielinización que afectan, en particular, a la fosa posterior y al tronco encefálico
Trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO)	Siempre y cuando no haya una explicación mejor, si AQP4-positivo, entonces solo se necesita uno de los siguientes criterios centrales: neuritis óptica mielitis aguda síndrome de área postrema (náuseas, vómitos, hipo) síndrome troncoencefálico agudo narcolepsia, síndrome diencefálico agudo con lesiones en RM síndrome cerebral sintomático con lesiones en RM Si AQP4-negativos o no disponibles, se necesitan 2 criterios centrales (uno de los cuales necesita ser NO con RM cerebral compatible o cambios en el nervio óptico extensos longitudinalmente, MT longitudinalmente extensa o síndrome de área postrema con lesión compatible en RM) diseminación en el espacio (2 o más criterios centrales diferentes)

Tabla 618.2

Diagnóstico diferencial de los trastornos desmielinizantes

Lesiones multifocales de sustancia blanca	Desmielinización (p. ej., EMAD, EM, CIS, TENMO, AHL) Vasculitis primarias y secundarias (p. ej., angiitis primaria del SNC, neurosarcoidosis, LES, síndrome de Behçet, esclerodermia) Autoanticuerpos (p. ej., Ac-NMDAR, encefalopatía de Hashimoto) Mitocondrial (p. ej., POLG) Leucoencefalopatía (p. ej., DARS) Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada a X Migraña Variante normal Lesión previa y gliosis residual (p. ej., infecciones congénitas o daño hipóxico)
Lesiones de sustancia blanca bilaterales o difusas	Leucodistrofia (p. ej., LD adrenal, enfermedad de Alexander, LD metacromática, enfermedad de Krabbe) Leucoencefalopatía (p. ej., síndrome de Aicardi-Goutières) Mitocondrial (p. ej., neuropatía óptica hereditaria de Leber, enfermedad de Leigh, MELAS, MERFF) Tumoral (p. ej., gliomatosis cerebri, astrocitoma, linfoma) Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) Tumores Infecciosos
Lesiones en sustancia gris profunda, talámicas y estriatales	Infección (p. ej., micoplasma, virus de Epstein-Barr, virus del Nilo Occidental, encefalitis japonesa B, enterovirus) Enfermedad de los ganglios basales que responde a biotina (p. ej., SLC19A3) Encefalopatía necrosante aguda (ENA) y mutación del gen RANBP2

NEUROIMAGEN

El escáner mediante TC cerebral puede ser normal o mostrar regiones hipodensas. La RM craneal, que constituye la modalidad de imagen de elección, muestra típicamente grandes lesiones bilaterales, multifocales y a veces confluentes, edematosas similares a una masa en T2 con realce variable en el interior de la sustancia blanca y de la sustancia gris de los hemisferios cerebrales, el cerebelo y el tronco del encéfalo. A veces están afectadas estructuras de la sustancia gris profunda (p. ej., tálamo, ganglios basales), aunque esto puede no ser específico de la EMAD. La médula espinal puede tener una señal en T2 anormal o con refuerzo, con o sin signos clínicos de mielitis. Las lesiones de la EMAD en la RM parecen tener una antigüedad similar, pero su evolución puede retrasarse respecto a la presentación clínica. Las imágenes seriadas de RM entre 3 y 12 meses después de una EMAD muestran una mejoría y, en ocasiones, una resolución completa de las anomalías en T2, si bien puede permanecer una gliosis residual.

Una afectación grave puede progresar a una **leucoencefalopatía hemorrágica aguda** (enfermedad de Weston-Hurst) con lesiones de gran tamaño, edema, efecto de masa y una pleocitosis de células polimorfonucleares (a diferencia de la pleocitosis linfocítica del LCR que se observa en la EMAD típica).

PRUEBAS DE LABORATORIO

No existe ningún marcador biológico de la EMAD y los datos de laboratorio pueden ser sumamente variables. Los estudios del LCR a menudo son normales o pueden mostrar pleocitosis con predominio linfocítico o monocítico. Las proteínas del LCR pueden estar elevadas, sobre todo en estudios repetidos. Puede estar presente una producción elevada de inmunoglobulina en el LCR, aunque es rara una positividad verdadera de BOG. Los electroencefalogramas suelen mostrar un enlentecimiento generalizado, compatible con una **encefalopatía**, aunque la desmielinización multirregional de la EMAD también puede ser la causa del enlentecimiento focal o de descargas epileptiformes.

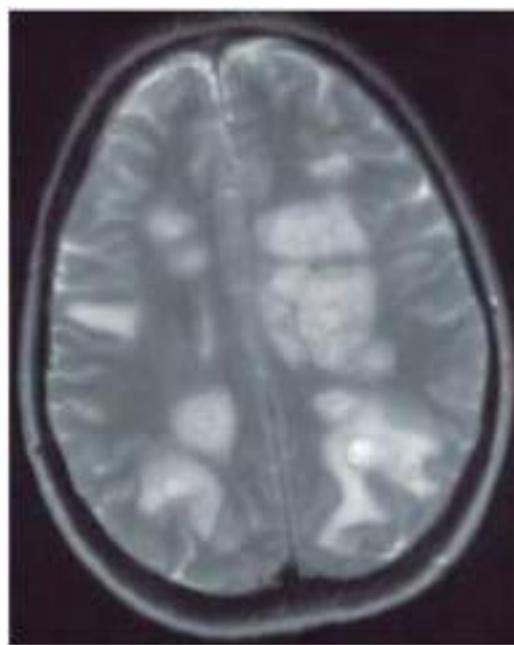


Fig. 618.1 Niña de 6 años diagnosticada de EMAD que debutó con encefalopatía, ataxia y déficits motores tras una infección vírica leve. La imagen de RM axial potenciada en T2 muestra lesiones bilaterales, difusas, mal delimitadas. Con frecuencia se observa un compromiso de la sustancia gris, incluido el tálamo y los ganglios basales.

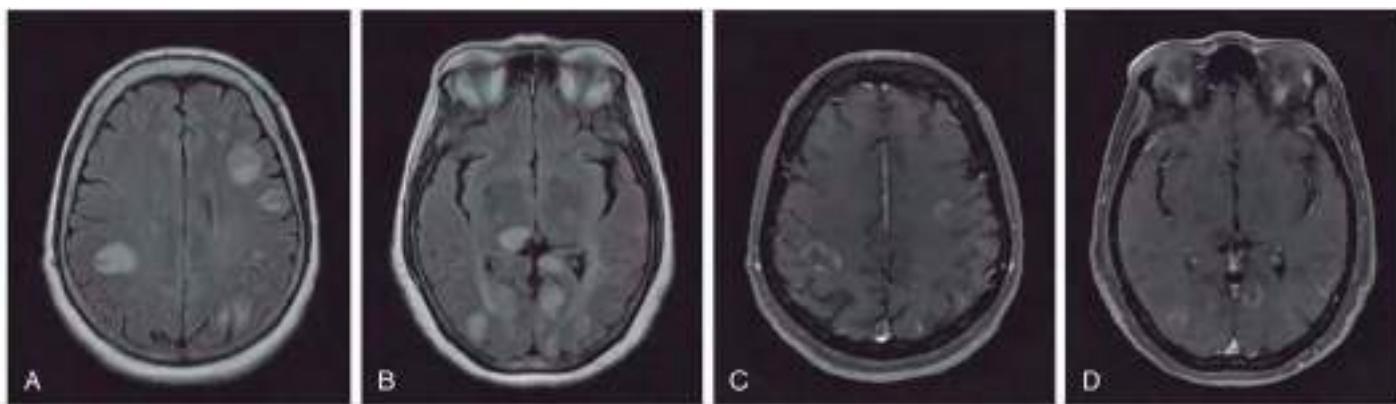


Fig. 618.2 Encefalomielitis aguda diseminada (EMAD). **A** y **B**, imágenes en T2-FLAIR que muestran numerosas lesiones en la sustancia blanca asimétricas, redondeadas hiperintensas, predominantemente subcorticales. Algunas lesiones afectan a la corteza. También se observa una lesión en el pulvinar derecho. **C** y **D**, la imagen poscontraste en T1 demuestra una captación en anillo incompleto asociada con estas lesiones. Todas las lesiones muestran características de imagen similares. Se observó una mejoría marcada tras el tratamiento esteroideo. (De Haaga JR, Boll DT (eds): CT and MRI of the whole body, ed 6, vol 1, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig 10-15, p 280.)

Tabla 618.3 Señales de alarma en la imagen por RM para el diagnóstico de niños con síndromes desmielinizantes adquiridos

Imagen en RM	Captación leptomeníngea	APSNCVPI Infección Tumor LHH	La captación leptomeníngea no es una característica de EM en adultos; ha surgido como una señal de alarma para vasculitis o procesos malignos en la cohorte pediátrica
	Lesión expansiva	Tumor Linfoma LMP Sarcoidosis	Aumento del tamaño lesional en T2 en imágenes seriadas está bien reconocido en EM, aunque esto siempre debería apuntar a considerar malignidad. Aumento de tamaño de una lesión predominantemente en sustancia blanca sin captación de contraste en un paciente tratado con terapia inmunosupresora (o un paciente con VIH conocido) debería apuntar a considerar una LMP. La LMP es un riesgo para pacientes con EM expuestos a terapias inmunosupresoras más intensas
	Hemorragia	ENA Ictus Cerebelitis LEAH Vaculitis del SNC de vaso grande APSNCVPI	Aunque las imágenes potenciadas en susceptibilidad revelan microfocos minúsculos de hemosiderina en pacientes de EM, una hemorragia suficientemente grande como para verse en secuencias de RM convencional no es una característica de SDA o de EM, y debería apuntar a considerar trastornos en los que está implicada específicamente la vascularización cerebral

APSNCVPI, angiitis primaria del sistema nervioso central infantil de vaso pequeño; EM, esclerosis múltiple; LEAH, leucoencefalitis aguda hemorrágica; LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; SDA, síndrome desmielinizante adquirido; SNC, sistema nervioso central; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

De O'Mahony I, Shroff M, Ranwell R. Mimics and rare presentations of pediatric demyelination. Neuroimaging Clin North Am 23:321-336, 2013. Table 2

Tabla 618.4 Características que pueden distinguir una EMAD de un primer brote de EM

	EMAD CON O SIN AC-MOG	EM
Edad y sexo	<10 años Niños y niñas por igual	>10 años Predominio en mujeres
Crisis epilépticas	+	—
Encefalopatía	+	—
Fiebre/vómitos	+	—
Historia familiar	No	20%
Neuritis óptica	Bilateral	Unilateral
Manifestaciones	Polisintomática	Monosintomática
LCR	Pleocitosis (linfocitosis) BOC negativas	Acelular BOC positivas
RM	Lesiones en T2 grandes, algodonosas, mal delimitadas, que afectan a la sustancia blanca y gris	Lesiones en T2 ovoideas que afectan a áreas yuxtagorticales, periventriculares o infratentoriales o lesiones espinales; lesiones hipointensas en T1
RM de control a los 30 días	No hay lesiones nuevas	Se observan lesiones nuevas

—, menos probable que esté presente; +, más probable que esté presente; Ac-MOG, anticuerpos para la glucoproteína mielinica del oligodendrocito; BOC, bandas oligoclonales; EM, esclerosis múltiple; EMAD, encefalomielitis aguda diseminada; LCR, líquido cefalorraquídeo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la EMAD es clínico apoyado por hallazgos en la RM, LCR y suero. El diagnóstico diferencial de la EMAD es amplio y debería considerarse un tratamiento antibiótico y antiviral empírico a la espera de los estudios infecciosos. El seguimiento con RM a los 3-12 meses de la EMAD suele mostrar mejoría; la presencia de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 deberían impulsar la reevaluación de otras etiologías, como una EM, trastornos asociados a anticuerpos, leucodistrofias, tumores, vasculitis o trastornos metabólicos mitocondriales o reumatológicos (v. [tablas 618.1 a 618.3](#)).

TRATAMIENTO

No se han llevado a cabo estudios aleatorizados con controles para comparar los tratamientos agudos de la EMAD o de otros trastornos desmielinizantes de la infancia, pero por lo general se utilizan corticoides a dosis altas (generalmente, metilprednisolona a una dosis de 20-30 mg/kg/día durante 5 días hasta una dosis máxima de 1.000 mg/día) seguido de una pauta oral descendente de prednisolona de 1-2 mg/kg/día (máximo: 40-60 mg/día) lo largo de 4-6 semanas. Otras opciones terapéuticas son la inmunoglobulina intravenosa (normalmente, 2 g/kg administrados a lo largo de 2-5 días) o la plasmaféresis (normalmente, 5-7 intercambios en días alternos) para casos refractarios o graves. No hay consenso sobre la cronología de estos tratamientos para la EMAD.

PRONÓSTICO

Muchos niños experimentan una recuperación motora completa tras la EMAD, pero pueden observarse defectos residuales y no son inhabituales los defectos cognitivos o los cambios del comportamiento. La recuperación se inicia en días o semanas aunque los síntomas desmielinizantes pueden fluctuar.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

618.2 Neuritis óptica

Cheryl Hemingway

La neuritis óptica (NO) se define como una inflamación de uno o ambos nervios ópticos. Se presenta con disfunción visual. Puede ser idiopática y puede ocurrir junto a otras condiciones inflamatorias sistémicas o condiciones inflamatorias del SNC, como EMAD, EM o TENMO.

EPIDEMIOLOGÍA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

La NO es uno de los síndromes desmielinizantes adquiridos más comunes y representa un cuarto de todas las presentaciones desmielinizantes en la infancia. La presentación típica es una pérdida visual unilateral o bilateral a lo largo de horas a días, visión cromática anómala, pérdida de campo visual

y, a veces, un defecto pupilar aferente relativo. La pérdida visual puede ser bastante grave, en la mayoría de los niños con una AV de 20/200 o peor. Son características habituales el dolor periocular o el dolor con los movimientos oculares y, a veces, cefalea. La NO bilateral es más frecuente en niños más pequeños y a menudo se asocia a una infección vírica precedente. La NO unilateral también puede seguirse en el tiempo de afectación bilateral. En algunos pacientes, el examen del fondo del ojo revela una inflamación en la cabeza del nervio óptico (papilitis), pero en otros la inflamación se produce en la porción retrobulbar del nervio óptico y, por tanto, el aspecto del nervio óptico es normal. A menudo se observa una palidez del nervio óptico tras un episodio inicial de NO o en aquellos con NO recurrente.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

El electrodiagnóstico, en concreto los potenciales evocados visuales (PEV), pueden ser útiles, ya que los PEV a menudo detectan una latencia prolongada. En los niños más pequeños, los PEV también pueden detectar episodios de NO clínicamente silentes en el ojo contralateral. La tomografía mediante coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés) puede detectar un cambio retiniano estructural, como un adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR), y puede ser útil para monitorizar al niño pequeño.

La RM de las órbitas puede ser normal, pero habitualmente muestra, en las imágenes potenciadas en T1, unos nervios ópticos engrosados, con una señal aumentada en los escáneres potenciados en T2 ([fig. 618.3F](#) y G). Se piensa que una NO longitudinalmente extensa que afecte al quiasma se asocia con más frecuencia con desmielinización mediada por anticuerpos. (v. [fig. 618.3C](#)).

No siempre está indicado el análisis del LCR para BOG, aunque esto junto a la RM cerebral es muy útil para predecir el riesgo de EM. A la vista de un escáner mediante RM normal y unas BOC negativas, el riesgo de desarrollar EM es extremadamente bajo.

Hay diversas condiciones que pueden tanto simular y estar asociadas a una NO. Es fundamental una revisión oftalmológica detallada y, dependiendo de la historia y los hallazgos clínicos, puede ser necesario investigar para excluir trastornos reumatólogicos sistémicos (p. ej., lupus eritematoso sistémico [LES], sarcoidosis, enfermedad de Behcet), enfermedades infecciosas (enfermedad vírica, enfermedad de Lyme, sifilis, tuberculosis), trastornos mitocondriales (p. ej., neuropatía óptica hereditaria de Leber), eventos vasculares o trastornos tóxicos, nutricionales o metabólicos. Se recomienda la determinación de anticuerpos en suero tanto Ac-AQP4 y Ac-MOG para asegurar que puede administrarse tratamiento profiláctico si estuviera indicado (p. ej., Ac-AQP4 positivos) o para proveer de consejo sobre el riesgo de recurrencia (positividad para Ac-MOG).

TRATAMIENTO

No se han realizado ensayos controlados aleatorizados para la NO pediátrica, aunque el estándar de tratamiento, basado en la experiencia clínica y en los ensayos en adultos, es de esteroides intravenosos a dosis altas (habitualmente, metilprednisolona, 20-30 mg/kg por día, con una dosis máxima de 1.000 mg por día). En adultos, el Optic Neuritis Treatment

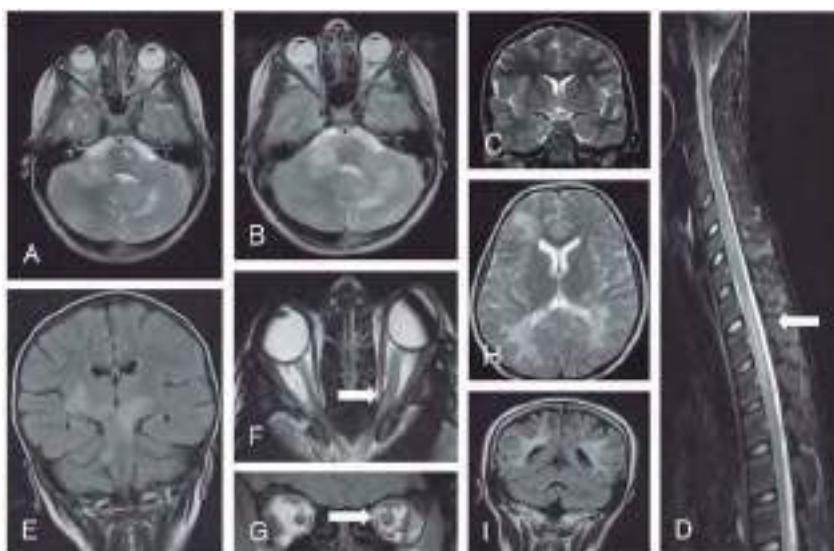


Fig. 618.3 Imágenes mediante RM que resaltan el espectro de los fenotipos posibles en los trastornos asociados a anticuerpos contra la glucoproteína mielinica del oligodendrocto (MOG). **A**, imagen mediante RM cerebral axial potenciada en T2-FLAIR de una niña de 6 años con NO bilateral, ataxia y letargia, diagnosticada inicialmente de EMAD hasta que recurrió (**B**) con lesiones posteriores múltiples en el tronco encefálico asociadas a Ac-MOG positivos. **C**, imagen mediante RM coronal potenciada en T2 con una NO longitudinalmente extensa con afectación tanto pre como posquiasmática y (**D**) imagen mediante RM espinal sagital con una MT longitudinalmente extensa de una niña de 9 años diagnosticada de TENMO asociada a Ac-MOG tras la presentación simultánea de una afectación visual bilateral y paraparesia que requirió soporte ventilatorio. **E**, imagen por RM cerebral en T2-FLAIR que demuestra lesiones asimétricas, bilaterales, mal definidas que afectan al tronco encefálico y se extienden hacia el pedúnculo cerebeloso medio. **F** y **G**, imagen por RM orbitaria que muestra un nervio óptico izquierdo engrosado en una niña de 13 años con NO izquierda recurrente asociada a Ac-MOG positivos. **H**, T2 axial, lesiones difusas, bilaterales, asimétricas similares al fenotipo de una leucodistrofia asociadas con Ac-MOG. **I**, imagen por RM coronal en T2-FLAIR que muestran de modo similar el aspecto parecido a una leucodistrofia a lo largo del tiempo en aquellos con desmielinización asociada a Ac-MOG de inicio joven.

Trial (ONTT) mostró que la administración de esteroides condujo a una recuperación más rápida, aunque no se observaron diferencias en el pronóstico visual a largo plazo. Al igual que en otros episodios graves de desmielinización, los siguientes tratamientos incluyen inmunoglobulina intravenosa (generalmente, 2 g/kg administrada durante 2-5 días) o plasmaféresis (generalmente, 5-7 sesiones administradas a días alternos); no hay evidencia clara de su beneficio y no existe consenso sobre cuándo usarlos en la NO aislada. Los ensayos en adultos se han concentrado en la neuroprotección; la fenitoína ha mostrado un efecto beneficioso sobre el adelgazamiento de la CFNR en la NO aguda.

PRONÓSTICO

Afortunadamente, en general se produce una recuperación completa de la agudeza visual de alto contraste (AVAC) en los niños, aunque a menudo se detecta un daño irreversible en la integridad estructural y puede evidenciarse mediante un adelgazamiento de la CFNR en la OCT, una visión cromática defectuosa y alteraciones en la agudeza visual de bajo contraste (AVBC). Se piensa que los pacientes pediátricos con desmielinización del nervio óptico asociada a anticuerpos AQP4 presentan con más frecuencia discapacidad visual a largo plazo que los pacientes con NO de otras causas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

618.3 Mielitis transversa

Cheryl Hemingway

La mielitis transversa (MT) es una condición caracterizada por el desarrollo rápido tanto de déficits motores como sensitivos en cualquier nivel de la médula espinal. La MT se presenta de forma aguda bien como una afectación medular parcial o completa con signos bilaterales en adultos y en niños más mayores con un nivel sensitivo claro. La MT tiene múltiples causas y puede ser idiopática o secundaria a una condición inmunomedida (post-infecciosa o dirigida por anticuerpos) o como resultado de una infección directa (mielitis infecciosa). En la MT, puede demostrarse evidencia de una inflamación de la médula espinal mediante una lesión captante documentada en la RM, pleocitosis en LCR (>10 células) o un aumento del índice de inmunoglobulina G (IgG). La progresión es rápida y el tiempo para una discapacidad máxima es más de 4 horas y más rápido de 21 días.

EPIDEMIOLOGÍA

La MT es más común en adultos aunque se estima que afecta alrededor de 2 por cada millón de niños por año. Se observa una distribución bimodal en aquellos menores de 5 años y mayores de 10 años. Aunque representan un subconjunto pequeño, los niños de 5 años y más jóvenes desarrollan una disfunción de la médula espinal a lo largo de unos pocos días. A menudo tienen una historia de una enfermedad infecciosa, posiblemente de origen vírico o por micoplasma, o de una inmunización unas pocas semanas antes del desarrollo de las alteraciones neurológicas. Con frecuencia, la pérdida clínica de función es grave y puede parecer completa. Aunque es común en estos casos una lenta recuperación (de semanas a meses), es probable que sea incompleta. La probabilidad de una deambulación independiente en niños pequeños es del 40% aproximadamente. Los hallazgos patológicos de infiltración perivascular con células mononucleares implica una base infecciosa o inflamatoria. Puede observarse una necrosis evidente de la médula espinal, que puede ligarse a etiologías específicas, incluidas etiologías infecciosas, como infección por enterovirus.

En niños más mayores, el síndrome puede ser diferente y los pronósticos pueden variar según las etiologías. Aunque el inicio también es rápido, con un nadir de la función neurológica que se produce entre los 2 días y las 2 semanas, la recuperación es más rápida y probable que sea completa. En un pequeño, pero importante número de casos, puede producirse una necrosis y daño irreversible. La condición puede asociarse con etiologías subyacentes, como entidades vasculíticas sistémicas (p. ej., LES), trastornos del SNC mediados por anticuerpos (p. ej., TENMO mediados por Ac-AQP4 o Ac-MOG), etiologías infecciosas (p. ej., micoplasma, enterovirus) o enfermedad idiopática. Las exploraciones patológicas o de imagen pueden mostrar inflamación aguda con desmielinización en algunos casos. No existe predisposición por sexo o familiar en aquellos con MT idiopática.

La **mielitis aguda flácida** es un trastorno idiopático (probablemente producido por enterovirus D68 o D71) que se presenta con una parálisis o debilidad, pleocitosis en LCR y una RM que demuestra mielitis con alteraciones a menudo en la sustancia gris del asta anterior. La parálisis puede ser asimétrica y habitualmente no se acompaña de un déficit sensitivo; la afectación de nervios craneales puede incluir debilidad facial, disgracia y disfagia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La MT a menudo se precede 1-3 semanas antes de una enfermedad leve inespecífica, un traumatismo mínimo o quizás una inmunización. Es frecuente una molestia o un dolor patentes en el cuello o en la espalda,

dependiendo del nivel de la lesión. En función de su gravedad, la condición progresa a parestesias, anestesia, ataxia, arreflexia y debilidad motora en la musculatura trúnica y apendicular en o distal a la lesión. La parálisis comienza como flacidez (paraparesia, tetraparesia), pero en unas pocas semanas se desarrolla espasticidad y se evidencia por hiperreflexia y clono. Raramente, la debilidad es unilateral. La unilateralidad sugiere la presencia de una lesión hemimedular, que se asocia más a menudo con EM y, de ser así, debería hacer sospechar en esta patología, sobre todo en adolescentes con esta presentación. La retención urinaria es frecuente y es un hallazgo temprano; más tarde aparece incontinencia en el transcurso. Aunque la mayoría tienen una pérdida sensitiva que se manifiesta como anestesia, parestesia o alodinia, los hallazgos sensitivos precoces pueden ser únicamente del cordón posterior, lo que refuerza la importancia de la evaluación de la sensibilidad vibratoria. Otros hallazgos pueden incluir priapismo o compromiso respiratorio, así como shock espinal y disreflexia autonómica subsiguiente.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Puesto que la MT aguda es un diagnóstico de exclusión, debería completarse una evaluación exhaustiva en todos los casos. El diagnóstico diferencial incluye, entre otras condiciones, el síndrome de Guillain-Barré, trastornos desmielinizantes, condiciones reumatológicas sistémicas, meningitis y mielitis infecciosas, infarto de la médula espinal, malformaciones arteriovenosas, traumatismos, lesiones con efecto de masa, distorsión ósea y del disco intervertebral, absceso y tumores vertebrales y de la médula espinal (tabla 618.5).

La RM sin y con contraste es esencial para descartar una lesión con efecto masa que requiera intervención neuroquirúrgica. En ambas condiciones, las imágenes potenciadas en T1 de la columna al nivel anatómico de la afectación pueden ser normales o pueden mostrar distensión de la médula espinal. En la forma infantil, las imágenes potenciadas en T2 muestran una intensidad de señal alta que se extiende a lo largo de múltiples segmentos. En la forma adolescente, la señal alta se localiza frecuentemente a nivel central y afecta a la sustancia gris y a la sustancia blanca vecina. Puede limitarse a uno o dos segmentos, pero con frecuencia se extiende a lo largo de múltiples segmentos. Se espera un grado limitado de captación de contraste tras la administración de gadolinio, especialmente en la forma infantil, y denota una condición inflamatoria. Las lesiones cervicales y cérvico-torácicas representan la mayoría de las lesiones agudas en la MT. Los cortes axiales de la médula espinal son inestimables y pueden ayudar a establecer las posibles etiologías. Un compromiso hemimedular puede indicar EM. La afectación medular global con una afectación cerebral típica y del nervio óptico pueden indicar TENMO. Si el compromiso es predominantemente de la sustancia gris, puede indicar un proceso vasculítico o infeccioso, incluidos LES o infección por enterovirus. Ocasionalmente se observa una captación en

las raíces nerviosas, lo que debería hacer sospechar un cuadro mixto (desmielinización central y periférica) o afectación de células del asta anterior (fig. 618.4). Hasta en el 6% de las presentaciones, la RM con 1,5T y 3T puede no mostrar lesiones en la médula espinal. La repetición de las imágenes a los 7 días en estos casos puede mostrar atrofia. También está indicada una RM cerebral. La evidencia de otros focos de desmielinización se observa en, al menos, el 40% de los pacientes y, dependiendo de la localización de las lesiones, debería considerarse EM, TENMO, TENO y/o EMAD.

Tabla 618.5 Simuladores clínicos y radiológicos de la mielitis transversa

PATOLOGÍA COMPRESIVA EXTRA AXIAL

1. Enfermedades de la columna vertebral
 - a. Traumatismos (p. ej., contundentes, penetrantes)
 - b. Subluxación atlantoaxial (p. ej., trisomía 21, mucopolisacaridosis de tipo IV, síndrome de Grisel)
 - c. Lesiones destructivas (p. ej., tuberculosis, linfoma, histiocitosis de células de Langerhans)
 - d. Enfermedad de Scheuerman
2. Patología epidural
 - a. Tumoral (p. ej., neuroblastoma, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing)
 - b. Absceso (p. ej., seno dérmico asociado, infección del cuerpo vertebral)
 - c. Hematoma
3. Aracnoiditis (p. ej., tuberculosis, criptococosis, infiltración carcinomatosa)
4. Inflamación de la raíz del nervio espinal (p. ej., síndrome de Guillain-Barré)

ENFERMEDADES DE LA MÉDULA ESPINAL

1. Malformación congénita (p. ej., quistes neuroentéricos, médula espinal anclada)
2. Infección (p. ej., enterovirus no polio, virus del Nilo Occidental, virus linfotrópico T humano 1, virus Zika, neurocisticercosis)
3. Enfermedades vasculares (p. ej., malformación arteriovenosa, cavernomas, síndrome de Cobb, infarto de la médula espinal)
4. Vasculitis (p. ej., LES, enfermedad de Behçet)
5. Enfermedades nutricionales (p. ej., deficiencia de vitamina B₁₂)
6. Daño tóxico (p. ej., quimioterapia, radiación)
7. Inmunomedidas (p. ej., EMADA, TENMO, EM), anticuerpos antirreceptor NMDA

Modificada de Thomas T, Branson HM: Childhood transverse myelitis and its mimics, Neuroimaging Clin North Am 23:267-278, 2013, Box 11.



Fig. 618.4 Mielitis transversa. **A**, imagen sagital en T2 que muestra una lesión longitudinal hipointensa en la médula espinal en una niña de 12 años con la primera presentación de un TENMO con Ac-APQ4 positivos (flecha). **B**, imagen sagital potenciada en T1 que muestra un segmento corto (flecha) en una niña de 14 años con NO y EM. Las imágenes axiales en T2 de la médula con diferentes etiologías muestran el aspecto típico hemimedular de la EM (**C**), afectación de células del asta anterior en la polio (**D**) y compromiso panmedular en el TENMO (**E**). (**C, D y E**, por cortesía del Dr. Felice D'Arco, Great Ormond Street Hospital, London.)

Tabla 618.6 Criterios de McDonald de 2017 para el diagnóstico de esclerosis múltiple en pacientes con un brote inicial

NÚMERO DE LESIONES CON EVIDENCIA CLÍNICA OBJETIVA		DATOS ADICIONALES NECESARIOS PARA UN DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE
≥2 brotes clínicos	≥2	Ninguno*
≥2 brotes clínicos	1 (así como una evidencia clara en la historia de un brote previo con una lesión que afecta a una localización anatómica distinta [†])	Ninguno*
≥2 brotes clínicos	1	Diseminación espacial demostrada por un brote clínico adicional que implica un lugar distinto del SNC o por RM [‡]
1 brote clínico	≥2	Diseminación temporal demostrada por un brote clínico adicional o por RM O documentación de BOC específicas en LCR [‡]
1 brote clínico	1	Diseminación espacial demostrada por un brote clínico adicional que implica un lugar distinto del SNC o por RM Y Diseminación temporal demostrada por un brote clínico adicional o por RM O documentación de BOC específicas en LCR [‡]

Si se satisfacen los criterios de McDonald de 2017 y no existe una explicación mejor para la presentación clínica, el diagnóstico es EM. Si se sospecha EM en virtud de un síndrome clínico aislado, pero no se reúnen completamente los criterios de McDonald de 2017, el diagnóstico es EM posible. Si surge otro diagnóstico durante la valoración que explique mejor la presentación clínica, el diagnóstico no es EM.

*No se requieren pruebas adicionales para demostrar diseminación espacial y temporal. No obstante, salvo que no sea posible realizar una RM, debería obtenerse una RMN encefálica en todos los pacientes en los que se considera el diagnóstico de EM. Además, debería realizarse una RM medular o un análisis de LCR en paciente con evidencia clínica o por RM insuficiente para apoyar EM, con una presentación distinta a un síndrome clínico aislado típico o con características atípicas. Si se realiza imagen u otras pruebas (p. ej., LCR), y son negativas, debe tenerse precaución antes de establecer un diagnóstico de EM y deberían considerarse otros diagnósticos alternativos.

[†]El diagnóstico clínico basado en hallazgos clínicos objetivos con dos brotes es más seguro. Una evidencia histórica razonable de un brote pasado, en ausencia de hallazgos neurológicos objetivos documentados, puede incluir acontecimientos históricos con síntomas y evolución característicos de un brote inflamatorio desmielinizante previo; sin embargo, al menos un brote debe apoyarse en hallazgos objetivos. En ausencia de evidencia objetiva residual, se necesita precaución.

[‡]La presencia de BOC específicas en LCR no demuestra una diseminación temporal *per se*, pero puede sustituir el requerimiento de la demostración de esta medida. De Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al: Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet 17:162-173, 2018.

LES y mielitis flácida aguda asociada a enterovirus. En pacientes con *encefalopatía* debe considerarse una EMAD.

Tras excluir una lesión con efecto de masa en la RM, está indicada una punción lumbar. Habitualmente está elevado el número de células mononucleares. El nivel de proteínas del LCR puede estar elevado o ser normal. Debería analizarse el LCR para células, proteínas, índice de inmunoglobulina, BOC y etiologías infecciosas. La presencia de células inflamatorias es esencial para el diagnóstico de una MT.

Puesto que una de las posibilidades más importantes de esta patología es el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO), debería analizarse el suero de todos los pacientes tanto para anticuerpos AQP-4 como para MOG. De los niños más mayores con la enfermedad también deberían solicitarse estudios en suero para otros trastornos autoinmunes, especialmente LES.

TRATAMIENTO

No hay estándares de tratamiento para la MT. La evidencia disponible sugiere que la modulación de la respuesta inmune puede ser eficaz para disminuir la gravedad y la duración de la enfermedad. El uso de esteroides a dosis altas, particularmente metilprednisolona, es el abordaje inicial para el tratamiento de las formas infantiles de MT. Si la respuesta es mala a los esteroides a dosis altas, otras opciones terapéuticas para el manejo agudo incluyen inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis. Si la MT es secundaria a un trastorno subyacente mediado por anticuerpos, pueden considerarse tratamientos como rituximab o ciclofosfamida. Se recomienda el tratamiento profiláctico a largo plazo para niños con formas recurrentes de la enfermedad (tabla 618.6).

PRONÓSTICO

Los niños más mayores con MT aguda tienen una evolución mejor que los adultos, casi el 50% se han recuperado satisfactoriamente a los 2 años. Esto puede reflejar la mayor probabilidad de trastornos asociados a Ac-MOG en los niños más mayores. Las secuelas más comunes en el 50% restante son problemas sensitivos y disfunción vesical.

El tratamiento de la mielitis aguda flácida ha incluido esteroides e IGIV; a pesar de estas terapias, los pacientes a menudo tienen una recuperación incompleta.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

618.4 Esclerosis múltiple

Cheryl Hemingway

La esclerosis múltiples (EM) es un trastorno desmielinizante crónico del encéfalo, médula espinal y nervios ópticos caracterizado por un curso recurrente-remitente de eventos neurológicos sin encefalopatía separados en el tiempo (esto es, más de un episodio de, al menos, 24 horas con una separación de, al menos, 30 días) y en el espacio (esto es, en más de una región del SNC) (tabla 618.6). Cuando se presenta por primera vez en aquellos menores de 18 años, se conoce como EM de inicio pediátrico (EMIP). Los eventos recurrentes conducen a un acúmulo progresivo tanto de discapacidad física y cognitiva como de atrofia cerebral.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La EMIP es rara, con una incidencia estimada en países septentrionales, como Reino Unido y Canadá, de 1-2 por millón por debajo de los 16 años. Alrededor del 10% de los pacientes con EM refieren retrospectivamente que experimentaron sus primeros síntomas antes de los 18 años. Antes de la pubertad, la enfermedad parece afectar a varones y mujeres por igual, pero después de la pubertad hay un predominio en mujeres de casi 2:1. Casi siempre, la EMIP se presenta como una forma recurrente-remitente y unas características sugestivas de una EM primaria progresiva deberían apuntar a una evaluación cuidadosa de enfermedades alternativas (tabla 618.7).

En adultos, se piensa que una posible interacción compleja de factores ambientales (p. ej., luz solar niveles bajos de vitamina D, obesidad y toxinas), infecciosos (p. ej., exposición al virus de Epstein-Barr) y genéticos (p. ej., HLADRB1*15:01, obesidad) influye en la *susceptibilidad* a EM. Los estudios pediátricos hasta el momento han confirmado algunos aunque no todos los factores anteriores y puede ser que en la EM pediátrica los factores ambientales sean más importantes que los factores genéticos.

PATOGENIA

La disregulación del sistema inmune que afecta a los linfocitos T y B desencadena la inflamación, la desmielinización axonal y la regeneración dentro de la sustancia blanca y gris. Los infiltrados inflamatorios dentro de las lesiones desmielinizantes activas de la EM recurrente-remitente son dianas para los TME.

Tabla 618.7 Diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple: enfermedades seleccionadas con un curso progresivo

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS		HALLAZGOS EN RM	HALLAZGOS EN LCR	OTROS ESTUDIOS
Mielopatía asociada a HTLV1	Mielopatía progresiva; residencia o viaje a un área endémica (sobre todo, Antillas o Japón)	Atrofia de médula espinal (torácica más que cervical); lesiones cerebrales hiperintensas en T2 en algunos pacientes	BOC a veces presentes	Pruebas de anticuerpos del CSF HTLV1 en LCR
Fístula dural arteriovenosa	Mielopatía subaguda progresiva	Hiperintensidad en T2 extensa de la médula que con frecuencia se extiende al cono, con o sin captación de gadolinio; venas dilatadas sobre la superficie dorsal de la médula (a menudo sutil); RM cerebral normal	BOC ausentes	Angiografía espinal
Mielopatía nutricional (deficiencia de vitamina B ₁₂ o cobre)	Mielopatía o mieloneuropatía subaguda progresiva; atrofia óptica (deficiencia grave de vitamina B ₁₂); anemia o pancitopenia	Hiperintensidad en T2 de la médula cervical superior que afecta clásicamente a los cordones posteriores; RM cerebral normal	BOC ausentes	B ₁₂ en suero, ácido metilmalónico; niveles de cobre en suero, ceruloplasmina
Esclerosis lateral primaria (o ELA de predominio en motoneurona superior)	Tetraparesia o hemiparesia espástica; con o sin afectación bulbar; con o sin desarrollo de signos de motoneurona inferior	RM normal o muestra hiperintensidad en los tractos corticoespinales	BOC ausentes	Electromiografía para buscar hallazgos de afectación de motoneurona inferior
Leucodistrofias: adrenomieloneuropatía; enfermedad de Krabbe; enfermedad de Alexander; leucoencefalopatía hereditaria difusa con esferoides axonales	Mielopatía progresiva (adrenomieloneuropatía, enfermedad de Krabbe); síntomas bulbares, ataxia (enfermedad de Alexander); alteración cognitiva precoz (leucoencefalopatía hereditaria difusa con esferoides axonales	Altamente variable; Hiperintensidad en T2 difusa, simétrica que no afecta a las fibras en U subcorticales; con predominio hemisférico posterior (adrenomieloneuropatía); RM medular normal o muestra atrofia	BOC ausentes	Ácidos grasos de cadena muy larga (adrenomieloneuropatía); pruebas genéticas disponibles para algunas leucodistrofias
Paraplejía espástica hereditaria (especialmente SPG5)	Mielopatía lentamente progresiva (espasticidad mayor que la debilidad) con o sin otros síntomas neurológicos e historia familiar	Atrofia de médula espinal; lesiones de sustancia blanca supra e infratentorial (SPG5); atrofia del cuerpo caloso	BOC ausentes	Pruebas genéticas
Ataxias espinocerebelosas	Ataxia cerebelosa progresiva, con o sin otros síntomas neurológicos e historia familiar	Hallazgos cerebelosos prominentes precoces, con o sin atrofia de médula espinal	BOC ausentes	Pruebas genéticas

BOC, bandas oligoclonales; ELA, esclerosis lateral amiotrófica; HTLV1, virus linfotrópico T humano de tipo 1; LCR, líquido cefalorraquídeo.

De Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH: Multiple sclerosis 1: diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. Lancet 389:1336-1346, 2017, Table 2, p 1341.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de presentación de la EM pediátrica son polirregionales en más de la mitad de los pacientes e incluyen pérdida sensitiva focal u otras parestesias (39-63%), síntomas cerebelosos como ataxia o disartria (44-55%), dolor en los movimientos oculares unilateral o menos frecuentemente bilateral y disminución de la agudeza visual (NO) (36-38%); síntomas troncocefálicos en el 30-31% y en el 29-50% déficits motores, incluidos déficits focales, hemiparesia, paraparesia y disfunción rectal/vesical (derivadas de una MT u otras lesiones espinales). No se observa una encefalopatía salvo cuando hay un compromiso significativo del tronco encefálico.

HALLAZGOS DE IMAGEN Y DE LABORATORIO

La RM encefálica muestra de forma característica lesiones en T2 discretas ovoideas, asimétricas en la sustancia blanca cerebral, particularmente en las regiones periventriculares, así como yuxtacorticales, corticales, troncocefálicas, cerebelosas y, con menos frecuencia, en la sustancia gris profunda (fig. 618.5). La RM espinal, muestra de forma característica, cuando está afectada, lesiones de amplitud parcial en la médula restringidas a 1-2 segmentos espinales. Las *lesiones extensas longitudinalmente* son más probables que aparezcan en el TENMO (asociadas con Ac-MOG y Ac-AQP4) que en la EM. El LCR puede ser normal o mostrar una pleocitosis ligera, particularmente en niños más pequeños. Las BOC son positivas en el LCR, pero no en el suero (*patrón de tipo 2*) en más del 90% de los pacientes con EM pediátrica,

aunque habitualmente son negativas (*patrón de tipo 1*) o están presentes tanto en LCR como en suero (*patrón de tipo 4*) en el TENMO. Los estudios mediante potenciales evocados visuales pueden localizar alteraciones en las vías visuales, auditivas o somatosensoriales.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La EM pediátrica habitualmente puede diagnosticarse tras dos episodios desmielinizantes *sin encefalopatía* localizados en regiones distintas del SNC, con una duración mayor de 24 horas y separados por más de 30 días, sin que exista otra explicación plausible. Los criterios diagnósticos de EM utilizan una RM para servir como sustituto de una desmielinización recurrente, permitiendo el diagnóstico de EM tras el primer evento. Para adultos y niños la RM inicial puede ser suficiente para diagnosticar EM si se muestra diseminación en el espacio (≥ 2 lesiones en T2 que afecten a regiones yuxtacorticales, periventriculares, infratentorial o espinal) y en el tiempo (la presencia de una lesión captante de gadolinio y otras lesión en T2 no captante en el mismo escáner). De forma alternativa, la EM puede diagnosticarse con una RM de control en cualquier intervalo de tiempo que muestre la acumulación de lesiones en T2 o captantes de gadolinio en el encéfalo o la médula espinal. Los criterios diagnósticos de McDonald de 2017 permiten la presencia de OBC intratecales para sustituir la diseminación en el tiempo (v. tabla 618.1). Pueden surgir retos a la hora de distinguir un primer ataque de EM pediátrica de otros síndromes

desmielinizantes adquiridos, particularmente aquellos asociados con anticuerpos conocidos (p. ej., Ac-APQ4 o Ac-MOG) o EMAD ([tabla 618.8](#) y v. [tabla 618.4](#)).

TRATAMIENTO

Las recaídas que provocan una discapacidad funcional pueden tratarse con metilprednisolona, 20-30 mg/kg/día (máximo: 1.000 mg/día) con o sin una reducción con prednisolona. Los TME reducen la frecuencia de recaídas y la carga lesional en T2, principalmente al dirigirse a la respuesta inflamatoria que predomina durante la fase recurrente-remitente de la EM. Ahora existe un gran número de opciones de tratamiento disponibles, incluidos tratamientos inyectables, fármacos orales e infusiones. Abarcan opciones inmunomoduladoras como inmunosupresoras y la elección y su orden de uso son materia de una especialización elevada ([tabla 618.9](#)). Casi todos los TME utilizados en pediatría están fuera de ficha técnica y

actualmente hay diversos ensayos controlados aleatorizados en marcha. La única medicación aprobada por la FDA de EE.UU. en el momento actual es el fingolimod, tras haber completado un ensayo aleatorizado, controlado, a doble ciego de 2 años entre fingolimod oral e interferón beta-1a intramuscular. Este ensayo demostró que en aquellos entre 10 y 18 años con EMIP, el fingolimod redujo la tasa de recaídas anual el 82% comparado con interferón beta-1a. La eficacia es mayor que la observada en adultos, posiblemente debido a la mayor naturaleza inflamatoria de la EMIP. Esta es una de las razones recomienda el inicio de tratamiento precoz para todos aquellos diagnosticados de EMIP.

El debate acerca del uso de TME tanto para pacientes adultos como pediátricos afecta a si debería comenzarse con los agentes de primera línea más seguros, menos eficaces y escalar si los tratamientos fracasan, o si primero debería inducirse una remisión con los tratamientos más eficaces y mantener luego al paciente con fármacos más seguros. Están en marcha ensayos en

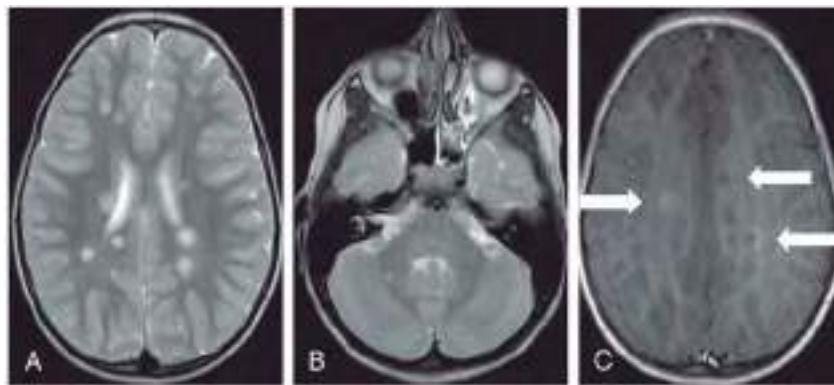


Fig. 618.5 Niña de 5 años diagnosticada por imagen de EM tras debutar con una debilidad del lado izquierdo. **A**, imagen por RM axial potenciada en T2 que muestra múltiples lesiones, discretas, ovoides en la sustancia blanca de la región periventricular y lesiones corticales, yuxtacorticales e infratentoriales (**B**). **C**, T1 axial con área de hipointensidad y dos lesiones que captan contraste (flechas).

Tabla 618.8 Diagnóstico diferencial de esclerosis múltiple: hallazgos clínicos, de RM y serológicos de las principales enfermedades que se parecen a una enfermedad recurrente-remitente

	CARACTERÍSTICAS NEUROLÓGICAS	CARACTERÍSTICAS DE RM	PRUEBAS EN SANGRE Y HALLAZGOS EN LCR
Encefalomielitis aguda diseminada (afecta típicamente a niños)	Similar a los síntomas de EM aunque es típica la encefalopatía; también síntomas multifocales	Espectro amplio, desde lesiones pequeñas punteadas hasta lesiones tumefactas con efecto de masa en la sustancia blanca supra o infratentorial, bilaterales y asimétricas; afectación de la corteza cerebral y de la sustancia gris profunda, tronco encefálico y médula espinal; realce	Pleocitosis en LCR; anticuerpos séricos MOG
Trastornos del espectro de la neuromielitis óptica	NO o MT concomitante o concurrente (grave); náuseas y vómitos; espasmos tónicos paroxísticos	Lesión en la médula espinal longitudinalmente extensa (>3 segmentos vertebrales); afectación del quiasma óptico; realce ependimario fino como un lápiz y realce de tipo nebuloso	Anticuerpos séricos para AQP4 y para MOG; a veces, pleocitosis leve; BOC en LCR infrecuentes
Neurosarcoidosis	Afectación de nervios craneales (principalmente, nervios facial y óptico); cefalea; presión intracraneal elevada; meningitis; crisis; mielopatía	Realce meníngeo con afectación hipofisaria, hipotalámica y de nervios craneales; lesiones en sustancia blanca cerebral; realce simultáneo de todas las lesiones	ECA elevada en suero y en LCR (no sensible o específico de sarcoidosis); BOC en LCR presentes a veces
Vasculitis del SNC	Confusión, cefalea, cambios de personalidad; crisis; síntomas parecidos a ictus	Lesiones isquémicas múltiples; predominio de las lesiones en la unión córtico-subcortical; hemorragia intracraneal; realce meníngeo simultáneo de todas las lesiones; microsangrados	Anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos en suero; BOC en LCR a veces presentes
Síndrome de Susac	Pérdida visual; sordera neurosensorial; encefalopatía; cefalea; pérdida de memoria; alteraciones del comportamiento	Lesiones focales y pequeñas en las regiones supra e infratentoriales (en sustancia blanca y gris); afectación del cuerpo calloso (lesiones en bola de nieve); realce leptomeníngeo	BOC en LCR generalmente ausentes
Vasculopatías hipóxico-isquémicas (sobre todo patología de pequeño vaso)	Ictus; deterioro cognitivo; signos neurológicos focales; alteración de la marcha	Lesiones punteadas y periféricas en la sustancia blanca, fibras en U indemnes; lesiones perivenulares simétricas y confluentes; infartos lacunares; afectación de las fibras transversales centrales en el puente; microsangrados	Pruebas en suero de factores de riesgo vascular (diabetes, hipercolesterolemia); BOC en LCR ausentes

Tabla 618.8

Diagnóstico diferencial de esclerosis múltiple: hallazgos clínicos, de RM y serológicos de las principales enfermedades que se parecen a una enfermedad recurrente-remitente (cont.)

CARACTERÍSTICAS NEUROLÓGICAS		CARACTERÍSTICAS DE RM	PRUEBAS EN SANGRE Y HALLAZGOS EN LCR
Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)	Migraña; ictus; problemas psiquiátricos y demencia	Lesiones en el polo temporal; lesiones en cápsula externa y de las fibras en U; microsangrados	BOC en LCE ausentes; prueba para mutación del gen NOTCH3
Trastornos del tejido conectivo (LES, síndrome de Sjögren, síndrome de anticuerpos antifosfolípido)	Afectación del nervio óptico, cerebral y de médula espinal; síntomas neuropsiquiátricos; crisis; episodios isquémicos	Infartos y hemorragias cerebrales; lesiones en ganglios basales; lesiones punteadas (subcorticales); lesiones en médula espinal; trombosis de senos venosos cerebrales; afectación de la glándula parótida en el síndrome de Sjögren	Anticuerpos antinucleares en suero; anticuerpos nucleares extraíbles (particularmente, anticuerpos anti-SS-A(Ro) y SS-B(La) para el síndrome de Sjögren, y anti-Sm para LES); BOC en LCR habitualmente ausentes
Enfermedad de Behçet neurológica	Síndrome de tronco encefálico; mielopatía; meningoencefalitis	Lesiones extensas en tronco encefálico; lesiones en ganglios basales, sustancia blanca subcortical y médula espinal; captación de gadolinio; trombosis de senos venosos cerebrales	HLA-B5; pleocitosis en LCR; BOC en LCR habitualmente ausentes
Inflamación linfocítica crónica con captación perivascular pontina y respuesta a esteroides (CLIPPERS)	Disfunción de nervios craneales y signos de vías largas; síntomas referidos a disfunción del tronco encefálico o cerebelosa; síndrome de médula espinal; disfunción cognitiva	Captación de gadolinio en múltiples regiones, punteada, parcheada y lineal relativamente confinada al puente; las lesiones también afectan al cerebro, ganglios basales, sustancia blanca supratentorial y médula espinal	BOC en LCR a veces presentes
Enfermedad de Fabry	Ictus; vértigo	Infartos posteriores; lesiones múltiples de sustancia blanca con afectación del pulvinar (lesiones hipointensas en T1)	Actividad reducida de la enzima GLA; análisis del gen GLA
Atrofia óptica hereditaria de Leber	Neuropatía óptica bilateral secuencial con mala recuperación de la agudeza visual; más frecuentes en varones que en mujeres	Normal o puede mostrar lesiones en sustancia blanca (enfermedad de Harding)	BOC ausentes; prueba genética

En esta tabla no se incluyen enfermedades infecciosas aunque deberían ser consideradas, especialmente en casos de lesiones desmielinizantes atípicas. BOC, bandas oligoclonales; ECA, enzima conversora de la angiotensina; GLA, α -galactosidasa A; LCR, líquido cefalorraquídeo.

Modificada de Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al: Multiple sclerosis, Lancet 391:1622-1636, 2018, Table 3, pp 1628-1629.

Tabla 618.9

Resumen de las terapias disponibles y emergentes utilizadas en la esclerosis múltiple pediátrica y en otros trastornos desmielinizantes recurrentes

MEDICACIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	CLASE DE MEDICACIÓN	MECANISMO EN EM	EFEKTOS ADVERSOS FRECUENTES O GRAVES	EFICACIA
TERAPIAS DE PRIMERA LÍNEA APROBADAS PARA EM EN ADULTOS				
Interferón β -1a y β -1b (inyección subcutánea o intramuscular a días alternos, 3 veces por semana, semanal o bimensual dependiendo de la preparación)	Inmunomodulador	Modula las células T y la producción de citocinas	Reacción en el lugar de inyección; síntomas pseudogripales; cefalea, migraña, transaminitis; leucopenia; necrosis tisular en el lugar de inyección (raro)	Disminuye ~33% el RRA y retrasa la progresión de discapacidad
Acetato de glatirámero (inyección subcutánea diaria o 3 veces por semana)	Inmunomodulador	Modula la respuesta de las células T alterando la presentación del antígeno	Reacciones en el lugar de inyección; enrojecimiento transitorio, opresión torácica y disnea. Lipodistrofia en los sitios de inyección	Disminuye ~33% el RRA y retrasa la progresión de discapacidad
Dimetil fumarato (DMF) (medicación oral cada 12 horas con alimentos, esto es, dos veces al día)	Inmunomodulador	Mecanismo no aclarado aunque modula la producción de citocinas y disminuye el recuento de linfocitos. Neuroprotector; antioxidante	Reacción de enrojecimiento; molestias GI; cefalea; proteinuria, leucopenia. Casos raros de LMP en aquellos con linfopenia grave prolongada	Reduce el número de recaídas en ~50% comparado con placebo en adultos. En marcha ensayos pediátricos
TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA APROBADAS PARA EM EN ADULTOS				
Teriflunomida	Inmunomodulador	Altera la proliferación de ADN mediante inhibición de la síntesis de pirimidina y disminuye células B y T	Infecciones; cefalea; diarrea; transaminitis; alopecia; teratogenicidad	En marcha ensayos pediátricos

Tabla 618.9

Resumen de las terapias disponibles y emergentes utilizadas en la esclerosis múltiple pediátrica y en otros trastornos desmielinizantes recurrentes (cont.)

MEDICACIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	CLASE DE MEDICACIÓN	MECANISMO EN EM	EFEKTOS ADVERSOS FRECUENTES O GRAVES	EFICACIA
Natalizumab (infusión durante 2-3 horas cada 4 semanas)	Anticuerpo monoclonal	Se dirige a la α_4 -integrina sobre el endotelio vascular y previene la migración de células T y B al interior del SNC y de otros tejidos	Reacciones a la infusión con cefalea, mareo, erupción, raramente anafilaxia. Puede afectar a la función hepática. Riesgo de LMP capaz de estratificarse por el estado del virus JC, duración del tratamiento y tratamientos. Síndrome de reconstitución inmune tras la suspensión; melanoma	Reduce el número de recaídas en ~70% en adultos
Fingolimod (medicación oral diaria; se requiere monitorización cardiaca en la primera dosis y es necesario un buen cumplimiento debido a los riesgos de bradicardia y bloqueo cardíaco en la primera dosis)	Inmunomodulador	Modula el receptor de esfingosina-1-fosfato; produce secuestro de células T en los compartimentos linfoides	Bradicardia en la primera dosis; arritmia cardíaca; infección vírica sistémica; linfopenia persistente con riesgo de infección grave por herpes y por varicela; edema macular; transaminitis; carcinoma basocelular. Casos raros de LMP	Aprobado por la FDA en pediatría en mayo de 2018 tras ensayos que mostraron una disminución del RRA en el 82% comparado con interferón β
Alemtuzumab (2 ciclos de infusiones: primero durante 5 días consecutivos; segundo 12 meses más tarde durante 3 días consecutivos)	Anticuerpo monoclonal	Anticuerpo dirigido anti-CD52; disminuye células T maduras	Reacciones a la infusión; infecciones oportunistas, trastornos autoinmunes secundarios, incluidos tiroiditis (riesgo: 50%), trombocitopenia inmune (1%), síndrome de Goodpasture. Se necesitan pruebas sanguíneas mensuales durante 4 años tras el último ciclo	Altamente eficaz en adultos; ~55% de disminución del RRA comparado con interferones. En marcha ensayos pediátricos
Cladribina (2 cursos de comprimidos orales: primero durante 4-5 días consecutivos durante los meses 1 y 2; segundo como antes 12 meses más tarde)	Inmunomodulador	Actividad selectiva contra células T CD4 y CD8, y células B CD19 a través de actividad de la adenosín desaminasa	Neutropenia, linfopenia, infección, herpes oral, trastornos GI y erupción	Reduce las recaídas en ~58% frente a placebo en adultos y retraza la progresión de discapacidad Todavía no hay evidencia en pediatría
Rituximab (infusiones cada 2 semanas separadas ~ cada 6 meses)	Anticuerpo monoclonal	Se dirige a CD20, un marcador de células B inmaduras; agota las poblaciones de células B	Efectos adversos relacionados con la infusión; hepatitis, LMP (tasa no definida)	Usado fuera de ficha técnica para EM en adultos; no hay evaluaciones de eficacia disponibles en EM pediátrica
Ocrelizumab (infusiones cada 2 semanas separadas ~ cada 6 meses)	Anticuerpo monoclonal	Se dirige a CD20, un marcador de células B inmaduras; agota las poblaciones de células B	Cefalea; efectos adversos relacionados con la infusión; riesgo teórico de LMP (no definido) y, posiblemente, malignización	En adultos de EM mostró una disminución del RRA del 50% comparado con interferones; no hay evidencia hasta la fecha en EM pediátrica
Laquinimod (medicación oral diaria)	Inmunomodulador	Modula célula T y la producción de citocina; antiinflamatorio; posiblemente neuroprotector	Transaminitis, dolor de espalda, cefalea	En EM del adulto RRA del 20-25% comparada con placebo; no hay datos hasta la fecha para el uso en pediatría
OTRAS MEDICACIONES USADAS PARA TRASTORNOS DESMIELINIZANTES				
Azatioprina (infusión intravenosa o comprimidos orales diarios)	Quimioterapéutico	Interrumpe el metabolismo de purinas; los efectos incluyen depleción citotóxica de células inmunitarias	Efectos adversos GI, alopecia, supresión de médula ósea y discrasias sanguíneas, transaminitis, infecciones, malignidad secundaria. Efectos adversos aumentados con actividad enzimática de TPMT baja	No hay valoraciones de eficacia disponibles en EM pediátrica, estudios retrospectivos pequeños para TENMO
Ciclofosfamida (infusión intravenosa o comprimidos orales diarios)	Quimioterapéutico	Alquilación del ADN; los efectos incluyen depleción citotóxica de células inmunitarias	Cistitis hemorrágica; cáncer de vejiga de inicio tardío; malignización; infección; infertilidad	No hay valoraciones de eficacia disponibles en desmielinización pediátrica
Micofenolato mofetilo (MFM) (infusión intravenosa o comprimidos orales dos veces al día)	Inmunosupresor	Interrumpe la síntesis de purinas y altera la proliferación de linfocitos B y T	Efectos adversos GI, alopecia, supresión de médula ósea y discrasias sanguíneas, transaminitis, infecciones, neoplasias secundarias, alopecia. Teratógeno	
Vitamina D	Vitamina/hormona	Modula la expresión celular inmunitaria	Hipercalcemia y nefrolitiasis con un nivel sérico de 25(OH) vitamina D >100 ng/ml	Actualmente en marcha ensayos prospectivos en pediatría y adultos con EM

EM, esclerosis múltiple; GI, gastrointestinal; JC, virus John Cunningham; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; RRA, riesgo de recaída anual; SNC, sistema nervioso central; TPMT, tiopurina metiltransferasa.

adultos para responder a esta pregunta. Actualmente, los tratamientos más eficaces generalmente se usan solo para EM de actividad elevada, aunque uno podría argumentar que, con la actividad inflamatoria aumentada, la tasa más elevada de recaídas y la edad joven en la que se produce la discapacidad, la EM de inicio pediátrico puede beneficiarse particularmente del tratamiento temprano de alta eficacia (TTAE).

PRONÓSTICO

Los estudios de EM pediátrica anteriores al uso generalizado de TME sugerían una tasa de recaída más alta aunque con una tasa de progresión de la enfermedad más lenta, en comparación con los adultos. A pesar de este tiempo más largo para una discapacidad irreversible (20-30 años), los pacientes de EM pediátrica logran una discapacidad a una edad más joven que los adultos, debido al inicio de la enfermedad a una edad más temprana. Al igual que en los adultos con EM, los pacientes pediátricos de EM pueden adquirir déficits neurológicos establecidos que afecten a la visión y a otros nervios craneales, a la función motora y sensitiva, equilibrio y la función rectal/vesical. También se ha mostrado que los niños con EM tienen un tamañocefálico global, un volumen cerebral y, en particular, un volumen talámico más pequeños. Esto puede ser atribuido a una degeneración de la sustancia gris y puede demostrarse discapacidad cognitiva en el 30-50% de la gente joven con EM de inicio pediátrico, más de lo observado en EM de inicio adulto.

La fatiga es un síntoma principal de EM pediátrica que puede conducir a una mala calidad de vida. Es importante señalar esto junto con otros factores, como humor, calidad de sueño e higiene del sueño. El manejo de la fatiga es un reto, aunque la psicoterapia con terapia cognitiva conductual y por pasos ha mostrado ser eficaz.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

618.5 Trastornos del espectro de la neuromielitis óptica

Cheryl Hemingway

Los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) se presentan clásicamente con episodios de NO y/o MT longitudinalmente extensa. El descubrimiento de anticuerpos patogénicos del canal acusoso de proteínas del astrocito (AQP4) y la incorporación de estos anticuerpos a los criterios diagnósticos revisados de 2015 para los TENMO no solo han capacitado a los facultativos para distinguir claramente los trastornos relacionados con Ac-AQP4 de otras patologías desmielinizantes, sino que también ha ampliado el espectro del grupo de trastornos para incluir síndromes del tronco del encéfalo (p. ej., el síndrome del área postrema) y formas recurrentes de NO y de MT (v. [tabla 618.1](#)). Recientemente se han identificado Ac-MOG en muchas de las presentaciones con anticuerpos negativos, sin que haya comunicaciones de la aparición de ambos anticuerpos en un solo individuo.

EPIDEMIOLOGÍA

Los TENMO con Ac-AQP4 positivos habitualmente aparecen en adultos más mayores; en niños y jóvenes es mucho más frecuente observar TENMO con Ac-MOG, aunque ambos pueden aparecer en un amplio abanico de edades. Los estudios poblacionales varían significativamente, pero sugieren una incidencia pediátrica para los TENMO del 0,5-4,5%. El TENMO dirigido por Ac-AQP4 es significativamente más frecuente en mujeres que en varones, los trastornos asociados a Ac-MOG tienen un muy ligero predominio en mujeres. El TENMO también es más frecuente en asiáticos que en negros o caucásicos, y parece tener una tasa de mortalidad más alta en individuos de descendencia africana que en otros. Aunque la mayoría de los casos de NMO son idiopáticos y solo se han comunicado casos familiares esporádicos, existen unos pocos factores de riesgo genéticos conocidos, incluidos el alelo HLA-DRB1*0301 y un polimorfismo de nucleótido único en CD58, el cual se ha asociado a TENMO en grupos de población específicos.

PATOGENESIS

Los canales acusosos, contra los cuales se dirige el anticuerpo IgG-AQP4, son más abundantes en los pedúnculos distales de los astrocitos dentro de las regiones periventriculares, tronco del encéfalo, nervios ópticos y médula espinal. El anticuerpo, principalmente del subtipo IgG1, se une a las asas extracelulares de la proteína AQP4 activando la vía clásica del comple-

mento con los componentes C5b-C9, lo que conduce a una quimiotaxis y desgranulación leucocitaria, provocando la muerte del astrocito. Las quimiocinas de los astrocitos moribundos y de los leucocitos activados atraen a los macrófagos, conduciendo a la muerte de los oligodendrocitos y las neuronas, con la necrosis subsiguiente o, incluso, la cavitación en los tejidos afectados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El TENMO se presenta con mayor frecuencia como NO, MT o como un síndrome de área postrema con vómitos incoercibles o hipotensión. Los síntomas y signos de la MT dependen del nivel espinal y de la exhaustividad de los cambios inflamatorios. La NO o MT puede producirse simultáneamente o pueden estar separados en el tiempo a lo largo de semanas o incluso años. Algunos pacientes presentan crisis y una encefalopatía que simula una EMAD. Otros muestran endocrinopatías como el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, diabetes insípida u obesidad. El TENMO también se ha asociado con otras patologías autoinmunes, como LES, síndrome de Sjögren, diabetes y tiroiditis.

PRUEBAS DE IMAGEN Y DE LABORATORIO

Los estudios de neuroimagen deberían incluir la totalidad de la columna, los nervios ópticos si existen síntomas visuales y el encéfalo. La imagen cerebral puede ser normal, puede haber cambios sutiles en los tractos de la sustancia blanca o pueden demostrarse lesiones extensas, difusas, mal definidas de la sustancia blanca y/o compromiso de la sustancia gris, como en las lesiones talámicas. Las lesiones cerebrales a menudo se localizan en áreas de expresión elevada de Ac-AQP4, como la sustancia gris periacueductal, región dorsal del tronco del encéfalo y diencéfalo ([fig. 618.6](#)). La imagen espinal puede mostrar una MT corta o longitudinalmente extensa; la NO longitudinalmente extensa que afecta al quiasma es más frecuente en la enfermedad con Ac-MOG, aunque puede aparecer en ambas. Habitualmente, los estudios de imagen pueden distinguirse de la EM por la ausencia de lesiones discretas, ovales, bien definidas en la sustancia blanca periventricular, pero la enfermedad por Ac-AQP4 y Ac-MOG no suele distinguirse de forma fiable en las pruebas de imagen.

Pueden encontrarse Ac-AQP4 tanto en el suero como en el LCR, siendo en suero más sensible. Los Ac-MOG también son positivos en suero más a menudo, lo que implica una producción extratecal de anticuerpos. Si existe una sospecha clínica alta de un trastorno dirigido por anticuerpos y una prueba negativa, es importante reconocer que hay diversos métodos para determinar los anticuerpos y que la sensibilidad de los ensayos varía, por lo que puede estar indicado repetirlos. Con frecuencia, el LCR en pacientes con TENMO tiene leucocitos, con un recuento celular más alto en los Ac-MOG. Al contrario que en la EM, el LCR en el TENMO generalmente es negativo para BOC.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El Grupo Internacional para el Diagnóstico de la NMO (IPND, por sus siglas en inglés) publicó en 2015 los nuevos criterios para el TENMO. Se le dio una importancia elevada a la presencia o ausencia de anticuerpos AQP4 (v. [tabla 618.1](#)). En los pacientes seropositivos, una vez que se han excluido diagnósticos alternativos, solo se requiere un criterio clínico principal: NO, MT, síndrome de área postrema, narcolepsia o síndrome diencéfalo compatible con lesiones en la RM. Si los Ac-AQP4 son negativos, el diagnóstico es más estricto, requiriéndose dos criterios clínicos principales.

El diagnóstico diferencial incluye otros trastornos desmielinizantes, como EM o EMAD; vasculitis y trastornos reumatólogicos, incluidos LES, enfermedad de Behcet y neurosarcoïdosis (generalmente, acompañada de otras manifestaciones no neurológicas); MT idiopática, paraparesia espástica tropical y encefalomielitis vírica (ninguno de los cuales tiene anticuerpos en el suero o en LCR); trastornos genéticos, como linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) o mutación en el gen *DARS*; causas metabólicas, como deficiencia de biotinidasa o entidades que responden a riboflavina; causas idiopáticas de NO aislada, u otras formas de pérdida aguda de visión monocular o binocular ([tabla 618.10](#); v. también cap. 649). Entidades adicionales, dependiendo de la localización de las lesiones incluyen linfoma, histiocitosis de células de Langerhans, tuberculosis y deficiencias de vitamina B₁₂ o E.

TRATAMIENTO

El tratamiento implica (1) retirada del anticuerpo de forma aguda y a largo plazo, (2) reducción al mínimo de la lesión y (3) tratamiento de los síntomas. Los episodios y recaídas iniciales pueden tratarse de forma aguda con metilprednisolona, 20-30 mg/kg/día (dosis máxima: 1.000 mg/día) generalmente durante 5 días, aunque para una crisis grave, esto puede

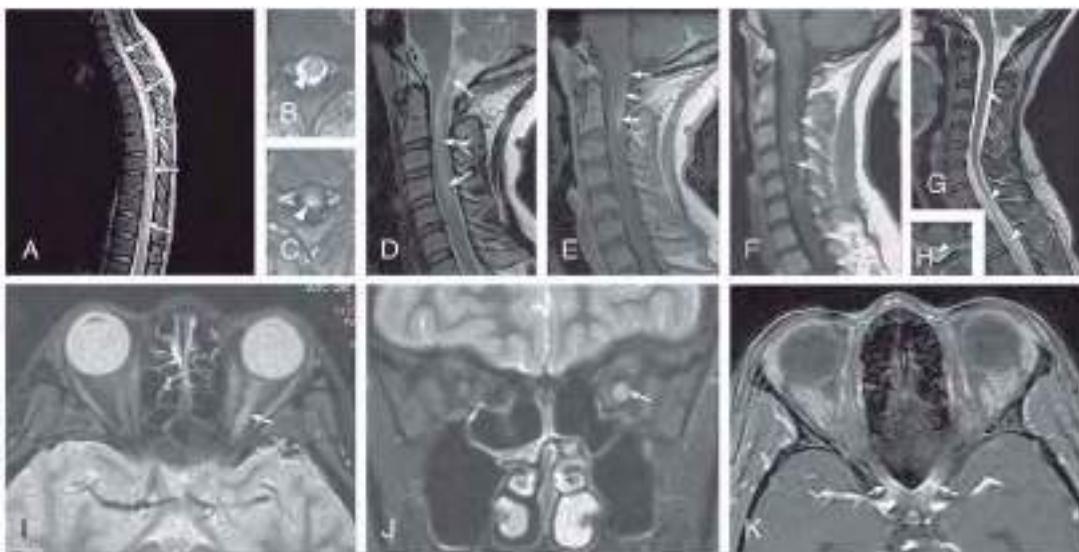


Fig. 618.6 Patrones en la médula espinal y el nervio óptico del TENMO. La imagen en la médula espinal en el contexto de una mielitis aguda en los TENMO normalmente muestra una mielitis transversa longitudinalmente extensa (MTLE) que se extiende a lo largo de tres o más segmentos vertebrales. La imagen por RM sagital potenciada en T2 de la médula espinal torácica (**A**) muestra una lesión típica de MTLE que afecta a la mayor parte de la médula espinal torácica (**flecha**). Las lesiones de una MTLE tienen una predilección por la médula central, como se muestra en las imágenes por RM axiales potenciadas en T2 (**B**; **punta de flecha**) y potenciadas en T1 con gadolinio (**C**; **punta de flecha**). La MTLE cervical puede extenderse hacia el bulbo, un patrón característico de los TENMO demostrado en **D** (**flechas**; imagen por RM sagital potenciada en T2) y **E** (**flechas**; imagen RM sagital potenciada en T1 con gadolinio). Las lesiones agudas de una MTLE pueden asociarse con una hipointensidad intralesional, como se muestra en la RM sagital potenciada en T1 (**F**; **flecha**); en este ejemplo, la región hipointensa está rodeada por un ribete con captación de gadolinio. Las secuelas crónicas de un MTLE pueden incluir segmentos longitudinalmente extensos de atrofia de la médula espinal, como se muestra en la imagen por RM potenciada en T2 en un plano sagital (**G**; las dos **puntas de flecha** indican el segmento atrófico y la **flecha superior** indica el diámetro normal de la médula espinal cervical no afectada) y en un plano axial (**H**; la **punta de flecha** muestra una médula espinal atrófica). Imagen en espín-eco rápido con supresión grasa potenciada en T2 en los planos axial (**I**) y coronal (**J**) que muestra una señal aumentada a lo largo de la mayor parte de la longitud del nervio óptico izquierdo, especialmente en su porción posterior (**flechas**). Imagen de RM axial potenciada en T1 con gadolinio que muestra captación del quiasma óptico (**K**; **flechas**). Estas imágenes son de dos pacientes diferentes que experimentaron una NO en el contexto de un TENMO (De Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders, Neurology 85:177-189, 2015, Fig 1.).

Tabla 618.10 Señales de alarma: hallazgos atípicos para un TENMO*

SEÑALES DE ALARMA (CLÍNICAS Y DE LABORATORIO)
1. Características clínicas y pruebas de laboratorio Curso clínico global progresivo (deterioro neurológico no relacionado con brotes; considere EM) Secuencia temporal atípica al nadir del brote: menos de 4 horas (considere isquemia/infarto medular); empeoramiento continuo durante más de 4 semanas desde el inicio del brote (considere sarcoidosis o neoplasia) MT parcial, sobre todo si no está asociada con una lesión en la RM de una MTLE (considere EM) Presencia de BOC en LCR (aparecen BOC en <20% de los casos de NMO frente a >80% de los casos de EM)
2. Comorbilidades asociadas con síndromes neurológicos que imitan un TENMO Sarcoidosis, hallazgos clínicos, radiológico o de laboratorio establecidos o sugestivos de esta (p. ej., adenopatías mediastínicas, fiebre y sudores nocturnos, nivel de enzima conversora de la angiotensina o niveles de receptores de interleucina 2) Cáncer, hallazgos clínicos, radiológicos o de laboratorio establecidos o sugestivos de este; considere linfoma o enfermedad paraneoplásica (p. ej., neuropatía óptica asociada a la proteína 5 mediadora de la respuesta a colapsina y mielopatía o síndrome diencefálico asociado a anti-Ma) Infección crónica, hallazgos clínicos, radiológico o de laboratorio establecidos o sugestivos de esta (p. ej., VIH, sífilis)

SEÑALES DE ALARMA (NEUROIMAGEN CONVENCIONAL)
1. Encefálica a. Características de imagen (RM potenciada en T2) sugestiva de EM (típica de EM) Lesiones con una orientación perpendicular a la superficie del ventrículo lateral (dedos de Dawson) Lesiones adyacentes al ventrículo lateral en el lóbulo temporal inferior Lesiones yuxtacorticales que afectan a las fibras en U subcorticales Lesiones corticales b. Características de imagen sugestivas de otras enfermedades distintas de EM y TENMO Lesiones con un realce con gadolinio persistente (>3 meses)
2. Médula espinal Características más sugestivas de EM que de TENMO Lesiones en <3 segmentos vertebrales completos en las secuencias sagitales potenciadas en T2 Lesiones localizadas predominantemente (>70%) en la periferia medular en las secuencias axiales potenciadas en T2 Cambio de señal difuso, poco definido en las secuencias potenciadas en T2 (como se observa algunas veces en la EM de larga evolución o progresiva)

*Estos son algunos hallazgos comunes o clave que deberían apuntar a una investigación exhaustiva hacia un diagnóstico diferencial alternativo antes de establecer el diagnóstico de un TENMO.

EM, esclerosis múltiple; MTLE, lesiones de mielitis longitudinalmente extensas; NMO, neuromielitis óptica; TENMO, trastornos del espectro de la neuromielitis óptica. De Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders, Neurology 85:177-189, 2015, Table 2, p 180.

ampliarse. Se recomienda una retirada gradual, sobre todo si el resultado de los anticuerpos no está disponible en el momento del alta. Si hay una mínima mejoría de forma aguda, puede considerarse la plasmaférésis bien antes o después de IGIV (2 g/kg durante 2-5 días) y un nuevo ciclo de esteroides. El rituximab puede usarse tanto de forma aguda como para prevenir recaídas posteriores.

En el adulto, el TENMO Ac-AQP4 positivo, las opciones de TME eficaces incluyen azatioprina, micofenolato mofetilo (MFM) o rituximab. Estudios retrospectivos pequeños en TENMO pediátrica con Ac-AQP4 positivos han confirmado el beneficio para reducir la tasa de recaídas tanto con MFM como con rituximab. La evidencia preliminar en adultos sugiere que el eculizumab, un anticuerpo monoclonal contra la proteína C5 del complemento, reduce las recurrencias y puede mejorar la discapacidad en pacientes con TENMO grave. Actualmente hay ensayos en marcha con satralizumab, un anticuerpo monoclonal IL-6 humanizado; tanto en adultos como en niños. Los fármacos utilizados para el tratamiento de la EM son o bien ineficaces o pueden exacerbar recaídas, lo que de nuevo hace recalcar la importancia de un diagnóstico preciso.

PRONÓSTICO

La mayoría de los paciente positivos para AQP4 tienen un fenotipo recurrente con una acumulación progresiva de discapacidad, mientras que en aquellos con TENMO con Ac-MOG positivos puede ser monofásico. En los fenotipos recurrentes, la tasa de recaída es más alta en aquellos con trastornos por Ac-AQP4 que por Ac-MOG y algunos estudios muestran una recuperación mejor y un mejor pronóstico a largo plazo para los trastornos asociados a Ac-MOG. Al igual que en los adultos con TENMO, los pacientes pediátricos quedan a menudo con déficits neurológicos establecidos que afectan a la agudeza visual, campos visuales, visión cromática, funciones motora y sensitiva, equilibrio y función esfinteriana rectal/vesical, y los mejores resultados se obtienen con un equipo multidisciplinario.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

618.6 Trastornos asociados a la glucoproteína mielinica del oligodendrocito

Cheryl Hemingway

Cada vez se tiene más en cuenta la existencia de un grupo de trastornos desmielinizantes que se asocian con un anticuerpo IgG dirigido a una glucoproteína de la capa exterior de la vaina de mielina, la glucoproteína mielinica del oligodendrocito (MOG).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El fenotipo clínico parece que es distinto del de la EM aunque se solapa con el de pacientes con EMAD y TENMO con Ac-AQP4 positivos. El Ac-MOG está presente en más de una tercera parte de los niños que debutan con un primer episodio de desmielinización, en más de la mitad de aquellos que presentan una EMAD y en casi todos con una EMAD recurrente (EMDM). La autoinmunidad hacia MOG no es frecuente solo en niños, sino que parece demostrarse también en fenotipos dependientes de la edad, con una presentación más heterogénea en la edad pediátrica de la que se observa en adultos. En el adulto, la mayoría de los casos se presentan con NO o un TENMO, mientras que en los pacientes pediátricos, los Ac-MOG también se detectan en un espectro distinto de otros fenotipos recurrentes, incluida neuritis óptica inflamatoria recurrente (NOIR), EMAD seguida de neuritis óptica (EMAD-NO), desmielinización del tronco encefálico y TENMO con Ac-AQP4 negativos (v. tabla 618.1).

PRUEBAS DE IMAGEN Y DE LABORATORIO

Los hallazgos de la RM son atípicos para EM y pueden mostrar una afección extensa de la sustancia blanca y una frecuencia aumentada de MT longitudinalmente extensa, y a lo largo del tiempo puede desarrollarse un patrón similar al de una leucodistrofia (v. fig. 618.3). Estos hallazgos, previamente atribuidos a EM de inicio reciente, ahora se están reconociendo como marcadores de enfermedad asociada a Ac-MOG. Normalmente no existen BOC intratecales, de nuevo, algo previamente atribuido a EM de inicio reciente.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los ataques agudos es similar al de otros trastornos desmielinizantes e incluye dosis altas de metilprednisolona, plasmaférésis e IGIV, dependiendo de la gravedad de la presentación y de la respuesta. Actualmente no está aclarado qué TME pueden ser útiles a largo plazo. Un factor que complica es el intervalo de tiempo, potencialmente largo, entre recurrencias, haciendo difícil determinar la verdadera eficacia de los TME y orientar decisiones tempranas sobre tratar o no hacerlo. Algunos estudios también han demostrado un empeoramiento potencial cuando los trastornos por Ac-MOG se tratan con fármacos para EM, lo que de nuevo recalca la importancia de un diagnóstico clínico preciso.

En aquellos que probablemente se beneficien de TME, a menudo se ofrecen fármacos como micofenolato mofetilo y azatioprina, ya sea con o sin esteroides. El rituximab se ha utilizado y, aunque hay algunos informes sobre su beneficio, también hay comunicaciones de exacerbaciones graves, particularmente en aquellos con desmielinización recurrente del tronco encefálico. Es importante recordar que, aunque los trastornos AQP4 y MOG están dirigidos por anticuerpos, el primero es una astrocitopatía mientras que el último es una oligodendrociopatía, por lo que es imprudente realizar extrapolaciones acerca de los efectos del tratamiento de una patología a la otra. En un estudio reciente amplio, el único tratamiento que ha mostrado beneficio de forma constante en individuos de riesgo alto era la IGIV mensual.

Aunque continúan determinándose el espectro completo de fenotipos y las mejores opciones de tratamiento, es importante considerar los trastornos asociados a Ac-MOG en el diagnóstico diferencial y buscar una recomendación experta sobre el tratamiento cuando sea posible.

PRONÓSTICO

Aunque algunos fenotipos parecen asociarse a un curso más benigno que, por ejemplo, la desmielinización por Ac-AQP4, otros fenotipos, como la desmielinización del tronco encefálico, pueden tener una tasa de recurrencias muy alta y ser bastante discapacitantes. También puede producirse recurrencia muchos años después del primer evento, habiéndose referido intervalos de más de 10 años. Con frecuencia se observan déficits cognitivos en aquellos de inicio joven y con recurrencias frecuentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 619

Ictus pediátrico

Nomazulu Dlamini y Gabrielle A. deVeber

El ictus es una etiología importante de lesión cerebral adquirida en los recién nacidos, niños y adolescentes. Las variedades isquémicas del ictus isquémico arterial (IIA) y la trombosis del seno venoso cerebral (TSVC) son, en conjunto, más frecuentes que las neoplasias malignas cerebrales (incidencia de ~5 por 100.000 niños al año). El ictus perinatal es más frecuente (1 de cada 2.500-4.000 nacidos vivos) y es la causa principal de parálisis cerebral hemiparética. Un número similar de niños tienen ictus hemorrágico (IH) y otras formas de enfermedad cerebrovascular. El ictus agudo es una urgencia neurológica; sin embargo, los retrasos diagnósticos son frecuentes y la demora del tratamiento empeora el pronóstico. Comparado con el ictus en adultos, hay un grupo más diverso de trastornos que provocan ictus en recién nacidos y niños.

619.1 Ictus isquémico arterial

Nomazulu Dlamini y Gabrielle A. deVeber

La sangre arterial llega al cerebro a través de la circulación anterior (carótida interna) o posterior (vertebrobasilar), que convergen en el polígono de Willis. Los ictus afectan con más frecuencia al territorio de la arteria cerebral media, pero pueden producirse en cualquier arteria cerebral de cualquier tamaño. El IIA es el infarto cerebral focal que es el resultado de la oclusión de estas arterias.

El diagnóstico de ictus en los niños con frecuencia se retrasa. Esto se debe al hecho de que las manifestaciones clínicas son sutiles e inespecíficas, a la falta de conciencia por parte de los pediatras de atención primaria, al hecho de que el diagnóstico diferencial es complicado (v. cap. 619.5) y a la elevada frecuencia ($>50\%$) de escáneres mediante TC cerebrales iniciales negativos en el IIA verdadero. *El comienzo agudo de un déficit neurológico focal en un niño representa un ictus hasta que no se demuestre lo contrario.* La presentación focal más frecuente es la hemiparesia, si bien también pueden aparecer defectos visuales, del lenguaje, sensitivos o del equilibrio. De forma importante, las crisis de reciente comienzo, especialmente las crisis focales motoras, con frecuencia son el preludio de un ictus en niños. A los niños con estas presentaciones se les debe realizar un estudio de neuroimagen urgente y deben tener una consulta con un neurólogo pediátrico, porque pueden estar indicadas intervenciones urgentes. El IIA es un diagnóstico clínico y radiológico. Aunque la TC puede demostrar un IIA maduro y descartar una hemorragia, se requiere la RM para identificar los infartos precoces y pequeños. La RM potenciada en difusión muestra IIA a los pocos minutos y hasta 7 días después de su aparición; la angiorresonancia puede confirmar una oclusión vascular y sugerir una posible arteriopatía (fig. 619.1). La RM potenciada en difusión también puede mostrar la degeneración walleriana en el tracto corticoespinal descendente, que se correlaciona con una hemiparesia crónica.

Se conocen muchos factores de riesgo posibles de IIA infantil (tabla 619.1), aunque sus mecanismos fisiopatológicos específicos permanecen sin comprenderse bien. La mitad de los niños con un IIA están sanos antes del inicio

del ictus. Deberían considerarse tres categorías etiológicas fundamentales: **arteriopatía, patología cardiaca y patología hematológica.** De ahí que, además de la toma de una historia detallada y una exploración física, es importante un estudio completo (incluidos imagen, ecocardiografía y analíticas sanguíneas para inflamación, trastornos infecciosos y protrombóticos) porque estas pruebas a menudo revelan múltiples predisposiciones y factores de riesgo desencadenantes.

La **arteriopatía**, un trastorno de las arterias cerebrales, es la causa principal del IIA infantil, presente en más del 50% de los niños. Una arteriopatía frecuente que afecta a escolares sanos se caracteriza por la presencia de una estenosis irregular unilateral de la arteria cerebral media proximal y de las arterias contiguas, asociada a un infarto de los ganglios basales. Este cuadro se ha publicado con varios nombres (**arteriopatía cerebral transitoria**, angiopatía posvaricela, vasculitis primaria infantil no progresiva del sistema nervioso central [SNC] y arteriopatía cerebral focal), lo que refleja la incertidumbre sobre la patogenia.

La **arteriopatía cerebral transitoria** es casi siempre autolimitada y puede ser el resultado de una inflamación focal. Sin embargo, en el momento del diagnóstico de un IIA puede ser indistinguible de una disección intracraneal o de una enfermedad de moyamoya inicial. La **vasculitis** progresiva bilateral difusa es infrecuente y puede representar una vasculitis primaria infantil progresiva del SNC o asociarse a vasculitis sistémicas (tabla 619.2). Las infecciones craneales (p. ej., meningitis bacteriana o tuberculosa) también producen **arteritis infecciosa** y trombolebitis de los vasos superficiales. La **disección arterial** puede ser espontánea o posttraumática y con más frecuencia afecta a las arterias extracraneales que

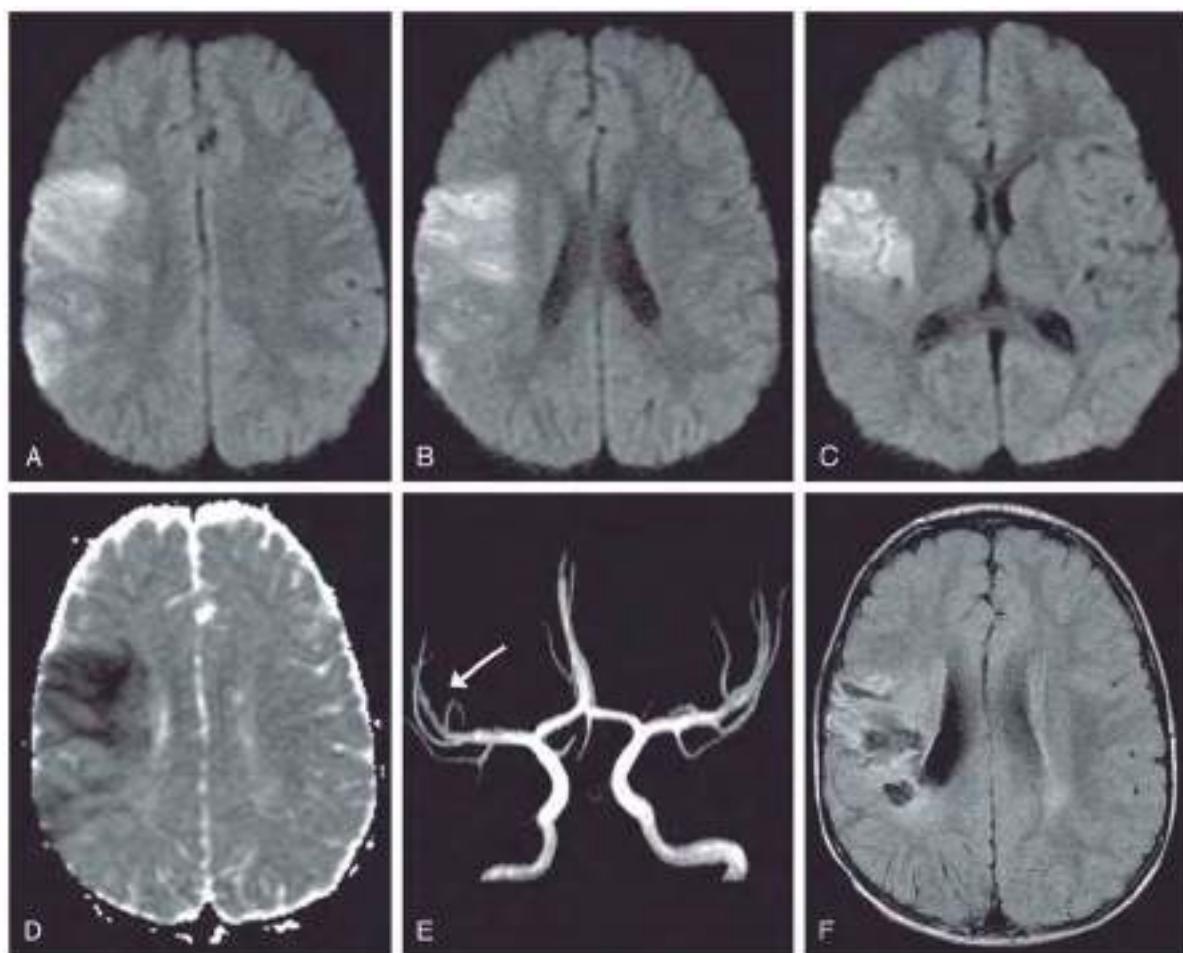


Fig. 619.1 Ictus isquémico arterial perinatal. Un niño de 3 años sano experimentó un comienzo súbito de debilidad en el lado izquierdo. La exploración también mostró pérdida de sensibilidad y somatoagnosia en el lado izquierdo. **A-C**, La RM potenciada en difusión mostraba un aumento focal de la señal en la región tómporo-parietal derecha en el territorio de la arteria cerebral media (ACM). **D**, El mapa del coeficiente de difusión aparente confirma la restricción de la difusión compatible con el infarto (ictus isquémico). **E**, Angiorresonancia en la que se aprecia el descenso del flujo en la rama correspondiente de la ACM. **F**, RM de seguimiento a los 3 meses en la que se aprecia atrofia y gliosis en la misma región.

Tabla 619.1 Factores de riesgo de ictus isquémico arterial en los niños

CATEGORÍA PRINCIPAL	EJEMPLOS
Arteriopatía	Arteriopatía cerebral transitoria (ACT) (sinónimos: vasculitis primaria infantil del sistema nervioso central; arteriopatía cerebral focal [ACF]) Angiopatía posvaricela y por otros virus (APV) Vasculitis sistémica/secundaria (p. ej., arteritis de Takayasu) Enfermedad/síndrome de moyamoya Infección arterial (p. ej., meningitis bacteriana, tuberculosis; v. tabla 619.2) Displasia fibromuscular Disección carotídea o de la arteria vertebral traumática o espontánea Vasoespasmo en el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) (p. ej., síndrome de Call-Fleming) Migraña Arteriopatías congénitas/genéticas (p. ej., síndrome PHACES, síndrome Alagille, CADASIL; mutaciones en ACTA2, COL4A1, COL4A2 y ADA2)
Cardiaca	Cardiopatías congénitas complejas (cianóticas >> acianóticas) Cateterismos/procedimientos cardíacos (p. ej., septostomía auricular con globo) Uso de dispositivo de asistencia ventricular Cirugía cardíaca Oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) Arritmias Cardiopatía valvular Endocarditis Miocardiopatía, disfunción ventricular grave Lesiones intracardiacas (p. ej., mixoma auricular) Comunicaciones cardíacas (comunicación interauricular, comunicación interventricular, foramen oval permeable [posible embolia paradójica])
Hematológicas	Anemia drepanocítica Anemia ferropérrica Protrombótica congénita (p. ej., factor V Leiden, mutación del gen 20210A de la protrombina) Protrombótica adquirida (p. ej., déficit de proteína C/S, déficit de antitrombina III, lipoproteínas a, anticuerpos antifosfolípidos, anticonceptivos orales, embarazo)
Otras, incluidas etiologías metabólicas/genéticas	Enfermedades sistémicas agudas (p. ej., deshidratación, sepsis, cetoacidosis diabética) Enfermedades sistémicas crónicas (p. ej., lupus eritematoso sistémico, leucemia) Drogas ilícitas y toxinas (p. ej., cocaína) Dislipoproteinemia hereditaria Hipoalfalipoproteinemia familiar Hipercolesterolemia familiar Hiperlipoproteinemia de los tipos III y IV Enfermedad de Tangier Progeria Enfermedad de Fabry (deficiencia de α -galactosidasa A) Neurofibromatosis de tipo 1 Trastornos hereditarios del tejido conjuntivo Síndrome de Ehlers-Danlos (tipo IV) Síndrome de Marfan Seudoxantoma elástico Homocistinuria (deficiencia de cistationina β -sintetasa o 5,20-metilentetrahidrofolato reductasa), hiperhomocisteinemia Síndrome de Menkes Trastornos congénitos de la glucosilación V. también: cuadros similares a ictus (v. cap. 619.5)

CADASIL, arteriopatía cerebral autosómico dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; PHACES, alteraciones de fosa posterior, hemangioma y alteraciones arteriales, cardíacas, oculares y esternales

Modificado de Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al: Management of stroke in infants and children, Stroke 39:2644-2691, 2008, Table 2.

a las intracraneales. El **síndrome de moyamoya** muestra una oclusión progresiva de las arterias carótidas internas distales. Puede ser idiopático (**enfermedad de moyamoya**) o asociarse a otros cuadros (**síndrome de moyamoya**), como anemia de células falciformes, neurofibromatosis de tipo 1, trisomía 21, síndrome de William, síndrome de Alagille, microdeleciones/microduplicaciones cromosómicas y enfermedades tras la radioterapia. Los trastornos congénitos/**enfermedades genéticas** de las arterias craneocervicales, como el síndrome PHACES (anomalías de la fosa posterior, hemangioma y anomalías arteriales, cardíacas, oculares y esternales), la displasia fibromuscular o el CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía).

Las mutaciones en *ACTA2*, *COL4A1* y *ADA2* pueden asociarse con una IIA y continúan añadiéndose a la lista nuevas enfermedades genéticas con arteriopatía. De ahí que se recomiendan las pruebas genéticas dirigidas y la secuenciación del exoma completo. El vasoespasmo que ocurre en la migraña, hemorragia subaracnoidea o el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (denominado en ocasiones síndrome de Call-Fleming) puede causar IIA. Se observan ictus metabólicos en la acidemia orgánica, acidemia metilmálonica, acidemia propiónica, acidemia isovalérica, aciduria glutárica de tipo II, encefalomielopatías mitocondriales, MELAS, MERFF, síndrome de solapamiento MELAS/MERFF y síndrome de Kearns-Sayre.

Tabla 619.2 Clasificación de las vasculitis cerebrales

Vasculitis infecciosa
Bacteriana, micótica, parasitaria
Espiroquetas (sífilis, enfermedad de Lyme, leptospirosis)
Viral, rickettsias, micobacterias, amebas de vida libre, cisticercosis, otros helmintos
Vasculitis necrosante
Poliarteritis nodosa clásica
Granulomatosis de Wegener
Angeitis alérgica y granulomatosis (síndrome de Churg-Strauss)
Síndrome de solapamiento con vasculitis sistémica necrosante
Granulomatosis linfomatoide
Vasculitis asociadas a enfermedades del colágeno vascular
Lupus eritematoso sistémico
Artritis reumatoide
Escleroderma
Síndrome de Sjögren
Vasculitis asociadas a otras enfermedades sistémicas
Enfermedad de Behcet
Colitis ulcerosa
Sarcoidosis
Policondritis recidivantes
Enfermedad de Kohlmeier-Degos
Arteritis de Takayasu
Vasculitis por hipersensibilidad
Púrpura de Henoch-Schönlein
Vasculitis inducidas por fármacos
Vasculitis química
Crioglobulinemia mixta esencial
Vasculitis varías
Vasculitis asociadas a neoplasias
Vasculitis asociadas a radiación
Síndrome de Cogan
Dermatomiositis-polimiositis
Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X
Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis primaria del sistema nervioso central

Modificada de Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al.: Management of stroke in infants and children, *Stroke* 39:2644-2691, 2008, Table 5.

El **ictus cardioembólico** supone, aproximadamente, el 25% de los casos de IIA infantiles y el máximo riesgo embólico coincide con el cateterismo, la reparación quirúrgica o el uso de dispositivos de asistencia ventricular. El IIA complica alrededor del 0,5% de las cirugías cardíacas pediátricas y la reintervención aumenta el riesgo. Aunque las **cardiopatías congénitas complejas** son las que con más frecuencia se asocian a IIA, también habría que considerar cuadros adquiridos como arritmias, miocardiopatía y endocarditis infecciosa. Un **foramen oval permeable** permite un conducto posible para que se produzca una tromboembolia venosa paradójica al cerebro. A todos los niños con sospecha de IIA se les debe realizar un estudio cardiovascular exhaustivo, un electrocardiograma y un ecocardiograma. Los trastornos protrombóticos de la coagulación y la infección identificados en el momento del ictus inicial aumentan el riesgo de recidiva de ictus.

Los trastornos hematológicos asociados con IIA incluyen la **anemia drepanocítica o de células falciformes**, en la que el riesgo de ictus es 400 veces mayor, aunque la eficacia del cribado (utilizando Doppler transcraneal) y la terapia transfusión han reducido la incidencia. La anemia ferropénica también aumenta el riesgo y su tratamiento es sencillo. Los **trastornos de la coagulación** se asocian con IIA infantil. Entre ellos se incluyen **estados protrombóticos hereditarios** (p. ej., factor V de Leiden) o adquiridos (p. ej., anticuerpos antifosfolípido, elevación de lipoproteína a) y **fármacos protrombóticos**, como anticonceptivos orales y quimioterapia con asparaginasa. Otros factores de riesgo adicionales de IIA son las migrañas, las enfermedades infantiles agudas, las enfermedades sistémicas crónicas, el consumo de drogas ilícitas y toxinas, y los errores congénitos infrecuentes del metabolismo.

El tratamiento del IIA infantil es multidisciplinario y existen varias directrices de consenso. En general, la trombólisis de urgencia no se recomienda para los niños pequeños y tampoco se recomienda la trombectomía mecánica en niños pequeños dada la ausencia de datos de seguridad y eficacia.

No obstante, algunos centros pediátricos de ictus ofrecen la trombólisis con o sin trombectomía para pacientes pediátricos con IIA. La mayoría de candidatos son pacientes preadolescentes o adolescentes con IIA: los niños más pequeños también pueden ser candidatos para trombólisis, pero a menudo tienen simuladores de ictus y deben ser evaluados cuidadosamente por otros diagnósticos. La seguridad y eficacia de la trombólisis y/o trombectomía en niños con IIA solo se ha comunicado anecdóticamente, pero no se ha probado en ensayos clínicos aleatorizados.

El inicio precoz de las estrategias antitrombóticas es fundamental para evitar el reinfarto precoz. Dependiendo de la causa que se sospeche, dichas estrategias consisten en la anticoagulación con heparina o estrategias antiplaquetarias, por lo general aspirina. Es esencial iniciar estrategias neuroprotectoras hiperagudas en minutos cuando se sospecha un ictus, porque evitan una lesión cerebral isquémica progresiva. Entre ellas se incluye el control de la glucemia (evitar la hipo e hiperglucemias), la temperatura (evitar la hipertermia, mantener la temperatura normal) y el mantenimiento de una presión de perfusión cerebral adecuada (evitar la hipo e hipertensión) y la oxigenación. El tratamiento urgente de las crisis epilépticas es una estrategia neuroprotectora importante, incluida la posible monitorización con electroencefalografía continua. El edema maligno precoz del infarto es potencialmente mortal, más frecuente en los niños y predecible, y la descompresión quirúrgica de urgencia puede salvar la vida. Dentro de los tratamientos específicos de una enfermedad están la terapia transfusional en la anemia drepanocítica, la inmunosupresión en la vasculitis y la revascularización en la enfermedad de moyamoya. Los objetivos terapéuticos a largo plazo consisten en la **prevención secundaria del ictus**, como la antiagregación plaquetaria en la arteriopatía y la anticoagulación para las causas cardiogénicas. Los programas de **rehabilitación** multimodales y centrados en la familia son imprescindibles para la mayoría de los supervivientes y van dirigidos contra los déficits motores, los trastornos del lenguaje e intelectuales, contra las discapacidades conductuales y sociales, y contra la epilepsia. También puede ser importante una atención a largo plazo sobre los factores del estilo de vida que influyen sobre la salud arterial (evitando la obesidad y el tabaquismo). La evolución posterior a un IIA infantil puede consistir en un ictus recidivante en el 10-50% de los casos, dependiendo de la causa y el tratamiento preventivo, la muerte en el 2-6% de los casos, déficits neurológicos en el 60-70% y trastornos epilépticos en <30%.

Los adolescentes y los adultos jóvenes con IIA idiopática (criptogénica) y un foramen oval permeable (FOP) pueden beneficiarse del cierre percutáneo del FOP para prevenir una recidiva del ictus.

ICTUS ISQUÉMICO ARTERIAL PERINATAL

El ictus perinatal es muy frecuente. Se diferencia del ictus infantil y tiene dos presentaciones clínicas distintas. El IIA neonatal sintomático agudo se manifiesta con crisis focales a las 24-28 horas del nacimiento (**fig. 619.2**). Las anomalías de difusión en la RM en un territorio arterial confirman un infarto reciente. De forma alternativa, algunos neonatos afectados estén asintomáticos al nacer y presentan en etapas posteriores de la lactancia signos de preferencia manual precoz y hemiparesia congénita. La dominancia manual en el primer año de vida es anormal y puede deberse a un ictus perinatal. Las pruebas de imagen muestran una encefalomalacia focal en un territorio arterial, por lo general como lesiones extensas en el territorio de la arteria cerebral media.

En el IIA neonatal agudo, el control de las crisis epilépticas es importante, pero los agentes antitrombóticos pocas veces son necesarios porque el ictus recurrente es raro; la excepción son la embolia cardíaca, trastornos protrombóticos y, quizás, aquellos con anomalías arteriales congénitas (estenosis, hipoplasia). La fisiopatología es compleja y mal conocida. La mayoría de los casos son idiopáticos, aunque las causas establecidas son la cardiopatía congénita, placentopatía trombótica, anomalías arteriales y otros trastornos hereditarios o protrombóticos y meningitis. Se han investigado otros muchos factores maternos, prenatales, perinatales, obstétricos y neonatales, y se han detectado varias asociaciones sólidas (p. ej., infertilidad, primiparidad, gestación múltiple). Aunque la evolución puede ser favorable, la mayoría de los niños sufren discapacidad de por vida. El ictus perinatal supone la mayoría de los casos de parálisis cerebral hemipártica (hemiplejía congénita, v. cap. 616.1). La morbilidad adicional, que se observa en alrededor del 25% de los casos, incluye los trastornos del lenguaje, el aprendizaje, la cognición y la conducta, así como epilepsia a largo plazo. Las tasas de recidiva de ictus para los embarazos siguientes son extremadamente bajas en ausencia de un trastorno protrombótico familiar.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

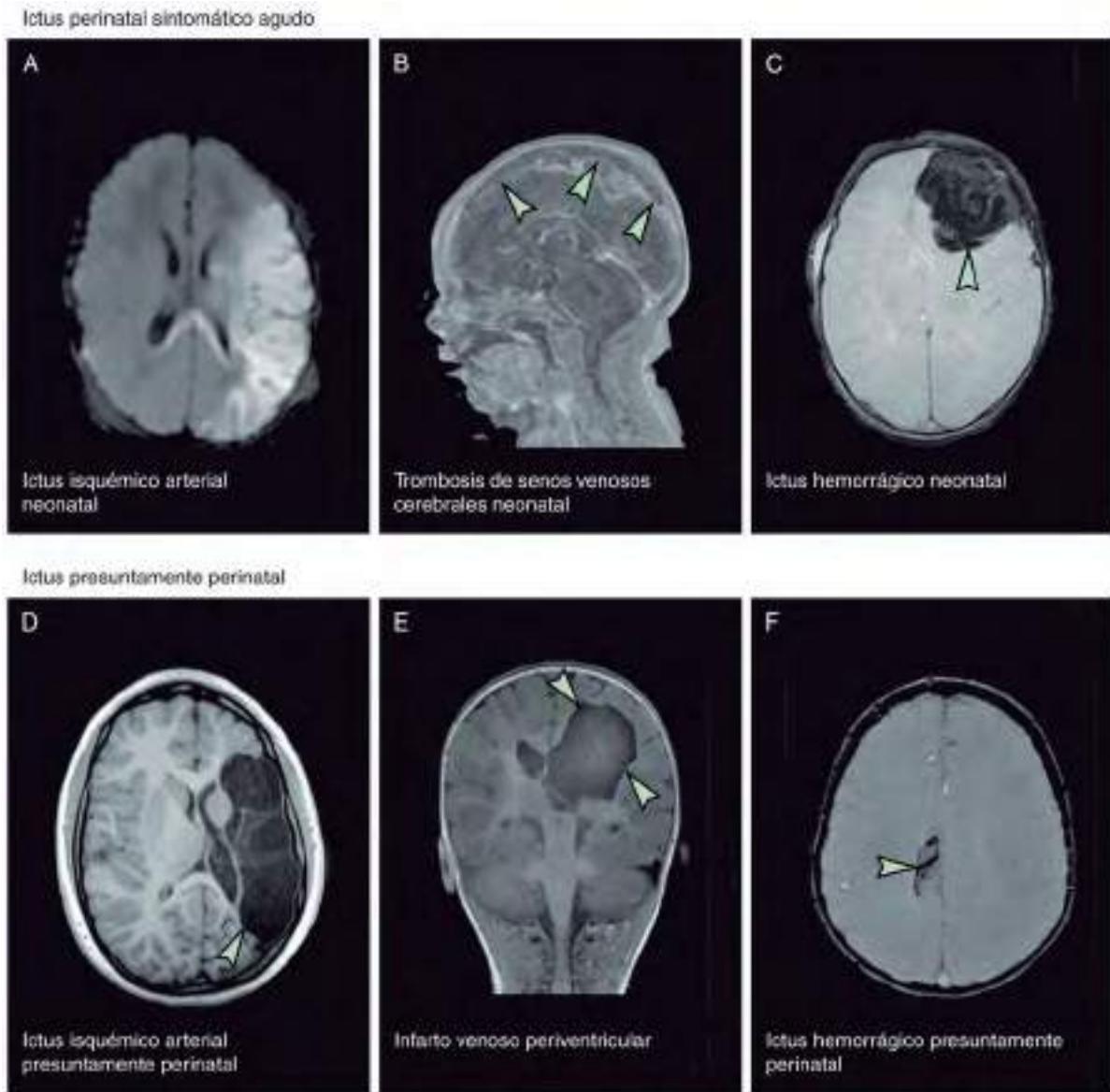


Fig. 619.2 Enfermedades con ictus perinatales mediante RM. **A**, El ictus isquémico arterial neonatal se caracteriza por una restricción aguda en la RM axial potenciada en difusión en un territorio arterial; también es evidente una diasquisis del esplenio del cuerpo calloso. **B**, Una trombosis de senos venosos cerebrales neonatal es evidente como un defecto de repleción en la angiografía venosa por RM (mostrada), en este caso, en el seno sagital superior (flechas). **C**, Ictus hemorrágico neonatal detectable en la RM potenciada en eco de gradiente o en susceptibilidad (flecha). **D**, Ictus isquémico arterial presuntamente perinatal en un niño con hemiparesia diagnosticado por una encefalomalacia focal en la TC o en la RM (se muestra una RM axial potenciada en T1) en un territorio arterial (flecha). **E**, Infarto venoso periventricular que se presenta como una hemiparesia congénita con una lesión focal que afecta a la sustancia blanca periventricular con indeminidad de la corteza y de los ganglios basales se muestra en una RM coronal potenciada en T1 (porencefalia indicada con flechas). **F**, Ictus hemorrágico presuntamente perinatal con un área focal de lesión parenquimatosa remota que muestra un sangrado (eco gradiente, flecha). (De Dunbar M, Kirton A: Perinatal stroke: mechanisms, management, and outcomes of early cerebrovascular brain injury, Lancet 2:666-676, 2018, Fig 2, p 668.)

619.2 Trombosis de senos venosos cerebrales

Nomazulu Dlamini y Gabrielle A. deVeber

El drenaje venoso cerebral tiene lugar a través del sistema de los senos venosos cerebrales. El sistema superficial (esto es, venas corticales, seno sagital superior) y el sistema profundo (es decir, venas cerebrales internas, seno recto) convergen en la tórcula para salir de la bóveda craneal a través de los senos pares sigmoideo y transverso, y por las venas yugulares. En la trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC), la oclusión trombótica de dichas estructuras puede producir un aumento regional o difuso de la presión intracraniana, edema cerebral y, en el 50%

de los casos, infarto o hemorragia venosa (ictus venoso). La TSVC puede ser más frecuente en los niños que en los adultos y el riesgo es máximo en el periodo neonatal.

Los cuadros clínicos suelen ser más graduales, variables e inespecíficos, comparados con el IIA. Los recién nacidos debutan a menudo con encefalopatía y crisis epilépticas. Los niños pueden manifestar síntomas similares a hipertensión intracranial idiopática, con cefalea progresiva, papiledema, diplopía secundaria a parálisis del VI nervio craneal o con defectos focales agudos. Son frecuentes las crisis epilépticas, la letargia y la confusión. Para establecer el diagnóstico, es preciso tener un índice de sospecha alto y disponer de imágenes específicamente dirigidas del sistema venoso cerebral. La TC sin contraste es poco sensible para detectar una TSVC y, por lo general, es necesario llevar a cabo una **angiotomografía venosa** o una angiopermeabilidad.

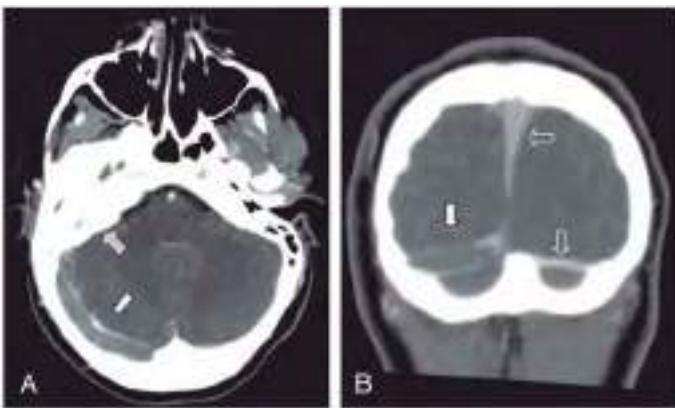


Fig. 619.3 Trombosis de senos venosos cerebrales. Una niña de 9 años acudió con fiebre y cefalea progresiva del lado derecho. Se quejaba de visión doble y en la exploración del fondo de ojo presentaba papiledema. La venotomografía axial (A) y coronal (B) demuestra un trombo grande en el seno transverso derecho que no se opacifica con el contraste (flechas llenas). Obsérvese el relleno normal del seno sagital superior y de los senos transversos izquierdos más pequeños (flechas vacías, derecha) y la opacificación de las células aéreas mastoideas (flecha gris, izquierda). La etiología era una otitis media/mastoiditis con tromboflebitis séptica del seno transverso.

magnética venosa con contraste para demostrar los defectos del llenado en el sistema venoso cerebral (fig. 619.3). La RM muestra unas imágenes parenquimatosas superiores en comparación con la TC.

En la tabla 619.3 se muestran los factores de riesgo de TSVC. Los **estados protrombóticos** asociados con TSVC infantil son cuadros hereditarios (p. ej., mutación del gen 20210A de la protrombina) y condiciones adquiridas (p. ej., anticuerpos antifosfolípido), medicaciones protrombóticas (asparaginasa, anticonceptivos orales) y enfermedades infantiles frecuentes (p. ej., otitis media, anemia ferropénica y deshidratación). Entre las **enfermedades sistémicas** asociadas a un aumento del riesgo de TSVC están la leucemia, la enfermedad intestinal inflamatoria y el síndrome nefrótico.

Los trastornos craneales y cervicales pueden afectar directamente a venas y senos cerebrales provocando de este modo una TSVC. Las infecciones frecuentes, como meningitis, otitis media y mastoiditis, pueden dar lugar a **tromboflebitis séptica** de los canales venosos. La TSVC puede complicar los traumatismos craneales, especialmente en el caso de venas adyacentes a fracturas craneales. Los procedimientos quirúrgicos realizados en la vecindad de estructuras venosas cerebrales también pueden dar lugar a lesiones y a TSVC. Finalmente, la obstrucción de las venas yugulares y la ectasia proximal pueden desembocar en una TSVC. En los neonatos, puesto que las suturas craneales no están fusionadas, puede producirse una distorsión mecánica de los senos venosos subyacentes y predisponer a una TSVC bien durante el trabajo de parto y el expulsivo, o al permanecer en decúbito supino debido la compresión del seno sagital posterior por el hueso occipital.

La terapia anticoagulante desempeña un papel importante en el tratamiento de la TSVC infantil. Existe una evidencia sustancial indirecta que ha permitido llegar a unas recomendaciones de consenso para la anticoagulación con heparina no fraccionada o con heparinas de bajo peso molecular en la mayoría de los niños. La presencia de infartos venosos hemorrágicos no es una contraindicación absoluta. El tratamiento suele planificarse para 6 meses, aunque, si la reevaluación con pruebas de imagen a los 3 meses confirma la recanalización, suele interrumpirse. Sin embargo, la anticoagulación en los recién nacidos es más controvertida y no se ha llegado a un consenso en las directrices. La evidencia sugiere que en el 30% de los recién nacidos y niños no tratados se extenderán sus trombos en la primera semana posterior al diagnóstico, pudiendo dar lugar a nuevos infartos venosos. Por tanto, si se suspende la anticoagulación, es de vital importancia repetir pronto (p. ej., 5-7 días después) los estudios de imagen venosos. Los protocolos que respaldan la anticoagulación inicial recomiendan duraciones más breves de la anticoagulación (es decir, entre 6 semanas y 3 meses) en los recién nacidos. Los niños con persistencia de factores de riesgo pueden requerir una anticoagulación profiláctica a largo plazo. En el momento del diagnóstico inicial, las intervenciones de soporte consisten en el tratamiento de la infección, la detección y tratamiento de las crisis comiciales y medidas neuroprotectoras (esto es, normotermia, normotensión, normovolemia, normoglucemia). La **neuropatía óptica compresiva** secundaria a hipertensión intracraniana prolongada es importante y es una complicación de la TSVC que a menudo

Tabla 619.3 Factores de riesgo frecuentes de TSVC en niños

CATEGORÍAS PRINCIPALES	EJEMPLOS
Coagulación sanguínea	Cuadros protrombóticos Factor V Leiden, mutación del gen 20210A de la protrombina, déficit de proteína C, déficit de proteína S, déficit de antitrombina III, lipoproteína a, anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolípina), embarazo/puerperio Deshidratación (p. ej., gastroenteritis, fallo de medro) Anemia ferropénica Fármacos y toxinas (p. ej., L-asparaginasa, anticonceptivos orales)
	Enfermedades sistémicas agudas (p. ej., sepsis, coagulación intravascular diseminada) Enfermedades sistémicas crónicas (p. ej., enfermedad intestinal inflamatoria, lupus eritematoso sistémico, leucemia) Síndrome nefrótico Errores congénitos del metabolismo (p. ej., homocistinuria)
Vasos sanguíneos	Infección/tromboflebitis Otitis media, mastoiditis, meningitis bacteriana, absceso dental, faringitis Síndrome de Lemierre Sepsis Traumatismos: fracturas craneales, traumatismo craneal cerrado Compresión: alumbramiento, compresión del hueso occipital en los recién nacidos en decúbito supino Yatrógena: neurocirugía, vías yugulares, oxigenación con membrana extracorpórea Malformaciones venosas (p. ej., fistulas arteriovenosas durales)

se pasa por alto y que puede conducir a una pérdida visual permanente. Puede ser necesario un examen del fondo de ojo con regularidad por parte de un oftalmólogo y puede ser necesario un tratamiento dirigido a disminuir la presión intracranal (p. ej., acetazolamida, punción lumbar seriada). La mayor parte de la morbilidad neurológica la sufren aquellos que desarrollan infartos venosos. Al igual que en otras formas de ictus infantiles, es preciso un programa exhaustivo de neurorrehabilitación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

619.3 Lesiones de la médula espinal asociadas a patologías vasculares

E. Ann Yeh y Gabrielle A. deVeber

La mayoría de los casos de **mielitis transversa** (MT) en la infancia son postinfecciosos o, si recurren, se asocian a procesos desmielinizantes subyacentes, como la esclerosis múltiple (v. cap. 618.4) o neuromielitis óptica (v. cap. 618.2). Sin embargo, en una pequeña proporción de niños que debutan con síntomas agudos de médula espinal, pueden producirse infarto y necrosis. Esta patología puede estar asociada con enfermedades de los vasos, como **vasculitis** asociadas a lupus eritematoso sistémico (LES) (v. cap. 183) u otros eventos vasculares, como **embolias** (incluidas embolias de núcleo pulposo-embolia fibrocartilaginosa). En raras ocasiones pueden existir **malformaciones arteriovenosas** de la médula espinal y pueden provocar una mielopatía y un infarto con hemorragia en la médula espinal. Un inicio agudo y un pico de los síntomas de minutos a horas puede sugerir un proceso vascular.

PROCESOS VASCULÍTICOS: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

La mayoría de los casos de mielitis asociada a LES son longitudinalmente extensas y, aunque las comunicaciones en la población pediátrica son raras, puede producirse este trastorno. En el 23-60% de los casos, la mielitis puede ser la primera manifestación clínica de un lupus y en muchos casos puede producirse con una actividad sistémica baja del LES. Es frecuente una mala recuperación en estos casos; solo el 14% de pacientes experimentan una recuperación completa. En los niños existen otras etiologías vasculíticas de patología medular, como la enfermedad de Behçet.

EMBOLIA MEDULAR ESPINAL

Otras etiologías infrecuentes de un aumento de señal en T2 en una RM de la médula espinal que debutan clínicamente como una mielitis transversa (MT) incluyen infarto medular debido a una tromboembolia, como el producido por una embolia fibrocartilaginosa u originada desde una disección de la arteria vertebral. Aunque una mielopatía isquémica causada por una **disección de la arteria vertebral** se producirá en la columna cervical, una embolia fibrocartilaginosa puede aparecer en cualquier lugar de la médula espinal. Un inicio hiperagudo y el aspecto de la lesión (distribución en forma de cuña) junto a una RM potenciada en difusión que muestra una restricción a la difusión pueden ser útiles para distinguir alteraciones isquémicas tromboembólicas de una MT inflamatoria.

Manifestaciones clínicas

Al igual que en las MT inflamatorias, los pacientes debutarán con una debilidad motora de inicio agudo acompañada de alteraciones sensitivas. La debilidad puede progresar de minutos a horas. Con frecuencia se refiere dolor o malestar localizado en la espalda o en el cuello, dependiendo de la localización de la lesión, con una progresión rápida de la debilidad motora y una arreflexia temprana que refleja un shock medular. En las semanas siguientes aparecerán espasticidad, hiperreflexia y clono. Se observan un nivel sensitivo y una debilidad motora, distales a la lesión, con síntomas urinarios, incluida retención urinaria, un acontecimiento frecuente.

Exploraciones complementarias

La RM de la médula espinal, incluidos cortes axiales potenciados en T1 y en T2, así como cortes sagitales con gadolinio, son necesarios para evaluar la presencia de una lesión focal de la médula espinal. Dada la frecuencia de lesiones longitudinalmente extensas en la mielopatía de poblaciones pediátricas, deberían incluirse imágenes tanto de la médula cervical como torácica en todos los pacientes que debuten con un MT aguda. La inclusión de secuencias de imágenes sensibles para hemorragias (secuencias en eco de gradiente) pueden ser útiles, así como secuencias en difusión. Finalmente, la inclusión de escáneres mediante RM encefálica, incluidas las imágenes vasculares de la cabeza y de los vasos cervicales, ayudarán a evaluar la posibilidad de patología de gran vaso. Debería prestarse una atención particular a la posibilidad de una disección de la arteria vertebral en el contexto de una lesión de la columna cervical y lesiones isquémicas cerebrales en la distribución de la circulación posterior.

Puede realizarse una punción lumbar una vez que la evaluación mediante RM haya descartado una expansión medular grave o una lesión que conduzca a un bloqueo completo de la columna vertebral. Aunque una MT inflamatoria puede estar asociada con elevaciones de los leucocitos y proteínas en el LCR, la mielopatía isquémica debida a una embolia no mostrará una pleocitosis aguda. Sin embargo, en un evento vasculítico como una mielopatía asociada a un LES, pueden estar presentes un aumento de proteínas y leucocitos en el LCR.

Las pruebas séricas para la búsqueda de trastornos reumatólogicos subyacentes deberían realizarse en pacientes que debutan con una MT. Debería realizarse un estudio de estados de hipercoagulabilidad en el caso de que haya una sospecha elevada de que existe una mielopatía isquémica.

TRATAMIENTO

Además de la asistencia de soporte, el tratamiento está dirigido al proceso patológico subyacente sospechado. Dada la baja probabilidad de una recuperación completa en lesiones isquémicas de la médula espinal y de la discapacidad significativa que se asocia a una lesión medular, cuando se descubran etiologías subyacentes como un LES, se recomienda un tratamiento profiláctico. En esta población a menudo se requiere la asistencia de soporte, incluidos el control de dolor para el dolor neuropático, el manejo de la espasticidad y el manejo de los síntomas urinarios. Cuando se identifican anomalías vasculares o si la causa evidente es una mielitis isquémica, puede

estar indicada aspirina a dosis bajas (2-4 mg/kg/día) para la prevención de recurrencias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

619.4 Ictus hemorrágico

Nomazulu Dlamini y Gabrielle A. deVeber

El ictus hemorrágico (IH) incluye la hemorragia intracranal traumática y se clasifica en función del compartimento intracranal que contiene la hemorragia. Las hemorragias intraparenquimatosas pueden producirse en cualquier localización, mientras que las hemorragias intraventriculares pueden ser aisladas o una extensión de una hemorragia intraparenquimatosas. El sangrado extracerebral puede producirse en los espacios subaracnoides, subdural o epidural.

Las manifestaciones clínicas varían según la localización, la etiología y el ritmo de sangrado. Las hemorragias agudas pueden exhibir una **cefalea en trueno**, pérdida de conciencia y rigidez de la nuca, aparte de defectos neurológicos focales y convulsiones. El IH puede desembocar rápidamente en la muerte del paciente. En las hemorragias asociadas a malformaciones vasculares puede haber acúfenos pulsátiles, soplos craneales, macrocefalia e insuficiencia cardiaca de alto gasto. El diagnóstico se basa en la imagen y el escáner mediante TC es sumamente sensible para el IH agudo. Sin embargo, es posible que sea necesario realizar una punción lumbar para descartar una hemorragia subaracnoidal. La RM es sumamente sensible, incluso para hemorragias de escasa cuantía, tanto agudas como crónicas, y mejora la precisión diagnóstica (fig. 619.4). La angiografía, ya sea con TC o RM, o convencional con cateterismo, a menudo debe llevarse a cabo para descartar anomalías vasculares subyacentes (p. ej., malformaciones vasculares, aneurismas).

Los **traumatismos craneales por malos tratos** con hemorragia intracranal en los niños pueden manifestarse como hemorragias subdurales o parenquimatosas primarias sin antecedentes aparentes de traumatismos. Los facultativos deberían buscar algunos de los siguientes hallazgos: hematomas sutiles en el cuero cabelludo, supraorbitarios o de las orejas, hemorragias retinianas en múltiples capas y fallo de medro crónico. En los lactantes con hemorragias subdurales deben realizarse radiografías para descartar fracturas. El hematoma epidural casi siempre se debe a traumatismos, como una lesión de la arteria meníngea media asociada típicamente a una fractura craneal. Los hematomas subdurales pueden producirse espontáneamente o tras un traumatismo banal en niños con atrofia cerebral secundaria al estiramiento de las venas puentes.

Entre las causas y factores de riesgo de IH (tabla 619.4) están las malformaciones vasculares y los trastornos sistémicos. Las **malformaciones arteriovenosas** son la causa más frecuente de IH subaracnoidal e intraparenquimatoso en la infancia, y pueden aparecer en cualquier región del cerebro. Los recién nacidos con malformaciones de la vena de Galeno pueden presentar insuficiencia cardiaca, macrocefalia progresiva o, en raras ocasiones, hemorragia. En los niños mayores con malformaciones arteriovenosas, el riesgo de hemorragia es de alrededor del 2-4% al año durante toda la vida. En algunos pacientes con malformaciones arteriovenosas cerebrales se han detectado mutaciones somáticas en KRAS. Otras malformaciones vasculares que dan lugar a IH son los angiomas cavernosos (**cavernomas**), las fistulas arteriovenosas durales y las malformaciones de la vena de Galeno. Las malformaciones cavernosas cerebrales pueden ser esporádicas o familiares (autosómicas dominantes) y asociadas a mutaciones en los genes CCM1, CCM2 o CCM3. Los aneurismas cerebrales constituyen una causa menos frecuente de hemorragia subaracnoidal en los niños y pueden sugerir un trastorno subyacente (p. ej., nefropatía poliquística, endocarditis infecciosa) (fig. 619.5). Una causa frecuente de IH es la hemorragia secundaria a un tumor cerebral previo. Las enfermedades arteriales que suelen provocar ictus isquémicos, como la displasia fibromuscular, vasculitis, disección intracranial y enfermedad de moyamoya, pueden predisponer también a IH. Otras causas de IH parenquimatoso son la hemorragia hipertensiva y trastornos hematológicos, como la púrpura trombocitopénica, la hemofilia, coagulopatías adquiridas (p. ej., coagulopatía intravascular diseminada, insuficiencia hepática), terapia anticoagulante (p. ej., warfarina) o drogadicción. Los infartos isquémicos pueden sufrir una transformación hemorrágica, sobre todo en la TSVC, y puede ser difícil diferenciarlos de un IH primario.

El tratamiento del IH infantil agudo requiere una intervención neuroquirúrgica urgente en el caso de hemorragias grandes o de expansión rápida. Los mismos principios de la neuroprotección para el cerebro vulnerable sugeri-

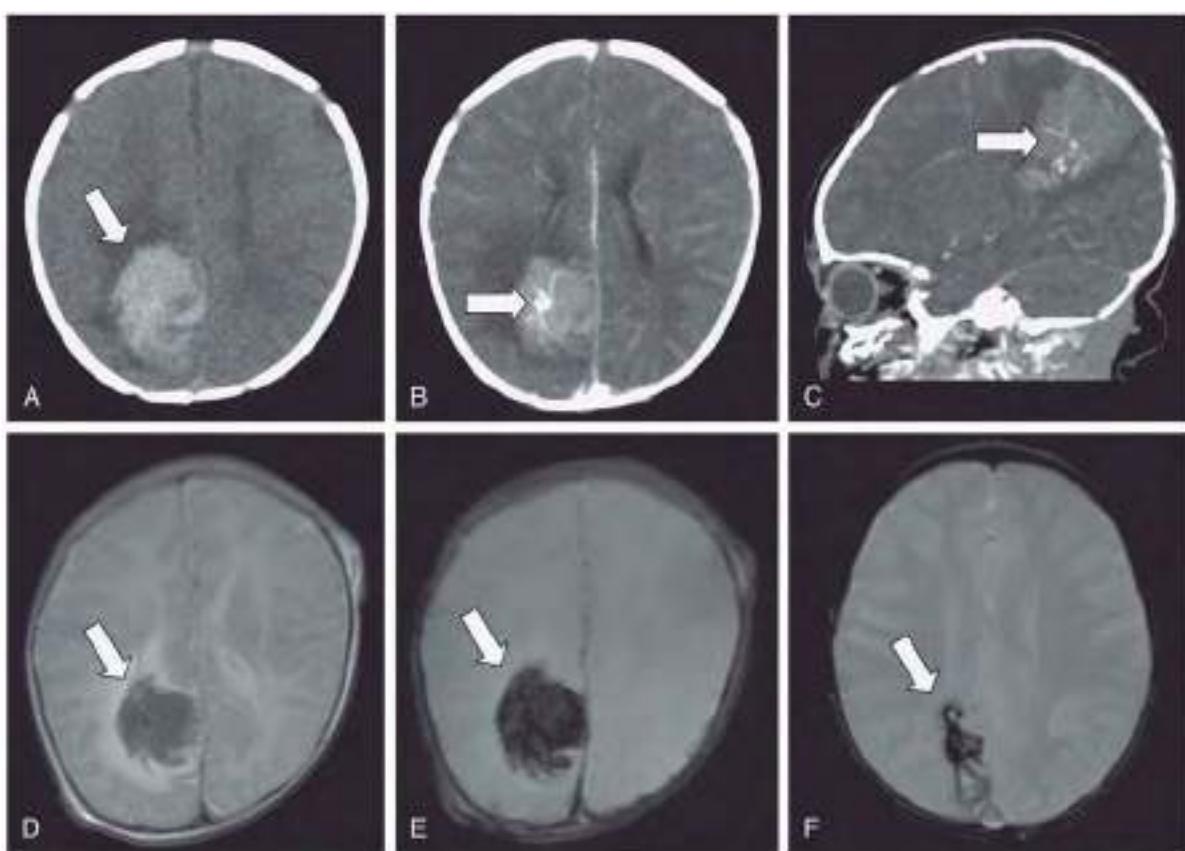


Fig. 619.4 Ictus hemorrágico. Un lactante sano de 1 mes acudió con un comienzo súbito de irritabilidad seguido de convulsiones focales del lado izquierdo. El escáner mediante TC craneal sin contraste demuestra una lesión grande hiperdensa en la región parietal derecha con edema circundante compatible con una hemorragia aguda (**A**). Las TC con contraste axial (**B**) y sagital (**C**) sugieren un agrupamiento anormal de vasos en el centro de la hemorragia, compatible con una malformación arteriovenosa. La RM potenciada en T2 distingue la hemorragia del edema circundante (**D**). RM con eco de gradiente en la fase aguda (**E**) y a los 3 meses (**F**) que demuestra la presencia de productos hemáticos.

Tabla 619.4 Factores de riesgo potenciales de ictus hemorrágico en los niños

CATEGORÍAS PRINCIPALES	EJEMPLOS	CATEGORÍAS PRINCIPALES	EJEMPLOS
Trastorno vascular	Malformaciones arteriovenosas Malformaciones cavernosas («cavernomas») Angiomas venosos y otras anomalías venosas Telangiectasia hemorrágica hereditaria Aneurisma intracraneal Angiomas del plexo coroideo (hemorragia intraventricular pura) Enfermedad/síndrome de moyamoya Vasculitis inflamatoria (v. cap. 619.1) Lesiones de arteriopatía genética (v. cap. 619.1) Neoplasias con vascularización inestable Fármacos/toxinas (cocaína, anfetamina) Trombosis de senos venosos cerebrales	Trastorno sanguíneo Traumatismos	Púrpura trombocitopénica idiopática Síndrome hemolítico urémico Enfermedad/insuficiencia hepática, coagulopatía Déficit de vitamina K (enfermedad hemorrágica del recién nacido) Coagulopatía intravascular diseminada Lesión de la arteria meníngea media (hematoma epidural) Lesión de puentes venosos (hematoma subdural) Hemorragia subaracnoidea Contusiones hemorrágicas (golpe y contragolpe) Traumatismos intencionados (hematomas subdurales de diferentes edades) Yatrógenos (procedimientos neuroquirúrgicos, angiografía) Rotura de quiste aracnoideo

dos en el IIA pueden aplicarse también al IH. Es posible que sea necesario revertir la anticoagulación (p. ej., con vitamina K, plasma fresco congelado), pero el papel de otras intervenciones médicas, como la administración de factor VII, no se ha estudiado en los niños. El riesgo de recurrencia en los niños con lesiones estructurales es notable y es posible que sea necesario realizar estudios de imagen seriados. La reparación definitiva o la resección de la malformación vascular pueden requerir una estrategia combinada con métodos endovasculares intervencionistas y neurocirugía. La evolución del

IH en los niños no está estudiado a fondo, pero probablemente dependa del tamaño de la lesión, su localización y su etiología. En comparación con el IIA, la tasa de mortalidad es mayor en el IH, aunque los déficits a largo plazo son menos frecuentes.

El IH neonatal presenta características exclusivas. La ecografía craneal puede detectar muchas hemorragias parenquimatosas neonatales, sobre todo en el lactante prematuro, en el que las hemorragias se localizan a nivel central dentro el cráneo, incluidas la hemorragia de la matriz germinal y la hemo-

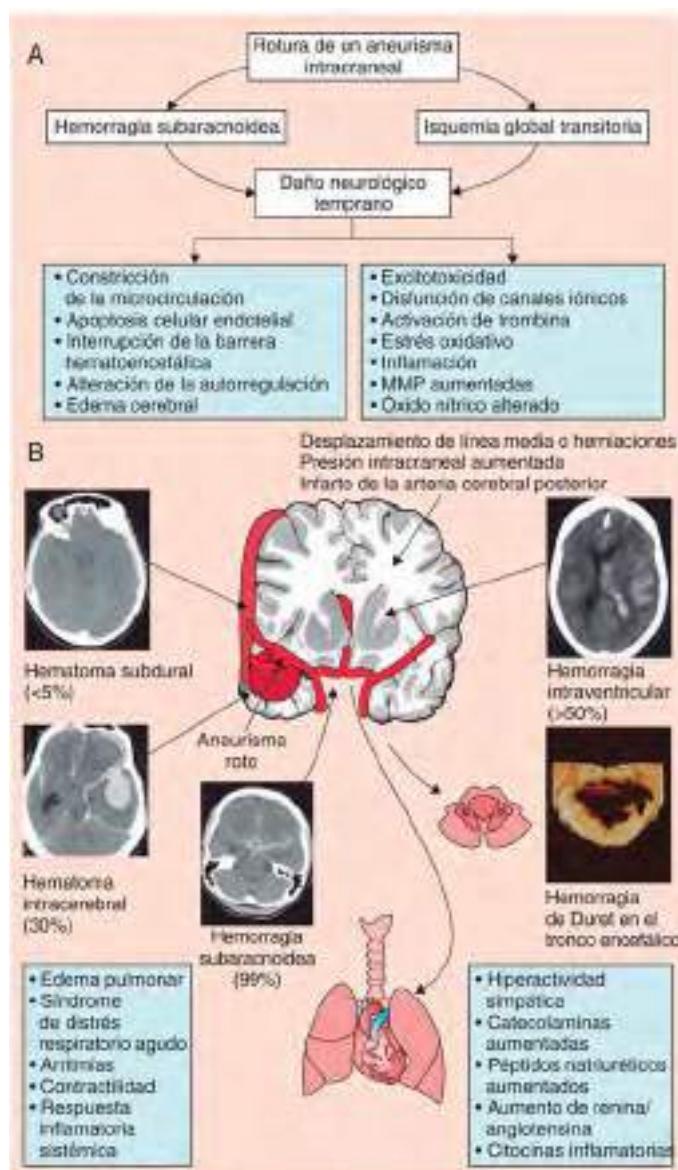


Fig. 619.5 Fisiopatología de la hemorragia subaracnoidea. La hemorragia en el interior de varios compartimentos (subaracnoidea, intraventricular, intracerebral, subdural) puede producir desplazamiento cerebral, aumento de la presión intracranal, herniación, hemorragias de Duret en el tronco del encéfalo y la muerte. Los efectos sistémicos de una hemorragia subaracnoidea incluyen complicaciones cardíacas y pulmonares. La lesión cerebral derivada de esta patología se debe inicialmente a una isquemia transitoria global y a los efectos de la hemorragia. Pueden sucederse complicaciones neurológicas diferidas. MMP, metaloproteínas de la matriz. (De Macdonald RL, Schweizer TA: Spontaneous subarachnoid haemorrhage, Lancet 389:655-666, 2017, Fig 2.)

619.5 Diagnóstico diferencial de los episodios seudoictales

Nomazulu Dlamini y Gabrielle A. deVeber

El diagnóstico del ictus en la infancia exige un elevado índice de sospecha, junto con el conocimiento del diagnóstico diferencial de los episodios seudoictales ([tabla 619.5](#)). Un comienzo agudo de un déficit neurológico focal debería considerarse un ictus hasta que no se demuestre lo contrario y sea valorado mediante modalidades de neuroimagen. Sin embargo, el ictus pediátrico debe diferenciarse de otros trastornos seudoictales que pueden precisar su propio tratamiento específico urgente.

MIGRAÑA

Una anamnesis y una exploración física detalladas pueden sugerir a menudo una migraña como la causa del defecto focal agudo. Las auras de las migrañas deberían durar entre 5 y 60 minutos, y resolverse por completo. Los déficits neurológicos asociados con la migraña evolucionan típicamente de forma más lenta en comparación con el ictus, con trastornos sensitivos o debilidad «progresiva» a través de las áreas corporales a lo largo de minutos. Aunque es previsible que evolucione a una cefalea migrañosa, la cefalea puede acompañarse también de un infarto agudo. Además, un grupo infrecuente de subtipos migrañosos pueden producirse sin cefalea y pueden imitar más estrechamente a un ictus en los niños. Estas entidades incluyen la migraña hemipléjica familiar, la migraña basilar y el aura migrañosa sin cefalea. La migraña también puede (rara vez) dar lugar a ictus; en dichos casos, se denomina infarto migrañoso.

CRISIS EPILEPTICAS

Una actividad epiléptica focal prolongada se sigue a menudo de un período de déficit neurológico focal (la denominada **parálisis de Todd**) que suele resolverse rápidamente en cuestión de horas tras la crisis. En muy raras ocasiones, las convulsiones focales pueden manifestarse únicamente con síntomas «negativos» que producen solo hemiparesia u otros déficits neurológicos focales de comienzo agudo. Un antecedente conocido de crisis y los hallazgos del EEG puede ser de gran ayuda. Debería considerarse la neuroimagen urgente en los casos nuevos de crisis focales prolongadas o recurrentes con una paresia de Todd persistente, porque el ictus en los niños a menudo se asocia a crisis epilépticas al inicio.

INFECCIÓN

Las infecciones cerebrales mortales y tratables, como la meningitis bacteriana y la encefalitis herpética, pueden confundirse con ictus. Sin embargo, el comienzo de los síntomas en la infección primaria del SNC suele ser más gradual y menos focalizado, siendo la fiebre una característica constante. Los niños con meningitis bacteriana están expuestos a riesgo de ictus tanto arterial como venoso.

DESMIELINIZACIÓN

La encefalomielitis diseminada aguda, el síndrome clínicamente aislado, la esclerosis múltiple y otros cuadros desmielinizantes pueden manifestarse con defectos neurológicos focales agudos. El inicio de los síntomas y la progresión inicial son más graduales comparados con el comienzo del ictus (esto es, de forma característica en horas o días frente a minutos). Los déficits multifocales o la encefalopatía concurrente en el caso de la encefalomielitis diseminada aguda disminuirían la probabilidad de ictus.

HIPOGLUCEMIA

El descenso agudo de la glucemia puede dar lugar a defectos focales que simulan un ictus. Una hipoglucemia de nueva aparición, en niños por lo demás sanos, es un cuadro infrecuente, pero entre los factores predisponentes están la diabetes insulinodependiente, la insuficiencia suprarrenal, la interrupción de los corticoides o la dieta cetogénica.

ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA GLOBAL

Los descensos generalizados en la perfusión cerebral pueden dar lugar a áreas focales de infartos cerebrales marginales que, cuando son asimétricos, imitan a formas de ictus por oclusión vascular. La lesión isquémica marginal debería ir acompañada por una hipotensión reconocida o por cuadros que predisponen a hipoperfusión cerebral, como sepsis, deshidratación o disfunción cardíaca. Las manifestaciones clínicas incluyen una disfunción cerebral más generalizada y bilateral comparada con el ictus y la localización anatómica del infarto se sitúa en las zonas marginales bilaterales típicas en lugar de hacerlo en un territorio arterial establecido.

Tabla 619.5

Diagnóstico diferencial de los episodios seudoictales en los niños

TRASTORNO	DISTINCIÓN CLÍNICA DEL ICTUS	DISTINCIÓN MEDIANTE IMAGEN DEL ICTUS
Migraña	Síntomas evolutivos o «en marcha», duración breve, resolución completa, cefalea, antecedentes personales o familiares de migraña	Típicamente normal El infarto migrañoso es infrecuente
Crisis*	Síntomas positivos, la parálisis de Todd es poscomicial y limitada	Normal o puede identificar el origen de las crisis (p. ej., malformación, lesión antigua)
Infección	Fiebre, encefalopatía, comienzo gradual, meningismo	Normal o signos de encefalitis/cerebritis, que son típicamente difusos y bilaterales. El ictus isquémico arterial y la trombosis del seno venoso cerebral pueden aparecer en la meningitis bacteriana
Desmielinización	Comienzo gradual, síntomas multifocales, encefalopatía Neuritis óptica o mielitis transversa acompañante	Lesiones multifocales, aspecto característico (p. ej., parcheado en la encefalomielitis diseminada aguda, ovoide en la esclerosis múltiple), localizaciones típicas (p. ej., pericallosa en la esclerosis múltiple), menos probabilidad de mostrar difusión restringida
Hipoglucemias	Factor de riesgo (p. ej., insulinoterapia), relacionada con las comidas, síntomas sistémicos adicionales	Bilateral, simétrica Puede apreciarse difusión restringida Patrón dominante posterior
Infarto marginal debido a encefalopatía isquémico-hipóxica global	Factor de riesgo (p. ej., hipotensión, sepsis, cardiopatía), déficits bilaterales	Restricción de la difusión bilateral, simétrica en las zonas limítrofes entre las arterias principales (zonas marginales)
Encefalopatía hipertensiva (leucoencefalopatía reversible posterior)	Hipertensión documentada, síntomas visuales bilaterales, encefalopatía	Dominante posterior, lesiones parcheadas que afectan a la sustancia gris y a la blanca; habitualmente sin restricción en difusión
Errores congénitos del metabolismo	Retrasos/regresión previas, enfermedad multiorgánica, perfiles bioquímicos anormales	Las lesiones pueden restringir en difusión, pero de forma bilateral, simétrica, no ajustadas a territorios vasculares establecidos. Cambios en la espectroscopia por RM (p. ej., lactato alto en la miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios seudoictales)
Vestibulopatía	Síntomas limitados a vértigo, desequilibrio (es decir, sin debilidad). Comienzo gradual	Normal
Ataxia cerebelosa aguda	Comienzo súbito, bilateral, simétrico de ataxia posviral	Normal
Canalopatía	Grupo sindrómico de síntomas no localizados a una sola lesión. Comienzo gradual con evolución progresiva	Normal
Hemiplejía alternante	Antecedentes de episodios contralaterales Coreoatetosis/distonía	Normal

*Las crisis, no obstante, pueden ser el heraldo del inicio de un verdadero ictus.

ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA

El síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior se observa en niños con hipertensión, a menudo en el contexto de una elevación aguda de la presión arterial. La afectación se limita selectivamente a las regiones posteriores, lo que posiblemente causa síntomas de disfunción visual cortical bilateral, junto con encefalopatía y crisis epilépticas.

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

La miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y los episodios seudoictales (MELAS; v. cap. 616.2) constituyen el ejemplo clásico, aunque otras enfermedades mitocondriales pueden parecerse a un ictus. Las características que están a favor del MELAS incluyen el antecedente de regresión del desarrollo, las lesiones posteriores (y a menudo bilaterales) que no respetan los territorios vasculares en la RM y la elevación del ácido láctico en el suero y en el líquido cefalorraquídeo (en la espectroscopia por RM). A diferencia de estos tipos de «infarto metabólico», los niños con enfermedad de Fabry (v. cap. 631.6), hiperhomocisteinemia y homocistinuria (v. cap. 103.4) corren el riesgo de desarrollar un ictus isquémico verdadero.

VESTIBULOPATÍA Y ATAXIA

El comienzo agudo de vértigo y/o ataxia puede confundirse con un ictus cerebeloso o del tronco del encéfalo. Puede ser tranquilizadora la realización de pruebas simples a pie de cama de la función vestibular con una función, por lo demás intacta, del tronco del encéfalo. Este diagnóstico diferencial incluye la neuropatía vestibular aguda, la laberintitis vírica y los vértigos

paroxísticos benignos, así como la ataxia cerebelosa aguda y las ataxias episódicas.

CANALOPATÍAS

Se describen un número creciente de mutaciones de los canales iónicos del sistema nervioso que se caracterizan por defectos neurológicos focales súbitos, simulando por tanto un ictus. Entre ellos están los síndromes migrañosos anteriormente mencionados, así como un listado creciente de ataxias episódicas. Un antecedente familiar sólido debe suscitar la sospecha, pero en la mayoría de los casos se necesitan estudios adicionales.

HEMIPLEJÍA ALTERNANTE DE LA INFANCIA

La hemiplejía alternante de la infancia se manifiesta típicamente durante la lactancia tardía con episodios intermitentes agudos de hemiplejía que alternan de un lado del cuerpo al otro. La hemiplejía persiste desde minutos hasta semanas y a continuación se resuelve de forma espontánea. En la extremidad hemiparética suele observarse coreoatetosis o movimientos distónicos. Los signos experimentan regresión espontáneamente con el sueño, pero recidivan al despertarse. Los niños afectados también pueden experimentar ataques súbitos de eritema y calor (esto es, rubefacción) o de palidez inusual cutánea durante o de forma separada de los episodios de hemiplejía. Casi todos los individuos afectados padecen algún grado de retraso del desarrollo y de discapacidad intelectual que de forma característica progresa a lo largo del tiempo. Deben realizarse pruebas de neuroimagen, incluida una angiografía, para descartar la enfermedad de moyamoya. La hemiplejía alternante de la infancia está ligada con mutaciones del gen ATP1A3.

Capítulo 620

Vasculitis del sistema nervioso central

Sona Narula, Anusha K. Yeshokumar
y Brenda L. Banwell

Las enfermedades cerebrales inflamatorias mediadas por mecanismos autoinmunitarios son una etiología conocida de síntomas neurológicos y neuropsiquiátricos en niños y adultos. Entre ellas se incluyen la vasculitis primaria del sistema nervioso central (SNC), la vasculitis secundaria del SNC y la encefalitis autoinmunitaria (fig. 620.1; v. cap. 616.4).

La vasculitis primaria del SNC (VPSNC) es la etiología subyacente de un amplio espectro de síntomas neurológicos y psiquiátricos en la infancia. Los criterios característicos de la vasculitis primaria del SNC infantil (VPSNCi) son 1) déficits neurológicos focales y/o difusos y/o síntomas psiquiátricos recién adquiridos en un niño de hasta 18 años, más 2) evidencia angiográfica y/o histológica de vasculitis en ausencia de 3) una afección sistémica subyacente que cause o imite los hallazgos. Dos grandes categorías de VPSNCi se distinguen en función del tamaño predominante del vaso afectado: VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre y VPSNCi de vasos de pequeño calibre. La VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre se diagnostica por la presencia en la angiografía de características de inflamación de la pared de los vasos, tumefacción y edema de dicha pared, y estenosis luminal como consecuencia. En función de la evolución clínica y de la distribución correspondiente de estenosis de los vasos en el árbol vascular del SNC, los niños con VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre se clasifican como un subtipo monofásico no progresivo (VPSNCiNP) o un subtipo progresivo (VPSNCiP). Este último se caracteriza por inflamación crónica progresiva de la pared vascular que afecta a los segmentos proximal y distal de los vasos en uno o ambos hemisferios. Por el contrario, la VPSNCiNP es una enfermedad monofásica; la inflamación vascular se produce según una distribución característica y se limita a los segmentos vasculares proximales de la arteria cerebral anterior y/o media y/o la arteria carótida interna distal de un hemisferio. La VPSNCi de vasos de pequeño calibre (VPSNCiVPC) se considera una enfermedad progresiva; el diagnóstico se confirma mediante biopsias cerebrales porque la angiografía es normal.

La vasculitis secundaria del SNC infantil puede afectar a todos los segmentos de los vasos cerebrales y puede ocurrir en el contexto de infecciones o enfermedades reumáticas o inflamatorias de otro tipo, o deberse a la irritación vascular sistémica o local (tabla 620.1). Las manifestaciones neuropsiquiátricas de la vasculitis secundaria del SNC son las mismas que las de la VPSNC. La vasculitis secundaria del SNC se distingue de la forma primaria, en gran parte, por las manifestaciones de la enfermedad vasculítica sistémica subyacente que no implican al SNC.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia de la VPSNC se desconocen. En el pasado, la mayoría de los niños se diagnosticaba en la autopsia. El mayor conocimiento

por parte de los médicos, los mejores marcadores diagnósticos, unas técnicas de neuroimagen sensibles y las biopsias cerebrales han aumentado drásticamente el número de diagnósticos y han reducido las tasas de mortalidad. El estudio de la epidemiología de la VPSNC sigue siendo complicado: la enfermedad tiene muchas denominaciones, como vasculitis aislada del SNC, vasculitis cerebral transitoria, angiopatía posvaricela y arteriopatía cerebral focal. Además, los niños se diagnostican a menudo con su fenotipo clínico de presentación, como ictus, trastorno del movimiento, psicosis o deterioro cognitivo. Dentro de los fenotipos clínicos, como ictus isquémico arterial o estado epiléptico en niños sin epilepsia preexistente, la VPSNCi se debe considerar una etiología importante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de la vasculitis del SNC infantil requiere un alto nivel de sospecha porque cualquier presentación neurológica o psiquiátrica puede deberse a una vasculitis subyacente del SNC. El fenotipo clínico resultante puede proporcionar pistas sobre el tamaño de los segmentos vasculares afectados principalmente y del subtipo de VPSNCi: la mayoría de los niños con VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre presentan características de

Tabla 620.1	Causas de vasculitis secundaria del SNC
INFECCIONES VIRALES	
Virus de la varicela-zóster, VIH, virus de la hepatitis C, citomegalovirus, parvovirus B19	
INFECCIONES BACTERIANAS	
<i>Treponema pallidum</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Bartonella henselae</i> , <i>Rickettsia</i> spp.	
INFECCIONES FÚNGICAS	
Aspergilosis, mucormicosis, coccidioidomicosis, candidiasis	
INFECCIONES PARASITARIAS	
Cisticercosis	
VASCULITIS SISTÉMICAS	
Granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Behcet, poliarteritis nudosa, púrpura de Schönlein-Henoch, enfermedad de Kawasaki, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, enfermedad de Degos	
ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO	
Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo	
MISCELÁNEA	
Síndrome de anticuerpos antifosfolípido, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, neurosarcoïdosis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad del injerto contra el huésped, endocarditis bacteriana, meningitis bacteriana aguda, vasculitis del SNC inducida por fármacos (cocaína, anfetamina, efedrina, fenilpropanolamina)	

De Salvarani C, Brown Jr RD, Hunder GG: Adult primary central nervous system vasculitis, Lancet 380:767-776, 2012.

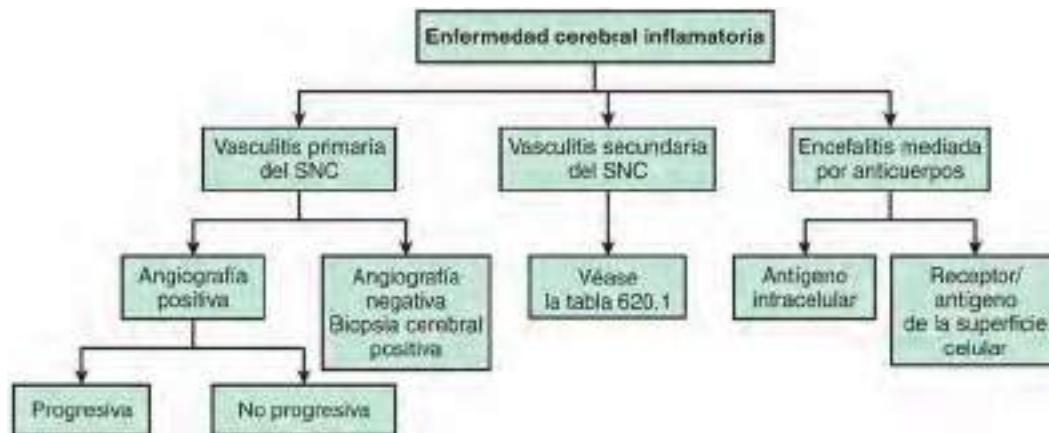


Fig. 620.1 Algoritmo para la clasificación de las vasculitis del SNC dentro del espectro de las enfermedades inflamatorias cerebrales inmunomedidas.

ictus isquémico arterial. Los déficits neurológicos focales, como hemiparesia, parálisis facial, afasia o cualquier otro déficit específico de la motricidad gruesa o fina, pueden deberse a la inflamación de vasos de gran calibre que cause estenosis y una disminución del aporte sanguíneo a áreas funcionales específicas del cerebro. Al principio, estos déficits focales aparecen y desaparecen; incluso pueden resolverse brevemente sin intervención terapéutica, por lo que pueden pasarse por alto fácilmente. Las cefaleas pueden ser un síntoma de la enfermedad vascular y se describen con frecuencia en la VPSNCi. La aparición reciente de una cefalea en niños sin antecedentes familiares de migraña puede ser una pista diagnóstica. La disfunción cognitiva en la VPSNCi a menudo consta de pérdida de la función ejecutiva superior, dificultades de concentración, problemas de memoria y aprendizaje, conducta atípica o cambios de personalidad, así como pérdida de control social y emocional. Las crisis epilépticas son un sello distintivo de la VPSNCiVPC, ya que más del 80% de los niños con VPSNCiVPC debutan con crisis. A menudo hay una desconexión entre la presentación clínica y los hallazgos electroencefalográficos del niño. En muchos centros, el estado epiléptico refractario se identifica cada vez más como fenotipo de presentación de la VPSNCiVPC. La neuritis óptica y la enfermedad de la médula espinal también se observan en la VPSNCiVPC.

Los síntomas constitucionales de fiebre o fatiga pueden apuntar hacia una enfermedad sistémica subyacente que cause una vasculitis secundaria del SNC. Todos los niños con vasculitis del SNC sospechada o confirmada requieren una evaluación cuidadosa para descartar una enfermedad sistémica asociada.

DIAGNÓSTICO

El primer paso consiste en considerar la vasculitis como posible etiología de los déficits neurológicos y/o síntomas psiquiátricos recién adquiridos ([tabla 620.2](#)). La probabilidad de que se trate de una vasculitis del SNC en general y de un subtipo específico de vasculitis del SNC en particular depende de las características demográficas del paciente, de los síntomas/signos del SNC y no SNC de la presentación clínica, de los síntomas precedentes y del modo de inicio de la enfermedad. La VPSNCiVPC se observa con más frecuencia en niñas de cualquier edad, mientras que la VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre tiene un predominio masculino claro. Las crisis comiciales son un sello distintivo de la VPSNCiVPC, mientras que los ictus a menudo reflejan inflamación de los vasos de gran/mediano calibre. Los marcadores de laboratorio de vasculitis suelen ser la proteína C-reactiva, la velocidad de sedimentación globular y el hemograma completo, pero los marcadores inflamatorios carecen de sensibilidad y especificidad en la VPSNCi, sobre todo cuando el SNC se ve afectado de forma aislada. Más del 50% de los niños con VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre tiene marcadores inflamatorios normales en el momento del diagnóstico. Por el contrario, la mayoría de los niños con VPSNCiVPC presenta una elevación de leve a moderada de dichos marcadores. El antígeno del factor de von Willebrand, una proteína derivada de las células endoteliales, se ha propuesto como biomarcador de vasculitis, pues se correlaciona estrechamente con la actividad de la enfermedad en la VPSNCi. Puede ser especialmente importante distinguir la VPSNCiVPC de las enfermedades desmielinizantes. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra anomalías hasta en el 90% de los pacientes con VPSNCiVPC y en menos de la mitad de los pacientes con VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre. Dentro de este último grupo, los niños con el subtipo progresivo tienen mayor probabilidad de presentar anomalías en el LCR, como presión de apertura alta, elevación del recuento de células en el LCR (por lo general, con predominio de linfocitos) y elevación de las proteínas en el LCR. Las bandas oligoclonales se observan en el 20% de los niños con VPSNCiVPC. Pocas veces se detectan en otros subtipos. La encefalitis autoinmunitaria (v. cap. 616.4) es uno de los diagnósticos diferenciales clave de la VPSNCiVPC.

Las pruebas de neuroimagen son una modalidad diagnóstica muy útil para la VPSNCi. Las lesiones parenquimatosas pueden ser de tipo inflamatorio o isquémico, y se visualizan mejor mediante RM, incluidas las secuencias T2/inversión-recuperación con atenuación de fluidos (FLAIR) y las imágenes potenciadas en difusión ([fig. 620.2](#)). Las lesiones del SNC en niños con VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre son, predominantemente, de tipo isquémico y se restringen a grandes territorios vasculares. Por el contrario, las lesiones que se observan en la RM en niños con VPSNCiVPC no se limitan a los principales territorios vasculares; las lesiones son, principalmente, inflamatorias y pueden realzar con contraste. En este subtipo se observa con frecuencia un realce meníngeo focal o generalizado si las pruebas de imagen se realizan antes del tratamiento inmunosupresor.

La evidencia de estenosis vascular confirma el diagnóstico de los subtipos de VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre; no se requieren biopsias cerebrales. Se puede obtener información importante sobre la actividad de

Tabla 620.2

Evaluación diagnóstica propuesta de la sospecha de vasculitis primaria del SNC infantil

1. Evaluación clínica: síntoma o déficit recién adquirido en un niño previamente sano
 - Déficit neurológico focal: hemiparesia, hemianestesia, afasia, ataxia, anomalía de los movimientos, parestesia, parálisis facial, pérdida de visión, síntomas de la médula espinal, otros
 - Crisis epilépticas o estado epiléptico (refractario)
 - Déficit neurológico difuso, incluido el deterioro cognitivo con pérdida de las funciones ejecutivas superiores, dificultades de concentración, problemas de aprendizaje o de memoria, cambios de conducta o de personalidad, pérdida de habilidades sociales o del control emocional/de impulsos, otros
 - Cefaleas
 - Síntomas de meningitis, anomalías del nivel de conciencia
 - Síntomas psiquiátricos, incluidas las alucinaciones
- Enfoque del diagnóstico diferencial:
 - Enfermedad subyacente de la que se sepa que causa, se asocia o simula una vasculitis del SNC: comprobar todas las características clínicas potenciales
2. Pruebas de laboratorio
 - Marcadores inflamatorios sanguíneos: proteína C-reactiva, velocidad de sedimentación globular y hemograma completo
 - Marcadores endoteliales: antígeno del factor de von Willebrand (FvW)
 - Marcadores inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo (LCR): presión de apertura, recuento celular, proteína, bandas oligoclonales
- Enfoque del diagnóstico diferencial:
 - Infecciones/inflamación postinfecciosa: cultivos, serologías, tinción de Gram
 - Encefalitis autoinmunitaria: comprobar los anticuerpos antineuronales en el LCR y la sangre
 - Inflamación sistémica/enfermedad reumática: marcadores de laboratorio característicos, como el complemento, autoanticuerpos
 - Enfermedades tromboembólicas: perfil procoagulante
3. Pruebas de neuroimagen
 - Imagen parenquimatosa mediante RM:
 - Lesiones inflamatorias: secuencias T2/inversión-recuperación con atenuación de fluidos más contraste con gadolinio (realce de la lesión)
 - Lesiones isquémicas: imágenes potenciadas en difusión/mapa del coeficiente de difusión aparente
 - Pruebas de imagen vasculares
4. Biopsia cerebral

la enfermedad a partir de los estudios con gadolinio de la pared vascular. Dicha pared de un vaso cerebral inflamado en los subtipos de VPSNCi activa de vasos de gran/mediano calibre está engrosada y realza con el contraste. También puede ser útil la captación de la pared vascular para valorar la evolución de la actividad de la enfermedad. La angiografía convencional, en comparación con la angiorresonancia, tiene mayor sensibilidad para la detección de estenosis vascular en los segmentos vasculares distales, la circulación posterior y en niños muy pequeños. Las pruebas de imagen de la pared vascular suelen ser normales en niños con VPSNCiVPC, lo que a veces obliga a realizar una biopsia cerebral para establecer el diagnóstico definitivo. Los estudios del flujo sanguíneo regional o las pruebas terapéuticas con fármacos antiinflamatorios o inmunosupresores son alternativas no quirúrgicas que no proporcionan información diagnóstica específica. Las biopsias deben dirigirse a las áreas funcionales de bajo riesgo identificadas en la RM. En el contexto clínico apropiado, las biopsias de zonas no lesionales tienen un alto rendimiento para confirmar el diagnóstico de VPSNCiVPC. Los hallazgos característicos en la VPSNCiVPC son un infiltrado intramural y/o perivascular por células mononucleares, los signos de activación endotelial y la activación de astrocitos reactivos. La gliosis y la desmielinización perivascular son datos característicos de la enfermedad de larga evolución. También se han descrito lesiones hemorrágicas. Los hallazgos que suelen observarse en la VPSNCi en adultos, como los granulomas o la necrosis de la pared vascular, pocas veces aparecen en niños con VPSNCiVPC. En los niños, el rendimiento diagnóstico de la biopsia cerebral se ha comunicado hasta en el 70%. El rendimiento diagnóstico puede mejorar si la biopsia incluye las meninges y sustancia gris y blanca,

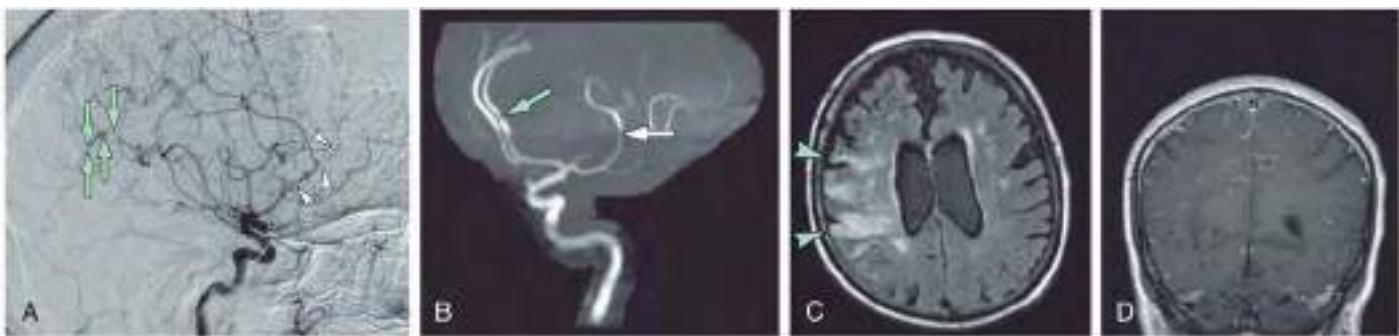


Fig. 620.2 Pruebas de imagen en pacientes con vasculitis primaria del SNC. **A**, Angiografía cerebral que muestra estenosis y dilatación alternantes de la arteria cerebral media (flechas) y de la arteria cerebral anterior (puntas de flecha). **B**, Angiografía por RM cerebral que muestra una estenosis de un segmento corto de la arteria cerebral anterior (flecha verde) y una estenosis de la arteria cerebral media distal (flecha blanca). **C**, RM en secuencia de inversión-recuperación con atenuación de fluidos que muestra una gran anomalía en el hemisferio cerebral derecho compatible con isquemia (puntas de flecha). **D**, La RM muestra un realce leptomenígeo difuso, asimétrico, nodular y lineal, con una afectación solo ligera de la duramadre. (De Salvarani C, Brown Jr RD, Hunder GG: Adult primary central nervous system vasculitis, Lancet 380:767-776, 2012, Fig 2.)

Tabla 620.3 Características de la vasculitis primaria del SNC y del síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

	VPSNC	SVCR
Factor precipitante	Ninguno	Inicio en el posparto o después de la exposición a sustancias vasoactivas
Inicio	Evolución progresiva más insidiosa	Inicio agudo seguido de evolución monofásica
Cefaleas	Crónicas y progresivas	Agradas, tipo «en estallido»
Hallazgos en el LCR	Anomalías (leucocitosis e hiperproteinorraquia)	Normales o casi normales
RM	Anomalías en casi todos los pacientes	Normal en el 70% de los pacientes
Angiografía	Possiblemente normal; de lo contrario, anomalías difusas que son indistinguibles del SVCR; las estenosis arteriales irregulares y asimétricas o múltiples oclusiones son más sugestivas de VPSNC; las anomalías podrían ser irreversibles	Siempre anormal, aspecto en rosario de las arterias cerebrales; las anomalías son reversibles en 6-12 semanas
Biopsia cerebral	Vasculitis	Sin cambios vasculíticos
Tratamiento farmacológico	Prednisona con o sin agentes citotóxicos	Nimodipino

LCR, líquido cefalorraquídeo; SVCR, síndrome de vasoconstricción cerebral reversible; VPSNC, vasculitis primaria del SNC.

De Salvarani C, Brown Jr RD, Hunder GG: Adult primary central nervous system vasculitis, Lancet 380:767-776, 2012, Table 2.

y si se realiza antes de iniciar la inmunosupresión. En adultos, un estudio reciente observó que el rendimiento diagnóstico de las biopsias para una VPSNC era del 11%, observándose un diagnóstico alternativo identificado en alrededor del 30% de los casos. En este estudio, las biopsias más pequeñas y los procedimientos cerrados eran diagnósticos con menor probabilidad y se producían complicaciones relacionadas con la biopsia en el 16% de los pacientes.

Se deben tener en cuenta los trastornos que pueden aparecer en adolescentes y adultos jóvenes, y que producen el síndrome de vasoconstricción reversible. Entre ellos se incluyen la migraña, el vasoespasmo inducido por fármacos y la angiopatía del posparto. Diferenciar la vasculitis es importante para el tratamiento y el pronóstico (tabla 620.3).

TRATAMIENTO

Los corticoides son el pilar del tratamiento inmunosupresor agudo de la VPSNCi. Inicialmente suele administrarse un tratamiento i.v. corto. El tratamiento antitrombótico también es importante, sobre todo en los subtipos de VPSNCi de gran/mediano calibre, porque los niños tienen un riesgo elevado de eventos isquémicos recidivantes. Se deberían plantear diferentes regímenes terapéuticos para los distintos subtipos de VPSNCi. La VPSNCi no progresiva es una enfermedad inflamatoria monofásica que presenta el mayor riesgo de pronóstico neurológico desfavorable. La inflamación de la pared vascular provoca estenosis proximal intensa y un riesgo alto de recurrencia de ictus. Se suelen administrar ciclos cortos de corticoides en dosis altas, seguidos de un ciclo de 6-12 semanas de esteroides orales en dosis descendente. No suelen utilizarse agentes inmunosupresores de segunda línea. Todos los niños requieren tratamiento antitrombótico, aunque no existe un régimen unificado. Muchos centros utilizan inicialmente heparina de bajo peso molecular seguida de un tratamiento antiplaquetario a largo plazo. Cuando se realiza una nueva prueba de imagen de seguimiento a los 3 meses, los niños deben mostrar una estabilidad o mejoría de la enfermedad vascular, no debe haber nuevos segmentos vasculares afectados ni

tampoco evidencia de realce de la pared con el contraste. En ese momento, el tratamiento inmunosupresor suele interrumpirse y solo se mantienen los agentes antiplaquetarios.

La VPSNCi y la VPSNCiVPC progresivas se consideran subtipos de vasculitis progresivas crónicas que requieren un ciclo prolongado de inmunosupresión combinada. Inicialmente se utilizan los corticoides a dosis altas seguidos de corticoides orales a largo plazo con una reducción lenta de la dosis. Muchos centros utilizan un protocolo de inducción-mantenimiento añadiendo ciclofosfamida i.v. a los corticoides (durante 6 meses), seguida de micofenolato mofetilo u otros agentes de segunda línea orales durante el tratamiento de mantenimiento (generalmente, 18 meses). Además, hay estudios observacionales emergentes que sugieren la eficacia del rituximab como el tratamiento inicial de inducción. El tratamiento sintomático es esencial, incluidos los antiepilepticos o los fármacos psicotrópicos si es necesario. El tratamiento de soporte consiste en protección del tejido óseo con calcio y vitamina D, la profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis* y protección de la mucosa gástrica según se precise.

PRONÓSTICO

La mortalidad de la VPSNCi ha mejorado significativamente. En la VPSNCi, se piensa que el riesgo de recurrencia de ictus es alto en pacientes en los que se observa una progresión de la imagen vascular a los 12 meses (sobre todo si ha habido progresión y mejoría al mismo tiempo en diferentes vasos).

Algunos protocolos terapéuticos de la VPSNCiVPC se asocian a buenos resultados, definidos como la ausencia de déficits neurológicos funcionales en dos terceras partes de los niños. Los niños que presentan un estado epiléptico y VPSNCiVPC tienen el peor resultado cognitivo. Es ideal la asistencia multidisciplinaria que implique neurología, reumatología, hematología y rehabilitación, ya que puede mejorar la evolución.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 621

Infecciones del sistema nervioso central

Andrew B. Janowski y David A. Hunstad

La infección del sistema nervioso central (SNC) es una causa significativa de morbilidad y de mortalidad en niños. La identificación de infecciones del SNC puede ser complicada para los clínicos porque los síntomas son inespecíficos en los lactantes más pequeños y un diagnóstico diferido o erróneo contribuye a las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas a estas enfermedades. Durante las tres últimas décadas, la implementación de vacunas conjugadas múltiples ha reducido en gran medida la incidencia de infección bacteriana del SNC. No obstante, las infecciones víricas continúan siendo una causa significativa de patología del SNC, además de patógenos bacterianos atípicos, hongos y parásitos que también contribuyen a un número más pequeño de casos de infecciones del SNC pediátricas.

Si no tenemos en cuenta la etiología, muchos de los pacientes con una infección aguda del SNC tienen unas manifestaciones clínicas similares. Los **síntomas frecuentes** incluyen cefalea, náuseas, vómitos, anorexia, fotofobia, inquietud, alteración del nivel de conciencia e irritabilidad. Los **signos más habituales** de infección del SNC, incluyen fiebre, dolor y rigidez cervical, signos neurológicos focales, crisis epilépticas, obnubilación y coma. La gravedad y constelación de los signos están determinadas por las interacciones del huésped y el agente patógeno, y la región afectada del SNC.

Históricamente, la infección del SNC ha sido clasificada según el tejido afectado. Una meningitis describe una afectación principal de las meninges, mientras que la encefalitis indica una afectación parenquimatosa cerebral. Sin embargo, estos límites anatómicos pueden ser indistinguibles durante una infección y los pacientes pueden mostrar evidencia de una afectación tanto meníngea como parenquimatosa. Términos como meningoencefalitis pueden describir mejor infecciones difusas del SNC por agentes patógenos como virus. El absceso cerebral es el ejemplo más común de una infección focal del SNC (v. cap. 622).

El diagnóstico de una infección difusa del SNC depende de una combinación de neuroimagen y análisis completo del líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante cultivo, PCR y métodos serológicos. A la espera de muchas de estas pruebas, los estudios estándar del LCR aportan datos iniciales que ayudan a diferenciar infecciones bacterianas de las víricas. La **tabla 621.1** aporta una revisión de las anomalías características del LCR en diferentes trastornos del SNC.

Tabla 621.1 Hallazgos en el líquido cefalorraquídeo en los trastornos del sistema nervioso central

ENFERMEDAD	PRESIÓN (cmH ₂ O)	LEUCOCITOS (mm ³)	PROTEÍNAS (mg/dl)	GLUCOSA (mg/dl)	COMENTARIOS
Normal	<28	<5, ≥75% linfocitos En neonatos: <20	20-45	>50 (o 75% de la glucemia)	
FORMAS FRECUENTES DE MENINGITIS					
Meningitis bacteriana aguda	Generalmente elevada	100-10.000 o más; generalmente, 300-2.000; predominan los PMN	Generalmente, 100-500	Disminuida, generalmente, <40 (o <50% de la glucosa sérica)	Microorganismos detectables en Gram y aislados en el cultivo
Meningitis bacteriana parcialmente tratada	Normal o elevada	5-10.000; generalmente, PMN, pero pueden predominar las células mononucleares si ha sido parcialmente tratada durante un largo periodo de tiempo	Generalmente, 100-500	Normal o disminuida	Microorganismos detectables en Gram El tratamiento parcial puede esterilizar el LCR. Ensayos basados en PCR pueden detectar ADN bacteriano
Meningitis o meningoencefalitis víricas	Normal o ligeramente elevada	Raro >1.000 células. La encefalitis equina oriental y la coriomeningitis linfocitaria pueden presentar un recuento celular de varios miles. PMN precoces, pero predominio de mononucleares durante la mayor parte de la evolución	Generalmente, 50-200	Generalmente, normal; puede disminuir a <40 en algunas infecciones víricas, sobre todo en la parotiditis (15-20% de los casos)	La encefalitis por el VHS se sospecha por crisis convulsivas focales o por hallazgos focales en la RM o en el EEG. La mayoría de los arbovirus se detectan por serología. La mayoría del resto se detectan por PCR en el LCR
FORMAS INFRECUENTES DE MENINGITIS					
Meningitis tuberculosa	Generalmente, elevada	10-500; precozmente, PMN, pero los linfocitos predominan a lo largo de la mayor parte de la evolución	100-3.000; pueden ser más elevadas en presencia de bloqueo	<50 en la mayoría de los casos; disminuye con el tiempo si no se instaura tratamiento	Los microorganismos ácido-alcohol resistentes raramente se observan en la tinción. Se requieren volúmenes grandes de LCR para recuperar los organismos. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> puede detectarse mediante la PCR en el LCR
Meningitis fungica	Generalmente elevada	5-500; PMN precozmente, pero las células mononucleares predominan durante la mayor parte de la evolución. A la meningitis criptocócica le puede faltar pleocitosis. La meningitis coccidiode puede tener eosinofilia	25-500	<50; disminuye con el tiempo si no se instaura tratamiento	Puede observarse la formación de levaduras. Los organismos pueden recuperarse mediante cultivo. El antígeno criptocócico (en el LCR y el suero) puede ser positivo en la infección criptocócica
Sífilis (aguda) y leptospirosis	Generalmente, elevada	50-500; predominan los linfocitos	50-200	Generalmente, normal	Serología en el LCR positiva. Las espiroquetas no son demostrables mediante tinción ni cultivo; el examen en campo oscuro puede ser positivo

Tabla 621.1 Hallazgos en el líquido cefalorraquídeo en los trastornos del sistema nervioso central (cont.)

ENFERMEDAD	PRESIÓN (cmH ₂ O)	LEUCOCITOS (mm ³)	PROTEÍNAS (mg/dl)	GLUCOSA (mg/dl)	COMENTARIOS
Meningoencefalitis amebiana (<i>Naegleria</i>)	Elevada	1.000-10.000 o más; predominan los PMN	50-500	Normal o ligeramente disminuida	Las amebas móviles pueden observarse mediante microscopía de gota del LCR
ABSCESOS CEREBRALES Y FOCOS PARAMENÍNGEOS					
Absceso cerebral	Generalmente, elevada	5-200; LCR raramente acelular; predominan linfocitos; si el absceso se abre al ventrículo, predominan PMN y el recuento celular puede alcanzar >100.000	75-500	Normal a menos que el absceso se abra al sistema ventricular	Cultivos positivos solo en el 24% de los casos a menos que el absceso se abra al sistema ventricular
Empiema subdural	Generalmente, elevada	100-5.000; predominan los PMN	100-500	Normal	No microorganismos en tinción ni cultivo a menos que exista meningitis; los microorganismos se detectan mediante punción del líquido subdural
Absceso epidural cerebral	Normal o ligeramente elevada	10-500; predominan los linfocitos	50-200	Normal	No se observan microorganismos en la tinción ni el cultivo
Absceso epidural espinal	Generalmente, baja, con bloqueo espinal	10-100; predominan los linfocitos	50-400	Normal	No se observan microorganismos en la tinción ni el cultivo
Química (fármacos, quistes dermoides, contraste de mielografía)	Generalmente, elevada	100-1.000 o más; predominan los PMN	50-100	Normal o ligeramente disminuida	Pueden observarse células epiteliales en el LCR mediante el uso de luz polarizada en algunos niños con dermoides rotos
CAUSAS NO INFECCIOSAS					
Sarcoidosis	De normal a ligeramente elevada	0-100; mononucleares	40-100	Normal	Sin hallazgos específicos
Lupus eritematoso sistémico con afectación del SNC	Ligeramente elevada	0-500; generalmente, predominan los PMN; pueden estar presentes linfocitos	100	Normal o ligeramente disminuida	No microorganismos en la tinción ni el cultivo. Anticuerpos antineuronales y antiproteína P ribosomal positivos en LCR
Tumor, leucemia	Desde poco elevada hasta muy alta	0-100 o más; mononucleares o células blásticas	50-1.000	Normal o disminuida (20-40)	La citología puede ser positiva
Encefalomielitis aguda diseminada	Normal o elevada	~100 linfocitos	Normal o elevada	Normal	La RM ayuda en el diagnóstico
Encefalitis autoinmunitaria	Normal	~100 linfocitos	Normal o elevada	Normal	Anticuerpos anti-NMDAR positivos (el LCR es más sensible que el suero)

EEG, electroencefalograma; LCR, líquido cefalorraquídeo; NMDAR, receptor de N-metil-D-aspartato; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PMN, neutrófilos polimorfonucleares; VHS, virus del herpes simple.

621.1 Meningitis bacteriana aguda después del periodo neonatal

Andrew B. Janowski y David A. Hunstad

EPIDEMIOLOGÍA

Uno de los principales factores de riesgo de meningitis bacteriana es la ausencia de inmunidad previa a agentes patógenos y serotipos específicos, que se refleja en la incidencia más alta de meningitis en lactantes más pequeños. Otros factores de riesgo adicional incluyen colonización reciente por bacterias patógenas, estar en contacto estrecho con otras personas (en el hogar, guarderías, residencias universitarias, barracones militares) que tienen enfermedad invasiva causada por *N. meningitidis* o *H. influenzae* de tipo b, hacinamiento, pobreza, raza negra o indios norteamericanos, y sexo masculino. El modo de transmisión de estos patógenos es por contacto interpersonal a través de las secreciones o gotitas de las vías respiratorias. El riesgo de meningitis es mayor en los lactantes y en niños pequeños con bacteriemia oculta; el riesgo es mayor para el meningococo (85 veces) y el *H. influenzae* de tipo b (12 veces) en comparación con el neumococo.

Las poblaciones americanas nativas y los esquimales exhiben una incidencia más alta de meningitis bacteriana porque estas poblaciones tienen alterada la producción de inmunoglobulinas en respuesta a los agentes patógenos encapsulados. Las deficiencias del sistema del complemento (C5-C8) se asocian a infecciones meningocócicas recurrentes y los defectos del sistema de la propredina se relacionan con un riesgo significativo de enfermedad meningocócica letal. La disfunción esplénica (p. ej., en la anemia de células falciformes) o la asplenía (debida a traumatismo o defecto congénito) se asocian a un riesgo elevado de meningitis neumocócica,

por *H. influenzae* de tipo b, y a sepsis y meningitis meningocócica. Los déficits de linfocitos T (congénitos o adquiridos por quimioterapia, SIDA o neoplasias malignas) se asocian a mayor riesgo de infecciones del SNC por *Listeria monocytogenes*.

El riesgo de meningitis neumocócica está aumentado en niños con una fistula congénita o adquirida de LCR a través de una barrera mucocutánea, como un seno dural lumbar, defectos craneales o faciales de la línea media (lámina cribosa), fistulas del oído medio (lámina del pie del estribo) o del oído interno (ventana oval, conducto auditivo interno, acueducto coclear) o las fistulas del LCR a través de una rotura de las meninges tras una fractura craneal basal o en otro lugar. El riesgo de meningitis bacteriana neumocócica ha aumentado tradicionalmente en más de 30 veces en niños con implantes cocleares, aunque los avances en el diseño de los implantes han reducido este riesgo. El seno dérmico lumbosacro y el mielomeningocele están relacionados con meningitis bacteriana estafilocócica, anaeróbica y con meningitis por agentes gramnegativos entéricos. Las infecciones de las derivaciones del LCR aumentan el riesgo de meningitis debida a *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp. (*Staphylococcus aureus* y especies coagulasa-negativas), *Propionibacterium* spp. y otras bacterias de virulencia menor que típicamente colonizan la piel.

Streptococcus pneumoniae

Véase también el capítulo 209.

Aunque se ha reducido la incidencia de meningitis neumocócica, *S. pneumoniae* continúa siendo el patógeno identificado con más frecuencia en meningitis bacteriana en Estados Unidos y en otros países que han adoptado estrategias de vacunación similares. La vacuna neumocócica conjugada heptavalente (PCV7) se introdujo en el calendario vacunal rutinario de Estados Unidos en el año 2000 y contenía los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, responsables del ~85% de las infecciones neumocócicas invasivas en el país. Se siguió de un descenso drástico de las tasas de meningitis neumocócica, desde 8,2 casos por 100.000 en 1998-1999 hasta 0,59 casos por 100.000 en 2004-2005. También se identificaron descensos similares en otras naciones que introdujeron esta vacuna. Sin embargo, se observó un aumento de la incidencia de enfermedad invasiva causada por serotipos no contenidos en la vacuna original, conocido como reemplazo de serotipo. Como resultado, en 2010 se autorizó en Estados Unidos una vacuna conjugada neumocócica 13-valente (PCV13), que contiene los serotipos de PCV7 más los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A. Los datos de vigilancia poscomercialización sugieren que la tasa de infecciones neumocócicas invasivas ha disminuido aún más, aunque los datos son discrepantes. Basados en los datos del sistema de vigilancia bacteriano activo de los CDC, la incidencia de infecciones neumocócicas invasivas ha caído desde 142,9 por 100.000 niños menores de 1 año en 1977 hasta 15,9 por 100.000 niños menores de 1 año en 2014. Los niños con asplenia anatómica o funcional secundaria a enfermedad de células falciformes y aquellos infectados por el VIH tienen una frecuencia de infección 20-100 veces mayor que los niños sanos durante los 5 primeros años de vida. Otros factores de riesgo para contraer meningitis neumocócica son padecer otitis media, mastoiditis, sinusitis o neumonía, otorrea, o rinorrea de LCR, la presencia de un implante coclear e inmunosupresión.

Neisseria meningitidis

Véase también el capítulo 218.

Hay seis serogrupos de meningococo, A, B, C, X, Y y W-135, responsables de la enfermedad invasiva en el ser humano. La meningitis meningocócica puede ser esporádica o aparecer en forma de epidemias mayores, particularmente en el cinturón africano de la meningitis, donde el serogrupo A representa el 80-95% de los brotes. En Estados Unidos, el serogrupo B es la causa más frecuente de meningitis en lactantes y también es una causa de brotes en campus universitarios. Los casos meningocócicos son más frecuentes en invierno y primavera, probablemente debido a asociaciones con infecciones virales, incluida la gripe. Los portadores nasofaríngeos de *N. meningitidis* se dan en el 1-15% de los adultos. La mayoría de las infecciones de los niños se adquieren a través de un contacto en una guardería, de un familiar adulto colonizado o de un paciente con enfermedad meningocócica. La colonización puede durar semanas o meses; la colonización reciente pone a los niños pequeños no inmunizados en situación de alto riesgo de contagio de la meningitis. La incidencia de aparición de la enfermedad en asociación con un caso índice en la familia es del 1%, frecuencia que equivale a 1.000 veces el riesgo en la población general. El riesgo de casos secundarios por contacto en guarderías es cercano a 1/1.000. Los niños menores de 5 años tienen una tasa mayor de infección meningocócica y se produce un segundo pico de incidencia en personas entre los 15 y los 24 años. Los estudiantes universitarios de primer año que comparten habitación tienen mayor incidencia de infección en

comparación con la muestra de personas de la misma edad que no van a la universidad.

***Haemophilus influenzae* de tipo b**

Véase también el capítulo 221.

Antes de la vacunación generalizada contra *H. influenzae* de tipo b en Estados Unidos, alrededor del 70% de los casos de meningitis bacterianas que se observaban entre el primero y el quinto año de vida eran causadas por este patógeno. Las infecciones invasivas aparecían en lactantes de entre 2 meses y 2 años; la incidencia máxima era a los 6-9 meses y el 50% de los casos aparecía durante el primer año de vida. El riesgo en los niños era mucho mayor cuando estaban en contacto con familiares o en guarderías donde estaban expuestos a pacientes con enfermedad por *H. influenzae* de tipo b. Actualmente, muchos residentes de pediatría en Estados Unidos probablemente nunca tratarán a un paciente con enfermedad invasiva por *H. influenzae* de tipo b debido al éxito de las campañas de vacunación. Asimismo, los esfuerzos para una vacunación global han conducido a un descenso notable en la incidencia de esta enfermedad. Los individuos incompletamente vacunados, los que viven en países subdesarrollados que no son vacunados y aquellos con una débil respuesta inmunológica a la vacuna (p. ej., niños infectados por VIH) siguen teniendo riesgo de meningitis por *H. influenzae* de tipo b.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y FISIOPATOLOGÍA

Pueden identificarse varios cambios patológicos generales en casos de meningitis. Se puede producir un exudado meníngeo purulento de espesor variable alrededor de las venas cerebrales, los senos venosos, la convexidad del cerebro, el cerebelo y en los surcos, las cisuras de Silvio, las cisternas basales y la médula espinal. Se puede encontrar una ventriculitis con bacterias y células inflamatorias en el líquido ventricular (más frecuentemente en neonatos), además de colecciones subdurales y empiema. También pueden existir infiltrados inflamatorios perivasculares, con una rotura de la membrana epidérmica. En la autopsia se han descrito cambios cerebrales vasculares y parenquimatosos, que incluyen infiltrados de polimorfonucleares que se extienden a la región subintimal de las arterias y las venas pequeñas, vasculitis, trombosis de venas corticales pequeñas, oclusión de los grandes senos venosos, arteritis necrosante que produce hemorragia subaracnoidea y necrosis cortical cerebral en ausencia de trombosis identificable. Una secuela frecuente es el infarto cerebral por oclusión vascular debida a inflamación, vasoespasmo y trombosis. El tamaño del infarto puede ser microscópico o puede afectar hasta todo un hemisferio.

La inflamación de los nervios y las raíces espinales produce signos meníngeos, y la inflamación de los nervios craneales puede dar lugar a neuropatías de los nervios ópticos, oculomotores, faciales y auditivos. El aumento de la presión intracranial (PIC) también produce una parálisis del nervio oculomotor debido a la compresión del nervio por el lóbulo temporal durante la herniación tentorial. La parálisis del nervio motor ocular externo puede no ser debida a aumento de la PIC.

El **aumento de la PIC** se debe a la muerte celular (edema cerebral citotóxico), al aumento de la permeabilidad vascular capilar inducido por las citocinas (edema cerebral vasogénico) y al aumento de la presión hidrostática (edema cerebral intersticial) tras la obstrucción de la reabsorción del LCR en las vellosidades aracnoideas o a la obstrucción del flujo del LCR desde los ventrículos. La PIC puede superar los 30 cmH₂O; por ello, la perfusión cerebral puede estar comprometida si la presión de perfusión cerebral (presión arterial media menos PIC) es menor de 50 mmHg debido a hipotensión sistémica. Se puede producir un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) causando una retención excesiva de agua, lo que incrementa potencialmente el riesgo de elevar la PIC (v. cap. 575). La hipotonía de los espacios extracelulares cerebrales puede causar edema citotóxico con tumefacción y lisis celular. No suele producir herniación transtentorial ni a través de la hoz del cerebelo porque el aumento de PIC se transmite a todo el espacio subaracnoideo y existe poco desplazamiento estructural. Es más, aunque la fontanela permanezca abierta, no siempre evita el riesgo de un incremento de la PIC.

El paciente puede tener **hidrocefalia**, debido a una complicación aguda de la meningitis bacteriana debido a un engrosamiento adhesivo de las vellosidades aracnoideas alrededor de las cisternas en la base del cerebro. Por tanto, este engrosamiento conduce a una interferencia en la reabsorción normal del LCR y al desarrollo de hidrocefalia. Con menor frecuencia se desarrolla una hidrocefalia obstructiva tras una fibrosis y gliosis del acueducto cerebral o de los agujeros de Luschka y de Magendie.

La **elevación de las proteínas en el LCR** se debe, en parte, al aumento de la permeabilidad vascular de la barrera hematoencefálica y a la pérdida de líquido rico en albúmina que atraviesa el espacio subdural

desde los capilares y las venas. La trasudación continuada puede causar acumulaciones subdurales que se suelen encontrar en la fase final de la meningitis bacteriana aguda. La **hipoglucorraquia** (reducción de los niveles de glucosa en el LCR) se debe a una alteración del transporte de glucosa por el tejido cerebral.

La lesión de la corteza cerebral puede estar causada por los efectos focales o difusos de la oclusión vascular (infarto, necrosis, acidosis láctica), hipoxia, invasión bacteriana (cerebritis), encefalopatía tóxica (toxinas bacterianas), elevación de la PIC, ventriculitis y trasudación (acumulaciones subdurales). Estos factores patológicos producen las siguientes manifestaciones clínicas: afectación del nivel de conciencia, crisis epilépticas, déficits de nervios craneales, déficits motores y sensitivos, y retraso psicomotor con posterioridad.

PATOGENIA

La meningitis bacteriana que aparece fuera del periodo neonatal se debe característicamente a una colonización bacteriana de la nasofaringe con la invasión subsiguiente hacia el torrente sanguíneo, que provoca una bacteriemia. Los organismos bacterianos luego traspasan la barrera hematoencefálica (BHE) y penetran en el SNC para producir infección e inflamación. Estos pasos implican interacciones complejas entre el huésped y el patógeno, y muchos de los mecanismos todavía requieren más investigación. Los patógenos meníngeos colonizan con frecuencia la nasofaringe de los niños, pero también puede producirse una invasión rápida tras una colonización reciente. La microbiota de la nasofaringe es una comunidad compleja de bacterias que pueden potenciar o inhibir la colonización de otras bacterias. *S. pneumoniae* puede sintetizar peróxido de hidrógeno, el cual puede inhibir el crecimiento de *H. influenzae* de tipo b. A la inversa, *H. influenzae* de tipo b puede evocar una respuesta inmune específica dirigida a la liquidación de *S. pneumoniae*. Otras bacterias pueden alterar la microbiota de la nasofaringe y estudios después de la implementación de vacunación neumocócica han identificado alteraciones en la composición de las poblaciones bacterianas nasofaringeas. Las proteínas bacterianas actúan para potenciar una colonización porque *N. meningitidis* y *H. influenzae* de tipo b expresan *pili* que se adhieren a los receptores de las células epiteliales mucosas. Los virus también pueden potenciar la adherencia bacteriana mediante una combinación de la expresión de factores víricos que interactúan con proteínas de adhesión del huésped.

Después de fijarse a las células epiteliales, las bacterias rompen la mucosa y entran en el torrente sanguíneo. Se han desarrollado varios modelos de invasión; por ejemplo, *N. meningitidis* puede ser transportada a través de la superficie mucosa en una vacuola fagocítica tras su ingestión por la célula epitelial. La expresión del polisacárido de la cápsula bacteriana también parece estar estrechamente regulada dado que puede potenciar o inhibir la eficacia de la traslocación bacteriana de la barrera mucosa. Los virus pueden penetrar la barrera mucosa; por tanto, contribuyen a la invasión bacteriana. En concreto, existe una asociación significativa entre una infección gripe reciente y el desarrollo de una meningococemia. Una vez que las bacterias alcanzan el torrente sanguíneo, la cápsula es un componente crítico para la supervivencia porque interfiere con la opsonización en la fagocitosis. Los defectos del desarrollo del huésped relacionados con la opsonización en la fagocitosis también contribuyen a la bacteriemia. En huéspedes no inmunizados, estas deficiencias pueden deberse a ausencia de los anticuerpos anticapsulares preformados IgM o IgG, mientras que en los pacientes inmundeficientes pueden existir varias deficiencias en los componentes del sistema de complemento o de la properdina, que pueden interferir en una fagocitosis opsónica efectiva. La asplenia también puede disminuir la fagocitosis opsónica por parte del sistema reticuloendotelial.

Una cantidad más alta de bacterias se asocia a meningitis, lo que sugiere que existe un umbral crítico necesario para atravesar la BHE. Los factores bacterianos, incluida la cápside, desempeñan un papel para cruzar la BHE a través de mecanismos de paso transcelulares, paracelulares y mediante caballos de Troya (dentro de fagocitos infectados). Las bacterias penetran en el LCR a través del plexo coroideo de los ventrículos laterales y de las meninges, y después circulan hasta el LCR extracerebral y el espacio subaracnoidal. Las bacterias se multiplican con rapidez porque las concentraciones de complemento y anticuerpos en el LCR no son adecuadas para contener la proliferación bacteriana. Después, los factores quimiotácticos incitan una respuesta inflamatoria local caracterizada por una infiltración de células polimorfonucleares. La presencia del lipopolisacárido (endotoxina) de la pared celular bacteriana de las bacterias gramnegativas (*H. influenzae* de tipo b, *N. meningitidis*) y de ciertos componentes de la pared celular neumocócica (ácido teicoico, peptidoglicano) estimula una intensa respuesta inflamatoria por la producción local del factor de necrosis tumoral, interleucina 1, prostaglandina E y otros mediadores inflamatorios,

como citocina. La respuesta inflamatoria posterior se caracteriza por la infiltración de neutrófilos, aumento de la permeabilidad vascular, alteraciones de la barrera hematoencefálica y trombosis vascular. La meningitis asociada a una lesión cerebral no está causada por bacterias viables sino que se produce por una respuesta del huésped, como consecuencia de la activación de la cascada inflamatoria iniciada por los componentes bacterianos.

Raramente, una meningitis puede deberse a la invasión bacteriana a partir de un foco contiguo de infección, como una sinusitis paranasal, una otitis media, una mastoiditis, una celulitis orbitaria o una osteomielitis craneal o vertebral, o puede ocurrir tras la introducción de bacterias a través de un traumatismo craneal penetrante, el trayecto de un seno dérmico o un mielomeningocele.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio de la meningitis aguda tiene dos patrones predominantes. Con mayor frecuencia, la meningitis está precedida de varios días de fiebre acompañada de síntomas gastrointestinales o de vías respiratorias altas, seguidos de signos inespecíficos de infección del SNC, como letargo e irritabilidad progresivos. Afortunadamente, la forma de presentación más dramática es menos frecuente y debutá con un shock súbito y progresivo, púrpura, coagulación intravascular diseminada y disminución del nivel de conciencia que a menudo progresa a un coma o a la muerte en las primeras 24 horas.

Los síntomas y signos de la meningitis están relacionados con los hallazgos inespecíficos asociados a una infección sistémica y a las manifestaciones de irritación meníngea. Los hallazgos inespecíficos incluyen fiebre, astenia y anorexia, cefalea, síntomas de infección de las vías respiratorias superiores, mialgias, artralgias, taquicardia, hipotensión y signos cutáneos, como petequias, púrpura o un exantema macular eritematoso. El exantema de la meningococemia se define como un exantema petequial inicial que evoluciona hacia lesiones equimóticas y púrpuras. La irritación meníngea se manifiesta con rigidez de nuca, dolor de espalda, **signo de Kernig** (flexión de la cadera 90 grados seguida de dolor al extender la pierna) y **signo de Brudzinski** (flexión involuntaria de las rodillas y las caderas tras la flexión pasiva del cuello en posición de decúbito supino). En los niños, sobre todo en menores de 12-18 meses, los signos de Kernig y Brudzinski no están presentes de forma constante. En adultos, solo el 40% de los casos con meningitis bacteriana presenta fiebre, cefalea y rigidez de nuca. El aumento de la PIC se sospecha por la presencia de cefalea, emesis, fontanela prominente o diástasis (ensanchamiento) de las suturas, parálisis del nervio motor ocular común (anisocoria, ptosis) o motor ocular externo, hipertensión con bradicardia, apnea o hiperventilación, postura de decorticación o descerebración, estupor, coma o signos de herniación. El papiledema es más frecuente en la meningitis complicada y sugiere un proceso más crónico, como la presencia de un absceso intracranial, un empiema subdural o la oclusión de un seno venoso dural. Los signos neurológicos focales generalmente se deben a oclusión vascular. Las neuropatías craneales de los nervios óptico, motor ocular común, motor ocular externo, facial y auditivo también pueden deberse a la inflamación focal. En general, alrededor del 10-20% de los niños con meningitis bacteriana muestra signos neurológicos focales.

Las **crisis epilépticas** (focales o generalizadas) relacionadas con una cerebritis, un infarto o trastornos electrolíticos aparecen en el 20-30% de los pacientes con meningitis. Las crisis que aparecen en los 4 primeros días del proceso no suelen ser indicativas de una mala evolución. Las crisis que persisten después del cuarto día de la enfermedad, y las que son refractarias al tratamiento sugieren un peor pronóstico.

La **alteración del estado mental** es frecuente en los pacientes con meningitis y puede deberse a un aumento de la PIC, cerebritis o hipotensión. Clínicamente se puede observar irritabilidad, letargo, estupor, obnubilación y coma. Los pacientes comatosos tienen mal pronóstico. Otras manifestaciones de la meningitis incluyen fotofobia y dermografismo (*tâche cérébrale*), que se provoca raspando la piel con un objeto romo, tras lo que podremos observar una estría roja elevada a los 30-60 segundos.

DIAGNÓSTICO

La punción lumbar (PL) con el fin de obtener LCR para la tinción de Gram y el cultivo es el paso más importante en el diagnóstico de una meningitis. Además, el análisis del LCR de pleocitosis neutrófilica y una concentración elevada de proteínas y disminución de glucosa puede aportar resultados en unas pocas horas y podría sugerir un diagnóstico de meningitis bacteriana (v. tabla 621.1). Las **contraindicaciones** para la PL inmediata incluyen: 1) evidencia de aumento de la PIC (excepto en el caso de una fontanela prominente), como parálisis del tercero o sexto nervio craneal con disminución del nivel de conciencia, o el reflejo de

Cushing (hipertensión y bradicardia asociada con anomalías respiratorias; v. cap. 608); 2) compromiso cardiopulmonar grave que requiere medidas inmediatas de reanimación para el shock o pacientes en los que la posición para la PL comprometería en mayor grado la función cardiopulmonar, y 3) infección de la piel en la zona de la PL. La trombocitopenia es una contraindicación relativa para la PL. *Si se difiere la PL, debe iniciarse tratamiento antibiótico empírico.*

Algunos clínicos obtienen una TC craneal antes de la PL para valorar evidencia de un aumento de la PIC dado que en el contexto de un aumento de la PIC podría producir una herniación cerebral. Sin embargo, un escáner mediante TC craneal puede retrasar el diagnóstico de una meningitis y el inicio de antimicrobianos, y no siempre descarta un aumento de la PIC. Por consiguiente, no se recomiendan los escáneres mediante TC craneal rutinarios antes de la PL salvo que el paciente tenga signos clínicos o esté en riesgo de tener una PIC elevada, incluidos papiledema, hallazgos neurológicos focales, coma, antecedentes de hidrocefalia o una historia previa de un procedimiento neuroquirúrgico, incluida la colocación de una derivación de LCR. Sin embargo, si se toma la decisión de realizar un escáner mediante TC antes de la PL, no debería retrasarse el tratamiento antimicrobiano. La PL puede realizarse una vez que el aumento de la PIC ha sido tratado apropiadamente.

Deben realizarse hemocultivos a todos los pacientes con síntomas de meningitis. Los cultivos hemáticos revelan la bacteria responsable en más del 80-90% de los casos de meningitis. Las elevaciones de la proteína C-reactiva, la velocidad de sedimentación globular y la procalcitonina pueden verse tanto en meningitis bacterianas como víricas y no deberían usarse rutinariamente para determinar qué pacientes deberían recibir antibióticos.

Punción lumbar

Véase también el capítulo 608.

El recuento de leucocitos del LCR en pacientes con meningitis bacteriana a menudo es elevado de $>1.000/\text{mm}^3$ y, característicamente, con un predominio de neutrófilos (75-95%). El LCR es turbio cuando la cifra de leucocitos excede los $200-400/\text{mm}^3$. Los neonatos sanos normales pueden tener hasta 20 leucocitos/ mm^3 , pero los niños más mayores sin meningitis vírica o bacteriana tienen <8 leucocitos/ mm^3 en el LCR; en condiciones normales, estas células son mayoritariamente linfocitos o monocitos.

Hasta el 20% de los pacientes con meningitis bacteriana aguda pueden tener <250 leucocitos/ mm^3 en el LCR; en niños con una sepsis abrumadora podemos no encontrar pleocitosis asociada a una meningitis, lo cual es un signo de mal pronóstico. Puede haber pleocitosis con predominio linfocitario en los estados precoces de la meningitis bacteriana aguda. Por el contrario, puede existir pleocitosis de neutrófilos en las fases precoces de la meningitis vírica aguda. El viraje hacia un predominio linfo-monocitario en la meningitis vírica se observa, invariablemente, en un plazo de 8-24 horas tras la PL inicial. La tinción de Gram es positiva en $>70\%$ de los pacientes con meningitis bacteriana no tratada. En ausencia de infección o de enfermedad inflamatoria del SNC, los niños con crisis epilépticas, particularmente aquellos con estado epiléptico asociado a fiebre, no muestran pleocitosis en el LCR.

Una dificultad diagnóstica en la evaluación del niño con sospecha de meningitis bacteriana va a ser interpretar el análisis del LCR de un paciente que ha recibido tratamiento antibiótico. Este es un escenario clínico frecuente, porque el 25-50% de los niños que son evaluados por meningitis bacteriana han recibido antibióticos antes de obtener una muestra de LCR. El LCR de niños con meningitis bacteriana puede ser negativo para la tinción de Gram y el cultivo tan pronto como 2-4 horas tras la administración de antibióticos, especialmente en casos de meningitis por *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* sensibles. Sin embargo, generalmente persistirá una pleocitosis con predominio de neutrófilos, un nivel de proteínas elevados y una disminución de la concentración de glucosa del LCR durante varios días tras la administración de los antibióticos parenterales apropiados. Así pues, a pesar de la negatividad de los cultivos, se puede realizar el diagnóstico de presunción de meningitis bacteriana sobre la base de un recuento celular, proteína y glucosa anómalos en el LCR. Se han desarrollado pruebas rápidas de抗原 para su uso en el LCR, aunque estas pruebas tienen limitaciones técnicas y una tasa elevada de falsos positivos en niños y, por consiguiente, no se recomiendan. La PCR en las que se usan patrones génicos amplios del ARN ribosómico 16S bacteriano pueden ser útiles para el diagnóstico de la causa de una meningitis con cultivo negativo debido al tratamiento previo con antibióticos o a la presencia de un patógeno exigente que no pueda cultivarse en medios convencionales.

Una PL traumática también puede complicar la interpretación de las pruebas en el LCR, dado que la concentración de leucocitos y proteínas en el

LCR se afecta significativamente en las PL traumáticas. Característicamente, la tinción de Gram, el cultivo y el nivel de glucosa es probable que no se vean afectados por sangre en una muestra de LCR. Repetir la PL en un espacio más alto puede conseguir un líquido menos hemorrágico aunque generalmente contiene hematíes. Aunque se han propuesto algunos métodos para corregir recuentos de glóbulos rojos <10.000 células/ mm^3 , estas correcciones pueden ser imprecisas y es prudente basarse en los resultados microbiológicos antes que intentar interpretar los valores de leucocitos y de proteínas del LCR tras una PL traumática.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Actualmente, la inmensa mayoría de los casos de meningitis están producidas por *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, mientras que *H. influenzae* de tipo b es relativamente raro en países con una tasa alta de inmunización frente a este patógeno. Sin embargo, otros patógenos que se identifican con menor frecuencia en meningitis pueden producir manifestaciones clínicas similares. Estos microorganismos incluyen otras bacterias, como otros tipos de *H. influenzae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia* spp., *Treponema pallidum* (sífilis) y *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme); hongos, como los que son endémicos en áreas geográficas específicas (*Coccidioides*, *Histoplasma* y *Blastomyces*) y aquellos responsables de infecciones en huéspedes inmunocomprometidos (*Candida*, *Cryptococcus* y *Aspergillus*); parásitos como *Toxoplasma gondii* y *Tenia solium*, y, en la mayoría de los casos, virus (tabla 621.2 y v. cap. 621.2). Las infecciones focales del SNC, incluidos los abscesos cerebrales y los abscesos parameningeos (empieza subdural, absceso epidural craneal y espinal), también pueden confundirse con meningitis. Además, hay enfermedades no infecciosas (autoinmunes, reumatológicas) que también pueden causar una inflamación generalizada del SNC. En comparación con las infecciones, estos trastornos son muy infrecuentes e incluyen neoplasias malignas, collagenosis con afectación vascular y exposición a toxinas (v. tabla 621.2).

Un examen exhaustivo del LCR mediante tinciones específicas (carbol fucsina de Kinyoun para las micobacterias, tinta china para los hongos), la citología, la detección de antígenos (*Cryptococcus*), la serología en LCR (sífilis, virus del Nilo occidental, arbovirus) y la PCR (herpes simple, enterovirus y otros) facilitan la determinación del agente específico que produce la infección del SNC. Otras pruebas diagnósticas potencialmente valiosas incluyen la TC o RM cerebral, los hemocultivos, las pruebas serológicas y, excepcionalmente, la biopsia meníngea o cerebral. El diagnóstico diferencial también incluye las enfermedades inmunitarias o inflamatorias, como el síndrome de Sweet, la vasculitis del SNC, la sarcoidosis, el linfoma, encefalitis autoinmunes, encefalomielitis aguda diseminada y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal.

La meningoencefalitis vírica aguda es la infección que más se confunde con la meningitis bacteriana (tablas 621.3 y v. tabla 621.3). Aunque los niños con meningoencefalitis vírica de forma característica parecen estar menos afectados que los que tienen meningitis bacteriana, ambos tipos de infección presentan un espectro variable de gravedad. Algunos niños con meningitis bacteriana pueden tener signos y síntomas relativamente leves, mientras que otros con meningoencefalitis vírica pueden estar en estado crítico. Aunque las alteraciones del LCR en la infección bacteriana son diferentes a las observadas en una infección vírica (v. tabla 621.1), estos casos pueden solaparse en el número de leucocitos en el LCR y en los niveles de glucosa y proteínas. Con bastante frecuencia, los niños son tratados de forma empírica con antibióticos durante >48 horas a la espera de los cultivos en LCR y los datos de la PCR para distinguir entre estos dos grupos de patógenos.

TRATAMIENTO

Es fundamental para mejorar la evolución clínica de los pacientes con meningitis bacteriana el reconocimiento temprano, la realización de pruebas diagnósticas y el inicio del tratamiento antimicrobiano apropiado. Varios estudios han demostrado que el retraso en el inicio del tratamiento antimicrobiano, incluso en un grado de unas pocas horas, se asocia significativamente a una evolución clínica desfavorable y al fallecimiento. Si existen signos de déficits neurológicos focales, papiledema o aumento de la PIC, deben administrarse antibióticos antes de realizar una TC y una PL, y debe tratarse simultáneamente el aumento de la PIC (v. cap. 85). Luego debería realizarse una TC craneal antes de la PL para determinar la seguridad del procedimiento. Algunos pacientes con meningitis desarrollarán un fallo multiorgánico, shock (v. cap. 88) y un síndrome de distrés respiratorio agudo (v. cap. 89), lo que requiere un manejo posterior en la unidad de cuidados intensivos.

Tabla 621.2 Condiciones clínicas y agentes infecciosos asociados a meningitis aséptica

VIRUS	PARÁSITOS (EOSINOFÍLICOS)
Arbovirus: La Crosse, equina oriental, equina occidental, equina venezolana, encefalitis de San Luis, encefalitis de Powassan y California, Chikungunya, fiebre de Colorado por garrapata, dengue, Cañón de Jamestown, encefalitis japonesa, fiebre del valle del Rift, encefalitis por garrapatas, Nilo occidental, Zika	<i>Angiostrongylus cantonensis</i> <i>Gnathostoma spinigerum</i> <i>Baylisascaris procyonis</i> <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Trichinella spiralis</i> <i>Toxocara canis</i> <i>Taenia solium</i> (cisticercosis) <i>Paragonimus spp.</i> <i>Schistosoma spp.</i> <i>Fasciola spp.</i>
Enterovirus (coxsackievirus, echovirus, poliovirus, enterovirus)	
Parechoavirus	
Herpes simple (tipos 1 y 2)	
Virus varicela-zóster	
Virus de Epstein-Barr	
Citomegalovirus	
Herpesvirus humano de los tipos 6 y 7	
Parvovirus B19	
Adenovirus	
Viruela	
Sarampión	
Parotiditis	
Rubéola	
Gripe A y B	
Parainfluenza	
Rinovirus	
Virus de la rabia	
Coriomeningitis linfocitaria	
Rotavirus	
Cardiovirus A	
Virus Hendra y Nipah	
Astrovirus	
Coronavirus	
Virus linfotrófico humano de células T (HTLV-1)	
Virus de la inmunodeficiencia humana	
BACTERIAS	PARÁSITOS (NO EOSINOFÍLICOS)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (precoz y tardía)	<i>Toxoplasma gondii</i> (toxoplasmosis)
<i>Leptospira</i> spp. (leptospirosis)	<i>Acanthamoeba</i> spp.
<i>Treponema pallidum</i> (sífilis)	<i>Naegleria fowleri</i>
<i>Borrelia</i> spp. (fiebre recurrente)	<i>Balamuthia mandrillaris</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i> (enfermedad de Lyme)	Paludismo
<i>Nocardia</i> spp. (nocardiosis)	
<i>Brucella</i> spp.	
<i>Bartonella</i> spp. (enfermedad por arañazo de gato)	
<i>Rickettsia rickettsii</i> (fiebre maculosa de las Montañas Rocosas)	
<i>Rickettsia prowazekii</i> (tifus)	
<i>Ehrlichia</i> spp.	
<i>Anaplasma</i> spp.	
<i>Coxiella burnetii</i>	
<i>Mycoplasma pneumonia</i>	
<i>Mycoplasma hominis</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Chlamydia psittaci</i>	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
<i>Ureaplasma</i> spp.	
Meningitis bacteriana parcialmente tratada	
FOCOS BACTERIANOS PARAMENÍNGEOS	POSTINFECCIOSA
Sinusitis	Vacunas: rabia, gripe, sarampión, poliovirus
Mastoiditis	Encefalitis alérgica o desmielinizante
Absceso cerebral	
Empiema subdural-epidural	
Osteomielitis craneal	
HONGOS	SISTÉMICA O MEDIADA INMUNOLÓGICAMENTE
<i>Coccidioides immitis</i> (coccidioidomicosis)	Encefalomielitis aguda diseminada (EMAD)
<i>Blastomyces dermatitidis</i> (blastomicosis)	Encefalitis autoinmunitaria
<i>Cryptococcus neoformans</i> (criptococcosis)	Endocarditis bacteriana
<i>Histoplasma capsulatum</i> (histoplasmosis)	Enfermedad de Kawasaki
Especies de <i>Candida</i>	Lupus eritematoso sistémico
Otros hongos (<i>Alternaria</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cephalosporium</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Drechslera hawaiiensis</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>Petriellidium boydii</i> , <i>Sporotrichum schenckii</i> , <i>Ustilago</i> spp., <i>Zygomycetes</i>)	Vasculitis, incluida poliarteritis nudosa
OTROS	Síndrome de Sjögren
	Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
	Artritis reumatoide
	Enfermedad de Behçet
	Granulomatosis con poliangitis
	Granulomatosis linfomatoide
	Arteritis granulomatosa
	Sarcoidosis
	Fiebre mediterránea familiar
	Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
NEOPLASIAS MALIGNAS	
Sinusitis	Leucemia
Mastoiditis	Linfoma
Absceso cerebral	Carcinoma metastásico
Empiema subdural-epidural	Tumores del SNC (p. ej., craneofaringioma, glioma, ependimoma, astrocitoma, meduloblastoma, teratoma)
FÁRMACOS	
Otros hongos (<i>Alternaria</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cephalosporium</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Drechslera hawaiiensis</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>Petriellidium boydii</i> , <i>Sporotrichum schenckii</i> , <i>Ustilago</i> spp., <i>Zygomycetes</i>)	Inyecciones intratecales (medio de contraste, suero, antibióticos, agentes antineoplásicos)
	Antiinflamatorios no esteroideos
	Anticuerpos monoclonales OKT3
	Carbamazepina
	Azatioprina
	Inmunoglobulinas intravenosas
	Antibióticos (trimetoprima-sulfametoazol, sulfasalazina, ciprofloxacino, isoniazida)
OTROS	
	Intoxicación por metales pesados (plomo, arsénico)
	Materiales extraños (derivación, reservorio)
	Hemorragia subaracnoidea
	Estado postictal
	Síndrome de Mollaret (recurrente)
	Hemorragia intraventricular (neonato)
	Síndrome hemofagocítico familiar
	Posprocedimiento neuroquirúrgico
	Quiste dermoide-epidermoide
	Síndrome de cefalea transitoria y déficits neurológicos con linfocitosis en el líquido cefalorraquídeo (HaNDL)

Recopilado de Bronstein DE, Glaser CA: Aseptic meningitis and viral meningitis. En: Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, et al. (eds): *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7e, Philadelphia, 2014, WB Saunders, pp 484-492; Romero JR: Aseptic and viral meningitis. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4e, Philadelphia, 2012, Saunders, pp 292-297.

Tabla 621.3 Etiología y epidemiología de las meningoencefalitis

PATÓGENO	EPIDEMIOLOGÍA
MENINGOENCEFALITIS VÍRICA	
Arbovirus transmitidos por mosquitos	
Virus del Nilo occidental	Común en Norteamérica, Europa, África, Oriente Medio y Asia. En regiones templadas pico en los meses de verano/otoño
Virus de la encefalitis japonesa	Endémico de Asia. Vacuna disponible para prevención
Virus de encefalitis de La Crosse y virus de encefalitis de California	Después del virus del Nilo occidental, La Crosse es el segundo arbovirus más común en Estados Unidos. Pico en verano/otoño
Virus de la encefalitis de San Luis	Endémico del oeste de Estados Unidos. Pico en verano/otoño
Virus del Cañón de Jamestown	Presente en el este de Estados Unidos
Virus de la encefalitis equina oriental	Afecta a los estados de Estados Unidos. Adyacentes y al este del río Mississippi; también presente en Sudamérica
Virus de la encefalitis equina occidental	Casos identificados en Norte y Sudamérica. Ahora causa rara de encefalitis en Estados Unidos; típicamente identificado al oeste del río Mississippi
Virus de la encefalitis equina venezolana	Endémico de Centro y Sudamérica; brotes raros en Estados Unidos
Virus Zika	África, Asia y epidemia reciente en países caribeños en Norte, Centro y Sudamérica. Infección congénita asociada a microcefalia y a otras malformaciones cerebrales. En adultos, también asociado al síndrome de Guillain-Barré
Virus Chikungunya	África, Asia e introducido recientemente en el hemisferio occidental. Raramente asociado a infección del SNC
Virus del dengue	Presente en regiones ecuatoriales; causa rara de enfermedad del SNC
Virus de la encefalitis del valle de Murray	Presente en el Norte de Australia, Indonesia y Papúa Nueva Guinea
Virus Kunjin	Presente en Oceanía
Virus Rochio	Brote identificado en Brasil
Virus de la selva Semliki	Causa rara de patología humana en África
Virus Usutu	Identificado en casos de África y Europa
Virus de la fiebre del valle del Rift	Presente en África y en Oriente Medio
Arbovirus transmitidos por garrapatas	
Virus Powassan	Endémico de las regiones nororientales de Estados Unidos
Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas	Presente en una banda que se extiende a través de Europa, Rusia y el norte de Asia
Virus del síndrome de fiebre grave con trombocitopenia	Hipótesis de garrapatas como el vector principal. Presente en el este de Asia
Virus de la encefalitis por garrapatas de Colorado	Casos presentes en el oeste de Estados Unidos y Canadá
Thogotovirus	Virus Thogoto y virus Dhori implicados en infección del SNC
Arbovirus transmitidos por la mosca de la fruta o mime	
Virus Toscana	Causa común de meningoencefalitis vírica en los países mediterráneos
Virus Chandipura y	Identificado en moscas de la fruta en África occidental e India
Virus transmitidos por animales	
Virus de la rabia	Extendido globalmente. Asociado a mordeduras con exposición a salivas de murciélagos, perros, gatos, mapaches, mofetas, zorros y otros animales medianos y grandes. No se tiene constancia de que los pequeños roedores transmitan la rabia al ser humano. Vacuna e inmunoglobulina disponibles para la prevención y profilaxis postexposición
Virus de la coriomeningitis linfocitaria	El virus está presente en roedores por todo el mundo. Se transmite por contacto o aerosoles de orina, heces, saliva, heces de roedores o por material de ropa de cama
Virus Hendra	Presente en Australia. Se extiende por contacto con tejidos de caballos
Virus Nipah	Casos identificados en Asia. Transmitido por contacto con cerdos o murciélagos infectados y por seres humanos infectados
Virus Herpes B	Transmitido al ser humano a través de mordeduras de macacos o por contaminación de una herida con tejido o fluidos de un mono infectado
Virus que se contagian entre seres humanos	
Enterovirus (virus coxsackie, echovirus, enterovirus, poliovirus)	Transmisión fecal-oral. Prevalente por todo el mundo. En regiones templadas, incidencia pico en verano/otoño. Poliovirus casi erradicado debido a los esfuerzos de vacunación global
Parechovirus	Transmisión fecal-oral. La infección se produce característicamente en la infancia temprana. Causa de enfermedades del SNC y de un síndrome similar a sepsis en neonatos/lactantes
Parotiditis	Aproximadamente, 1:1.000 casos de parotiditis se asocian a encefalitis. Permanece endémica en África y Asia, donde las tasas de vacunación son bajas
Sarampión	Se produce encefalitis típicamente asociada a los síntomas clásicos del sarampión. El sarampión permanece endémico en Asia, África y partes de Europa. También asociado a enfermedades autoinmunes postinfecciosas, como la encefalomielitis aguda diseminada y la panencefalitis esclerosante subaguda
Rubéola	Asociado más a menudo con encefalitis postinfecciosas. Muchos países en África y Asia no vacunan rutinariamente contra la rubéola. En casos raros, puede producir una panencefalitis progresiva por rubéola
Virus Influenza A y B	Más común en los meses de invierno y a principios de la primavera
Coronavirus	Infecta células neuronales <i>in vitro</i> ; raramente asociado a enfermedades del SNC en seres humanos.
Vacuna y viruela	Más prevalente en los meses de invierno
Parvovirus B19	La infección por la viruela ha sido erradicada
Rotavirus	Raramente asociada a encefalitis
Astrovirus	Se ha aislado el virus en el LCR de pacientes con encefalitis y gastroenteritis
Virus de la inmunodeficiencia humana	Causa emergente de meningoencefalitis
	Puede desarrollarse una meningoencefalitis durante el síndrome retroviral. La infección crónica puede producir encefalopatía

Tabla 621.3 Etiologías y epidemiología de las meningoencefalitis (cont.)

PATÓGENO	EPIDEMIOLOGÍA
Virus JC	Asociado con más frecuencia a la leucoencefalopatía multifocal progresiva en huéspedes inmunocomprometidos
Otras causas víricas raras (adenovirus, virus respiratorio sincitial, parainfluenza, rinovirus, reovirus)	Muchos otros virus se detectan raramente en el LCR o en otros lugares del organismo de pacientes con meningoencefalitis, aunque el significado de la identificación de estos virus permanece sin aclarar
Miembros de la familia vírica Herpesviridae	
Virus herpes simple (VHS) tipos 1 y 2	VHS1 puede producir encefalitis grave asociada a compromiso de los lóbulos temporales. VHS2 puede producir infección grave en neonatos. La infección primaria por VHS2 con lesiones genitales se asocia a una meningoencefalitis leve
Virus varicela-zóster (VZV)	Ocurre, aproximadamente, una semana tras los síntomas; debutá característicamente como ataxia cerebelosa o encefalitis difusa
Virus de Epstein-Barr (VEB)	Causa rara de meningoencefalitis. La detección del ADN del VEB en el LCR también puede indicar la integración del genoma en leucocitos que no se están replicando activamente.
Citomegalovirus (CMV)	Se produce casi exclusivamente en pacientes inmunocomprometidos, incluidos pacientes con SIDA
Roseolavirus (VHH-6 y VHH-7)	Asociado a enfermedades del SNC, aunque en algunos casos el significado de la detección de VHH-6/7 no está aclarada porque la inflamación puede producir reactivación del virus
Meningoencefalitis infecciosas no víricas	
Rickettsia	Fiebre moteada de las Montañas Rocosas y tifus asociado a vasculitis cerebral que producen encefalitis
Ehrlichia/Anaplasma	Endémica de las regiones del medio oeste y este de Estados Unidos
Borrelia burgdorferi	Síntomas encefálicos precoces tras la infección; se presenta una meningitis generalmente 4 semanas tras la infección. Endémica de las regiones nororiental y medio oeste de Estados Unidos
Bartonella spp.	Presentación clásica de la exposición reciente a gatos, pápula en el lugar del inóculo, linfadenopatía regional y crisis epilépticas. El LCR puede carecer de pleocitos
Leptospira spp.	Exposición a agua dulce; puede presentarse con conjuntivitis, hepatitis y lesión renal aguda
Treponema pallidum	Presente en personas sexualmente activas
Mycoplasma pneumoniae	Se han detectado organismos en el LCR mediante PCR. Sin embargo, la asociación entre enfermedades del SNC y la detección de Mycoplasma es controvertida
Otras spp. bacterianas	Tuberculosis y otras bacterias pueden tener un componente encefálico
Fúngica	Los pacientes comprometidos inmunológicamente tienen un riesgo especial: criptococosis, histoplasmosis, aspergilosis, mucormicosis, candidiasis, coccidioidomicosis
Protozoos	Plasmodium, Trypanosoma, Naegleria fowleri, Balamuthia mandrillaris, Acanthamoeba spp. y Toxoplasma gondii
Metazoos	Triquinosis; equinococosis; cisticercosis; esquistosomiasis, Baylisascaris procyonis, Paragonimus spp., Gnathostoma spp. y Angiostrongylus cantonensis
Encefalopatía espongiforme transmisible	Enfermedades por priones, incluida la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Kuru y otros síndromes raros
Encefalitis parainfecciosa o postinfecciosa	Se sugiere que una infección viral fuera del SNC desencadena el desarrollo de complejos antígeno-anticuerpos mediados por células más complemento que conduce a un daño tisular del SNC. Se han propuesto los siguientes patógenos como mediadores de la enfermedad de este modo: sarampión, parotiditis, rubéola, varicela-zóster, influenza A y B, virus herpes, enterovirus, infecciones por rickettsias y M. pneumoniae
Encefalitis asociadas a vacunas	Similar a meningoencefalitis parainfecciosa o postinfecciosa, las vacunas siguientes se han asociado muy raramente a encefalitis: rabia, sarampión, viruela, vacuna y fiebre amarilla
Encefalitis mediada por toxinas	Se han implicado a varias toxinas, incluidas intoxicación por plomo, toxinas bacterianas, síndrome de Reye e ingestión de toxinas
Errores congénitos del metabolismo	Se han asociado a meningoencefalitis diversos trastornos de las vías metabólicas
ENCEFALITIS AUTOINMUNE	
Encefalitis asociada a receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA)	En adolescentes y adultos jóvenes, puede ser la causa más común de meningoencefalitis. En la infancia, los niños y niñas están afectados por igual; en adultos jóvenes, la mayoría de los casos se observan en mujeres. Con frecuencia se produce asociada a teratomas. Casos recientes asociados a encefalitis por VHS
Encefalomielitis aguda diseminada	A menudo precedida de un prólogo viral, se propone que está desencadenada por una infección vírica
Neuromielitis óptica (enfermedad de Devic)	Se presenta generalmente con neuritis óptica y/o mielitis, asociada a otras enfermedades autoinmunes. Más frecuente en mujeres
Paraneoplásica	Varios tumores asociados a la generación de anticuerpos que reaccionan ante epítopos del SNC
Reumatológica	Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, enfermedad de Behçet, tiroiditis de Hashimoto, todas asociadas a síntomas encefálicos
Otras	Muchas otras patologías pueden imitar una meningoencefalitis, incluidos trastornos metabólicos adquiridos, ictus, migraña, epilepsia, trombosis de senos venosos y hematomas subdurales/epidurales

LCR, líquido cefalorraquídeo; SNC, sistema nervioso central.

Adaptada de Glaser C, Long SS: Encephalitis. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4e, Philadelphia, 2012, Saunders, pp 297-314.

Tratamiento antibiótico inicial

La elección inicial (empírica) del tratamiento antibiótico de la meningitis en lactantes y niños inmunocompetentes debería alcanzar niveles bactericidas en el LCR y tener una actividad excelente contra las etiologías bacterianas habituales de meningitis (tabla 621.4). Aunque existen importantes diferencias geográficas en la frecuencia de resistencia de *S. pneumoniae* a los antibióticos β-lactámicos, los índices están aumentando en todo el mundo. En Estados Unidos, el 25-50% de las cepas actuales de *S. pneumoniae* son resistentes a la penicilina; es más frecuente una resistencia relativa (concentración mínima inhibitoria [CMI] = 0,1-1,0 µg/ml) que una resistencia de

alto nivel (CMI = 2,0 µg/ml). La resistencia a cefepima, cefotaxima y ceftriaxona también es evidente hasta en el 25% de las cepas aisladas. En cambio, la mayoría de las cepas de *N. meningitidis* es sensible a la penicilina y a las cefalosporinas, aunque se ha comunicado la existencia de algunas cepas resistentes. Alrededor del 30-40% de las cepas de *H. influenzae* de tipo b producen β-lactamasas y por ello son resistentes a la ampicilina. Estas cepas productoras de β-lactamasas permanecen sensibles a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación.

El régimen antibiótico empírico recomendado en una sospecha de caso de meningitis fuera del periodo neonatal es vancomicina combinada con

Tabla 621.4 | Antibióticos utilizados para el tratamiento de la meningitis bacteriana*

FÁRMACOS	NEONATOS		LACTANTES Y NIÑOS
	0-7 días	8-28 días	
Amikacina ^{†‡}	15-20 dividido cada 12 h	30 dividido cada 8 h	20-30 dividido cada 8 h
Ampicilina	200-300 dividido cada 8 h	300 dividido cada 6 h	300 dividido cada 6 h
Cefepima	150 dividido cada 8 h	150 dividido cada 8 h	150 dividido cada 8 h
Cefotaxima ^{**}	100-150 dividido cada 8 h o cada 12 h	150-200 dividido cada 6 h o cada 8 h	225-300 dividido cada 6 h o cada 8 h
Ceftriaxona [§]	—	—	100 dividido cada 12 h o cada 24 h
Ceftazidima	100-150 dividido cada 8 h o cada 12 h	150 dividido cada 8 h	150-200 dividido cada 8 h
Gentamicina ^{†‡}	5 dividido cada 12 h	7,5 dividido cada 8 h	7,5 dividido cada 8 h
Meropenem	—	—	120 dividido cada 8 h
Nafcilina	75 dividido cada 8 h o cada 12 h	100-150 dividido cada 6 h o cada 8 h	200 dividido cada 6 h
Penicilina G	150.000 dividido cada 8 h o cada 12 h	200.000 dividido cada 6 h o cada 8 h	300.000-400.000 dividido cada 4 h o cada 6 h
Rifampicina	—	10-20 dividido cada 12 h	10-20 dividido cada 12 h o cada 24 h
Tobramicina ^{†‡}	5 dividido cada 12 h	7,5 dividido cada 8 h	7,5 dividido cada 8 h
Vancomicina ^{†‡}	20-30 dividido cada 8 h o cada 12 h	30-45 dividido cada 6 h o cada 8 h	60 dividido cada 6 h

*Dosis en mg/kg (unidades/kg para penicilina G) por día.

†Se aconseja utilizar dosis menores e intervalos más largos, especialmente para aminoglucósidos y vancomicina en recién nacidos de muy bajo peso al nacer.

‡Se recomienda monitorizar los niveles séricos para garantizar valores terapéuticos seguros.

§No se recomienda su uso en recién nacidos por su experiencia inadecuada en meningitis neonatal y preocupación sobre el desplazamiento de bilirrubina desde la albúmina, lo que conduce a un empeoramiento de la hiperbilirrubinemia.

||Objetivo de niveles valle de vancomicina de 15-20 µg/ml. Una pauta de dosis alternativa fuera del periodo neonatal incluye: <3 meses, 15 mg/kg/dosis cada 8 horas; 3-11 meses, 15 mg/kg/dosis cada 6 horas; 1-8 años, 20 mg/kg/dosis cada 8 horas, y ≥14 años 15 mg/kg/dosis cada 8 horas.

**La cefotaxima ya no está disponible.

Adaptada de Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis, *Clin Infect Dis* 39:1267-1284, 2004, Table 6.

una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona). Debido a la eficacia de las cefalosporinas de tercera generación en el tratamiento de las meningitis causadas por cepas sensibles de *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae* de tipo b, se debe utilizar también en el tratamiento empírico inicial la ceftriaxona (50 mg/kg/dosis, administrada cada 12 horas). Basadas en las tasas sustanciales de resistencia de *S. pneumoniae* a los fármacos β-lactámicos, también se recomienda vancomicina (60 mg/kg/día, objetivo entre 15 y 20 µg/ml) como parte del tratamiento empírico inicial. Los pacientes alérgicos a penicilina o a antibióticos cefalosporinas pueden ser tratados con meropenem (40/mg/kg/dosis cada 8 horas); otros fármacos alternativos son las fluoroquinolonas o cloranfenicol si estuviera disponible. Alternativamente, los pacientes alérgicos pueden ser desensibilizados al antibiótico (v. cap. 177).

Si hay riesgo de infección por *L. monocytogenes*, como es el caso de lactantes de corta edad o en pacientes con déficit de linfocitos T, debería administrarse ampicilina (300 mg/kg/ dividida cada 6 horas), ya que las cefalosporinas son inactivas frente a *L. monocytogenes*. Un tratamiento alternativo para *L. monocytogenes* es el sulfametoazol-trimetoprima por vía intravenosa y se ha documentado eficacia clínica.

Si un paciente está inmunocomprometido y se sospecha una meningitis bacteriana por gramnegativos, el tratamiento inicial debe incluir cefepima o meropenem.

Duración del tratamiento antibiótico

Tradicionalmente, la duración del tratamiento antibiótico para la meningitis se ha basado en la experiencia consolidada y en la opinión de expertos en lugar de en ensayos clínicos aleatorizados. En los años sesenta y setenta del siglo pasado, el estándar de asistencia en el tratamiento de una meningitis era repetir la PL antes de terminar el tratamiento antibiótico. La duración total del tratamiento estaría determinada según si se hubieran normalizado o no los parámetros del LCR (recuento de leucocitos, proteínas y glucosa). Sin embargo, estudios en los años ochenta del siglo pasado mostraron que los parámetros del LCR no predecían qué pacientes desarrollarían una recidiva de la infección tras el cese de los antibióticos, porque los valores anómalos del LCR no se asociaban al desarrollo de una recidiva futura de la infección. Por consiguiente, no se recomienda repetir una PL antes de interrumpir los antibióticos en una meningitis bacteriana típica. Actualmente, la duración recomendada del tratamiento para una meningitis no complicada por *S. pneumoniae* es de 10-14 días con una cefalosporina de tercera generación o con penicilina intravenosa (300.000-400.000 unidades/kg/día, dividida cada 4-6 horas) usada para cepas sensibles a penicilina, o vancomicina si

la cepa es resistente a penicilina y a cefalosporinas. Para *N. meningitidis*, la duración recomendada del tratamiento es 5-7 días con penicilina intravenosa (300.000 unidades/kg/día) para cepas con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de penicilina <0,1 µg/ml o ceftriaxona para cepas con una CMI de 0,1-1 µg/ml. La meningitis no complicada por *H. influenzae* de tipo b debe tratarse, aproximadamente, durante 7-10 días con ampicilina para las cepas negativas para β-lactamasa o con una cefalosporina de tercera generación para cepas positivas para β-lactamasa. Los pacientes que reciben antibióticos intravenosos u orales antes de la PL y que no tienen un patógeno identificable, pero que presentan evidencia de una meningitis bacteriana aguda basándose en su perfil del LCR, deben recibir tratamiento con ceftriaxona o cefotaxima durante 7-10 días. Pudiera ser efectiva una duración de los antibióticos más corta; un estudio aleatorizado a doble ciego en niños africanos con meningitis demostró una evolución similar al tratar con ceftriaxona durante 5 días frente a 10 días. Además, durante las epidemias de meningitis en África, puede utilizarse una dosis única de ceftriaxona intramuscular o de cloranfenicol. Se necesitan más datos para determinar la eficacia plena de regímenes de tratamiento más corto para la meningitis.

La meningitis debida a *Escherichia coli* o *P. aeruginosa* puede requerir tratamiento con una cefalosporina de tercera o de cuarta generación o de un carbapenem activos contra la cepa aislada *in vitro*. La mayor parte de las cepas aisladas de *E. coli* son sensibles a ceftriaxona y la mayoría de las cepas de *P. aeruginosa* lo son a la ceftazidima. Está indicada la repetición del examen del LCR en algunos neonatos, en todos los pacientes con meningitis por bacilos gramnegativos y en pacientes con infección producida por una cepa de *S. pneumoniae* resistente a β-lactamasas. El LCR debería ser estéril en las primeras 24-48 horas del inicio del tratamiento antibiótico apropiado. La meningitis por bacilos gramnegativos debe tratarse durante 3 semanas o, al menos, durante 2 semanas tras la esterilización del LCR, lo que suele producirse después de 2-10 días de tratamiento. Si existen signos focales o el niño no responde al tratamiento, puede existir un foco parameníngeo y debe realizarse una TC o una RM.

Los efectos colaterales del tratamiento antibiótico de la meningitis incluyen flebitis, fiebre farmacológica, exantema, emesis, candidiasis oral y diarrea. La ceftriaxona puede causar seudocolelitiasis reversible, que puede ser detectada mediante ecografía abdominal. Suele ser asintomática, pero puede asociarse a vómitos y dolor en el hipocondrio derecho.

Corticoides

La rápida destrucción de las bacterias en el LCR esteriliza de forma eficaz la infección meníngea, pero libera productos celulares tóxicos derivados de

la lisis celular (p. ej., endotoxinas) que precipitan la cascada inflamatoria mediada por citocinas. El edema y la infiltración de neutrófilos resultantes pueden producir una lesión neurológica adicional que empeora los signos y síntomas del SNC. Por tanto, los agentes que limitan la producción de mediadores de la inflamación podrían ser beneficiosos en la meningitis bacteriana.

En una revisión Cochrane sobre el uso de esteroides en el tratamiento de la meningitis, los esteroides redujeron la pérdida de audición en niños con meningitis debida a *H. influenzae* de tipo b, pero no la debida a otros patógenos. El uso de esteroides en niños no redujo las tasas de mortalidad; sin embargo, los esteroides mejoraron las tasas de supervivencia en adultos con meningitis neumocócica. Estos datos respaldan la utilización de dexametasona intravenosa, 0,15 mg/kg/dosis, administrada cada 6 horas durante 2 días, en el tratamiento de una meningitis por *H. influenzae* de tipo b en niños mayores de 6 semanas. Los corticoides parecen tener un beneficio máximo si se administran 1-2 horas antes del inicio de los antibióticos. También pueden ser eficaces si se administran simultáneamente con o poco tiempo después de la primera dosis de antibióticos. Los datos en pediatría acerca de los beneficios, si hay alguno, de los corticoides para el tratamiento de una meningitis producida por otras bacterias siguen sin ser concluyentes.

COMPLICACIONES

Durante el tratamiento de la meningitis puede haber complicaciones agudas del SNC, como crisis epilépticas, aumento de la PIC, parálisis de nervios craneales, ictus, herniación cerebral o cerebelosa y trombosis de los senos venosos durales.

Las acumulaciones líquidas en el espacio subdural se desarrollan en el 10-30% de los pacientes con meningitis y son asintomáticas en el 85-90% de los casos. Las **acumulaciones subdurales** son especialmente frecuentes en lactantes. Las que son sintomáticas pueden dar lugar a una fontanela prominente, diástasis de suturas, aumento de la circunferencia craneal, emesis, convulsiones, fiebre y alteraciones en los resultados de la transiluminación craneal. La TC o la RM confirman la presencia de una acumulación subdural. En presencia de un aumento de la PIC o disminución del nivel de conciencia, la acumulación subdural sintomática debe tratarse mediante aspiración a través de la fontanela abierta (v. caps. 85 y 608). La fiebre aislada no es indicación para su aspiración.

En algunos pacientes con meningitis aparece un SIADH, observándose una hiponatremia con disminución de la osmolaridad sérica. Esto puede exacerbar el edema cerebral o producir crisis hiponatrémicas de forma independiente (v. cap. 85).

La fiebre asociada con la meningitis bacteriana suele remitir en 5-7 días, tras el inicio del tratamiento. Puede observarse **fiebre prolongada** (>10 días) en alrededor del 10% de los pacientes. La fiebre prolongada generalmente se debe a una infección vírica intercurrente, una infección bacteriana nosocomial o secundaria, a tromboflebitis o reacción a los fármacos. En una meningitis producida por *N. meningitidis* puede aparecer una pericarditis o una artritis durante el tratamiento y está producida bien por diseminación bacteriana o por depósito de complejos inmunes. En general, la pericarditis o la artritis infecciosa aparecen en una fase más precoz del tratamiento que cuando tienen un origen immunológico.

Durante el tratamiento de la meningitis puede desarrollarse trombocitosis, eosinofilia y anemia. La anemia puede deberse a hemólisis o a supresión de la médula ósea. La coagulación intravascular diseminada normalmente se asocia a la forma de presentación rápidamente progresiva y se observa con mayor frecuencia en pacientes con shock y púrpura. La combinación de endotoxemia e hipotensión grave inicia la cascada de coagulación. La coexistencia de trombosis concomitante puede producir una gangrena periférica simétrica.

PRONÓSTICO

El diagnóstico precoz, el tratamiento antibiótico inmediato y las medidas de soporte han reducido la tasa de mortalidad de la meningitis más allá del periodo neonatal por debajo del 10%. Las mayores tasas de mortalidad se observan en la meningitis neumocócica. El 10-20% de los pacientes que se recuperan de una meningitis bacteriana pueden tener secuelas graves en su desarrollo neurológico y hasta el 50% presenta alguna secuela neurológica. El pronóstico es peor entre los lactantes menores de 6 meses y en aquellos que tienen una alta concentración de carga bacteriana en su LCR. Los que sufren crisis epilépticas tras los primeros 4 días de tratamiento o aquellos en coma o con signos neurológicos focales en el momento de la presentación de la enfermedad también tienen mayor riesgo de secuelas a largo plazo. No parece existir una correlación entre la duración de los síntomas antes del diagnóstico de la meningitis y el resultado.

Las secuelas neurológicas más frecuentes de una meningitis incluyen hipoacusia, deterioro cognitivo, crisis epilépticas recurrentes, retraso en la

adquisición del lenguaje, defectos visuales y problemas de conducta. La hipoacusia neurosensorial es la secuela más frecuente de la meningitis bacteriana, y generalmente se produce al inicio del proceso. Se debe a una laberintitis tras una infección coclear o una inflamación del nervio acústico y aparece hasta en el 30% de los pacientes con meningitis neumocócica, en el 10% con meningitis meningocócica y en el 5-20% de los que sufren meningitis por *H. influenzae* de tipo b. A todos los pacientes con meningitis bacteriana se les debe realizar una evaluación audiométrica completa antes o poco después del alta hospitalaria. Debe realizarse un seguimiento ambulatorio en aquellos pacientes que desarrollan deficiencias auditivas.

PREVENCIÓN

La vacunación y la profilaxis antibiótica de los contactos de riesgo susceptibles representan dos oportunidades para reducir la transmisión y el desarrollo de casos secundarios de meningitis bacteriana. La disponibilidad y la aplicación de cada uno de estos enfoques dependen del organismo específico.

Neisseria meningitidis

Véase también el capítulo 218.

La quimioprofilaxis se recomienda para todas las personas que hayan estado en contacto estrecho con un paciente con meningitis meningocócica con independencia de la edad y del estado de inmunización. Los contactos cercanos deben tratarse con rifampicina, 10 mg/kg/dosis cada 12 horas (dosis máxima de 600 mg) durante 2 días, lo antes posible tras la identificación de un caso sospechoso de meningitis o sepsis meningocócica. Otras alternativas incluyen ceftriaxona 125 mg por vía intramuscular una vez para niños menores de 15 años o 250 mg por vía intramuscular para personas mayores de 15 años, o ciprofloxacino, 500 mg por vía oral en dosis única. Los contactos cercanos incluyen a las personas que conviven con el paciente en el hogar, al personal de centros de día y guarderías, así como trabajadores de atención sanitaria que han estado expuestos directamente a las secreciones orales (p. ej., reanimación boca a boca, aspiración, intubación). Si hay una sospecha elevada de meningococemia en el paciente índice, los contactos expuestos deben ser tratados inmediatamente. Además, todos los contactos deben ser informados sobre los signos precoces de la enfermedad meningocócica y la necesidad de buscar atención médica inmediata si aparecen estos signos.

Muchos países han incluido una vacuna conjugada tetravalente (tipos A, C, Y y W-135; Menactra y Mencev) como parte del calendario de inmunización rutinario. En el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los CDC se recomienda una vacuna de dos dosis para todos los niños con la primera dosis administrada a la edad de 11-12 años y la segunda dosis a la edad de 16-18 años. También está recomendada la vacunación para personas de 2 meses a 18 años con un aumento del riesgo de enfermedad meningocócica, incluidas aquellas con asplenia anatómica o funcional, o deficiencias del complemento o quienes están recibiendo un inhibidor terminal del complemento (eculizumab). Se han desarrollado dos vacunas meningocócicas contra el serogrupo B. En Reino Unido, la vacuna meningocócica B se administra a todos los lactantes a los 2, 4 y 12 meses. Esto difiere de Estados Unidos, donde actualmente se recomienda la vacuna para niños de edad igual o mayor a 10 años con un riesgo aumentado de enfermedad invasiva y es opcional para personas de 16-23 años.

Haemophilus influenzae de tipo b

Véase también el capítulo 221.

La profilaxis con rifampicina debe administrarse a todas las personas del hogar en contacto con un paciente con enfermedad invasiva causada por *H. influenzae* de tipo b y a cualquier miembro de la familia menor de 48 meses que no haya sido completamente inmunizado o un niño inmuno-comprometido de cualquier edad que resida en el domicilio. Los contactos del hogar son aquellos que residen en el domicilio del caso índice o que han pasado un mínimo de 4 horas con el caso índice durante, al menos, 5 de los 7 días anteriores a la hospitalización del paciente. Los miembros de la familia deben recibir profilaxis con rifampicina inmediatamente después del diagnóstico en el caso índice, ya que más del 50% de los casos secundarios en familiares aparece durante la primera semana tras la hospitalización del caso índice. La dosis de rifampicina es 20 mg/kg/día (dosis máxima de 600 mg) administrada una vez al día durante 4 días.

En Estados Unidos hay comercializadas tres vacunas conjugadas para *H. influenzae* de tipo b. Aunque cada vacuna desencadena un perfil de respuesta de anticuerpos distinto en los lactantes vacunados entre los 2 y los 6 meses, todas ellas producen unos niveles de anticuerpos protectores con una tasa de eficacia del 93% contra las infecciones invasivas tras una serie primaria.

La eficacia no es tan robusta en las poblaciones nativas americanas, un grupo en el que se reconoce una incidencia más elevada de la enfermedad. Todos los niños deben ser inmunizados con la vacuna conjugada contra *H. influenzae* de tipo b a partir de los 2 meses.

Streptococcus pneumoniae

Véase también el capítulo 209.

No debería administrarse profilaxis antibiótica a los contactos de niños diagnosticados de meningitis neumocócica. Se recomienda la administración rutinaria de la vacuna conjugada PCV13 frente a *S. pneumoniae* en todos los niños menores de 5 años. La dosis inicial de la serie se administra alrededor de los 2 meses. Los niños con alto riesgo de infecciones neumocócicas invasivas también deben recibir la vacuna, incluyendo aquellos con asplenia funcional o anatómica y los que presentan una inmunodeficiencia subyacente (como infección por el VIH, inmunodeficiencia primaria y aquellos que reciben un tratamiento inmunosupresor) también deberían recibir PCV13 y la vacuna 23-valente del polisacárido neumocócico (PPSV23).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

621.2 Meningoencefalitis vírica

Andrew B. Janowski y David A. Hunstad

La meningoencefalitis vírica es un proceso inflamatorio agudo que afecta a las meninges y/o al tejido parenquimatoso cerebral. Estas infecciones están causadas por diferentes patógenos y, con bastante frecuencia no se identifica ningún patógeno en las muestras de LCR y de tejido cerebral. El LCR se caracteriza por pleocitosis y ausencia de microorganismos en la tinción de Gram y en los cultivos bacterianos rutinarios. La evolución es bastante variable porque hay casos de meningoencefalitis causadas por algunos patógenos que son autolimitadas mientras que otros casos producen secuelas neurológicas significativas a largo plazo.

ETIOLOGÍA

Entre las causas más frecuentes de meningoencefalitis vírica están los virus de la familia *Picornaviridae*, incluidos los **enterovirus** (poliovirus, coxsackie, enterovirus y echovirus) y **parechovirus** (v. caps. 276 y 277). A menudo, la meningoencefalitis producida por estos virus es autolimitada aunque puede ser grave en neonatos o en huéspedes inmunocomprometidos (particularmente en la agammaglobulinemia ligada a X; v. cap. 150). Los virus coxsackie A7 humano y enterovirus D68 y 71 se han asociado con síntomas neurológicos, incluida una parálisis flácida aguda. Los parechovirus son una causa importante de meningoencefalitis en lactantes y raramente producen patología en niños más mayores. Las manifestaciones clínicas son similares a las de los enterovirus, aunque los lactantes con infección por parechovirus pueden mostrar signos abdominales o un síndrome similar a una sepsis. Además, la infección por parechovirus se asocia a unas lesiones más graves de la corteza cerebral en la RM y la pleocitosis del LCR puede ser mínima o estar ausente.

El término **arbovirus** se refiere a una variedad amplia de virus de múltiples familias que se transmiten por vectores artrópodos, característicamente mosquitos o garrapatas (v. caps. 294 y 295). La mayoría de estas infecciones víricas se consideran zoonosis, dado que el reservorio principal está en pájaros o animales pequeños. Los seres humanos a menudo son huéspedes finales porque no se desarrolla una viremia suficiente como para permitir la transmisión de vuelta a vectores artrópodos. Sin embargo, los seres humanos son el reservorio principal de virus como Zika, Chikungunya y dengue. Los arbovirus más frecuentes que producen meningoencefalitis incluyen el virus del Nilo occidental (VNO), virus de la encefalitis japonesa y el virus La Crosse; se describen otros arbovirus en la [tabla 621.3](#). El VNO apareció en el hemisferio occidental en 1999 y actualmente es el arbovirus que produce meningoencefalitis con mayor frecuencia. El VNO también se puede transmitir por transfusión sanguínea, trasplante de órganos o de forma vertical a través de la placenta. La mayoría de los niños con VNO no tienen síntomas o padecen una infección viral inespecífica. Aproximadamente, el 1% de los seres humanos infectados desarrolla enfermedad del SNC; los adultos sufren una afectación más grave que los niños.

Varios miembros de la familia Herpesviridae pueden causar una meningoencefalitis (v. caps. 279-284). El virus herpes simple (VHS) de tipo 1 es una

causa importante de encefalitis grave esporádica en niños y adultos, con progresión al coma y la muerte en el 70% de los casos sin tratamiento antiviral. En el neonato puede producirse una encefalitis grave con afectación cerebral difusa por el VHS de tipo 2 transmitido verticalmente en el momento del parto. Una forma transitoria (y a veces recurrente) de meningoencefalitis leve por el VHS de tipo 2 puede acompañar a la infección herpética genital en adolescentes y adultos sexualmente activos. El virus varicela-zóster puede causar una infección del SNC relacionada estrechamente en el tiempo con las manifestaciones clínicas de la varicela. La manifestación más frecuente de afectación del SNC es la ataxia cerebelosa y la más grave es la encefalitis aguda. Después de la infección primaria, el virus varicela-zóster se mantiene latente en las raíces nerviosas y los ganglios espinales y craneales, y se produce una reactivación como herpes zóster que puede acompañarse de una meningoencefalitis leve. El virus de Epstein-Barr se asocia a varios síndromes del SNC (v. cap. 281). La infección del SNC por citomegalovirus puede producirse como una infección congénita o una enfermedad diseminada en huéspedes inmunocomprometidos, pero es una causa excepcionalmente rara de meningoencefalitis en lactantes y niños inmunocompetentes (v. cap. 282). El virus herpes humano de tipo 6 se asocia a encefalitis, aunque la detección del virus puede ser reflejo de la latencia en linfocitos debido a inflamación (v. cap. 283).

El virus de la parotiditis puede producir una meningoencefalitis y tiene una incidencia más alta en las regiones donde no se distribuye la vacuna de la parotiditis (v. cap. 275). La meningoencefalitis por el virus de la parotiditis habitualmente es leve, pero puede producir una sordera causada por una lesión del VIII nervio craneal. También se asocia una meningoencefalitis a infección aguda producida por el sarampión, rubéola y virus respiratorios (adenovirus, coronavirus, influenza, parainfluenza, virus respiratorio sincitial), rotavirus, virus de la coriomeningitis linfocitaria o rabia. El VIH se asocia con una meningoencefalitis aguda y puede producir una encefalopatía crónica que conduce a un declive neurocognitivo (v. cap. 302). En situaciones excepcionalmente raras puede observarse una meningoencefalitis después de la vacunación con virus vivos de la polio, sarampión, parotiditis o rubéola.

EPIDEMOLOGÍA

La mayoría de los casos de meningoencefalitis se producen en verano y al final del otoño porque estas épocas se asocian con una incidencia más alta en la circulación de enterovirus y arbovirus. En 2016, el arbovirus más común responsable de meningoencefalitis en Estados Unidos fue el virus del Nilo occidental (VNO), con un total de 2.039 casos; menos de 100 casos fueron provocados por la combinación de los virus de La Crosse, del cañón de Jamestown, de San Luis, Powassan y de la encefalitis equina oriental (v. cap. 294). En Asia, la causa más frecuente es el virus de la encefalitis japonesa. Las consideraciones epidemiológicas en la meningitis aséptica debida a agentes diferentes a los enterovirus también incluyen la estación del año, la localización y viajes, las condiciones climáticas, la exposición a animales, las picaduras de mosquitos o garrapatas, y los factores relacionados con el patógeno específico.

Varios estudios han intentado describir los patógenos causantes asociados con meningoencefalitis, incluido el proyecto de encefalitis de California. A pesar de las pruebas exhaustivas, hasta en el 63% de los casos de meningoencefalitis no se identifica patógeno alguno. Nuevas técnicas, como la secuenciación de la generación siguiente tienen el potencial de identificar patógenos nuevos o no reconocidos causantes de meningoencefalitis. Mediante esta metodología se han identificado casos de meningoencefalitis ocultos producidos por patógenos como *Leptospira*, astrovirus y *Propionibacterium acnes*. Además de los agentes infecciosos, la encefalitis autoinmune es una causa frecuente de una patología similar a la encefalitis.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La lesión neurológica está causada por invasión y destrucción directa del tejido nervioso por virus que se multiplican de forma activa o por una reacción del huésped a los抗ígenos víricos. En el tejido cerebral podemos encontrar congestión meníngea e infiltración mononuclear, acumulación perivascular de linfocitos y células plasmáticas, cierta necrosis del tejido perivascular con destrucción de la mielina y destrucción neuronal en varios estadios incluidas finalmente la neuronofagia y la proliferación endotelial o la necrosis. Se considera que la presencia de un grado elevado de desmielinización con preservación de las neuronas y sus axones representa de forma predominante una encefalitis «postinfecciosa» o autoinmunitaria. En la encefalitis por el VHS, la corteza cerebral (típicamente la del lóbulo temporal en la encefalitis por el VHS-1) en muchos casos está gravemente afectada. Los arbovirus tienden a afectar a todo el cerebro, mientras que la rabia tiene una predilección por las estructuras

basales. La afectación de la médula espinal, las raíces nerviosas y los nervios periféricos es variable.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La progresión y la gravedad de la enfermedad están relacionadas por el grado relativo de afectación meníngea y parenquimatosa, el cual está determinado en parte por la etiología específica. La evolución clínica de la infección varía de un caso a otro, incluso con el mismo patógeno causal. Algunos niños pueden tener síntomas leves al inicio, pero posteriormente se deterioran hasta entrar en coma y fallecen rápidamente. En otros casos, la enfermedad puede estar acompañada de fiebre elevada, convulsiones violentas entremezcladas con movimientos estereotipados y alucinaciones, seguidos de una recuperación completa.

El inicio de una meningoencefalitis generalmente es agudo, aunque los signos y síntomas del SNC están precedidos con frecuencia de una enfermedad febril inespecífica de unos pocos días de duración. Las manifestaciones iniciales en niños mayores incluyen cefalea e hiperestesia, y en los lactantes, irritabilidad y letargo. La cefalea suele ser frontal o generalizada. Los adolescentes se suelen quejar de dolor retrobulbar. La fiebre, náuseas y vómitos, fotofobia y dolor en el cuello, la espalda y las piernas son frecuentes. Los pacientes con fiebre alta pueden desarrollar una alteración del estado mental que progresará a una encefalopatía combinada con movimientos corporales incontrolados y crisis epilépticas. Los signos neurológicos focales pueden ser persistentes, fluctuantes o migratorios. El VNO y los enterovirus no polio pueden afectar a las neuronas del asta anterior de la médula y parálisis flácida aguda. La encefalitis es más frecuente que la meningitis aséptica en la infección por el VNO, mientras que la parálisis flácida aguda se puede observar en alrededor del 5% de los pacientes. También pueden producirse una pérdida del control rectal y vesical, y explosiones emocionales no provocadas. Sin embargo, muchos pacientes pueden tener una enfermedad febril inespecífica asociada a la infección por el VNO y tal vez no soliciten atención médica nunca.

Los exantemas pueden preceder o acompañar a los signos del SNC, en especial con los enterovirus virus varicela-zóster, sarampión, rubéola y VNO. La exploración normalmente revela rigidez de nuca sin signos neurológicos focales al inicio de la enfermedad. Las enfermedades específicas asociadas con una infección vírica incluyen el síndrome de Guillain-Barré, la mielitis transversa, la hemiplejía y la ataxia cerebelosa.

Se ha asociado con varios patógenos, incluidos rotavirus, virus salmonella, CMV, adenovirus y virus influenza, una encefalopatía leve con una lesión reversible del esplenio (del cuerpo caloso) (**MERS**, por sus siglas en inglés).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de encefalitis se basa en una combinación de análisis del LCR mediante PCR, serología y, en raras ocasiones, biopsia cerebral. El diagnóstico se apoya en los síntomas asociados y el examen del LCR, que suele mostrar un leve predominio mononuclear (v. tabla 621.1). Otras pruebas que pueden ser de gran ayuda en la evaluación de los pacientes con sospecha de meningoencefalitis vírica incluyen el electroencefalograma (EEG) y la RM. El EEG generalmente muestra una actividad de ondas lentas difusas, aunque pueden observarse cambios focales en las regiones temporales en la meningoencefalitis por VHS. La RM cerebral puede demostrar lesiones cerebrales focales que se correlacionan con la patología clínica, incluida una afectación del lóbulo temporal que sugiere enfermedad por VHS-1. También pueden identificarse lesiones hiperintensas en las secuencias de imagen T2 y FLAIR.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una meningoencefalitis no está producida exclusivamente por virus, dado que otros patógenos también se asocian a esta enfermedad (v. tabla 621.3). El diagnóstico más importante a la hora de diferenciar una meningoencefalitis es la meningitis bacteriana, dadas las consecuencias si no se trata esa enfermedad. La mayoría de los niños con meningitis bacteriana aguda están más críticos que los casos de infección vírica del SNC. Las infecciones bacterianas parameningeas, como el absceso cerebral o el empiema subdural o epidural, pueden tener características similares a las infecciones víricas del SNC. Las infecciones causadas por *M. tuberculosis* (v. cap. 242) *T. pallidum* (sífilis, v. cap. 245) y *B. burgdorferi* (enfermedad de Lyme, v. cap. 249) pueden mostrar una evolución clínica más indolente. *Bartonella henselae* está asociado con la exposición a gatos, una pálpula en el lugar del inóculo, linfadenopatía regional y crisis epilépticas de inicio reciente (v. cap. 236). Se ha implicado a *Mycoplasma pneumoniae* como agente patógeno causal de meningoencefalitis como un patógeno directo o como una enfermedad postinfecciosa (v. cap. 250). Las pruebas serológicas para *Mycoplasma* pueden ser inespecíficas y los títulos de IgM pueden estar

elevados varios meses después de la infección; la PCR puede ser más específica, pero no es sensible.

Las infecciones debidas a hongos, rickettsias, protozoos y otros parásitos también deben incluirse en el diagnóstico diferencial. La sospecha de estos agentes normalmente se debe a los síntomas acompañantes, a la epidemiología geográfica local y a factores inmunológicos del huésped.

Diversos procesos no infecciosos pueden producir inflamación del SNC y cursar con manifestaciones clínicas análogas a las de una meningoencefalitis vírica. Algunos de estos trastornos son las neoplasias malignas, las enfermedades autoinmunitarias, la hemorragia intracranal y la exposición a ciertos fármacos o toxinas. En estos casos, los datos de la historia clínica y la afectación de otros órganos normalmente permiten descartar estas posibilidades diagnósticas. La encefalitis autoinmunitaria debida a anticuerpos contra el receptor de N-metil-d-aspartato (anti-NMDA) es una causa importante de encefalitis no infecciosa en la infancia (v. cap. 616.4). En adolescentes y adultos jóvenes con meningoencefalitis, la encefalitis antirreceptor NMDA puede producirse con más frecuencia que la meningoencefalitis por enterovirus o por VHS. La detección de estos anticuerpos en el suero y en el LCR confirma el diagnóstico. La encefalitis antirreceptor NMDA también se ha asociado con encefalitis reciente por VHS, aunque la etiología de esta asociación es desconocida. La encefalomielitis aguda diseminada (EMAD) también puede confundirse inicialmente con una encefalitis (v. cap. 618).

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los hallazgos del LCR en la meningoencefalitis se caracterizan por una pleocitosis de leucocitos con recuentos característicamente $<1.000/\text{mm}^3$. Muy precozmente en la enfermedad, a menudo las células son polimorfonucleares, mientras que predominan las células mononucleares durante el resto de duración de la enfermedad. Este cambio del tipo de células se produce con frecuencia pasadas 8-12 horas. La concentración de proteínas en el LCR tiende a estar elevada y las concentraciones pueden ser muy elevadas si la destrucción cerebral es extensa, como en la encefalitis por el VHS. El nivel de glucosa característicamente es normal, aunque puede producirse una hipoglucorraquia con ciertos virus. Por ejemplo, puede observarse un descenso considerable de las concentraciones de glucosa en el LCR con la encefalitis por virus de la parotiditis. Con los parechovirus, la glucosa, proteínas y el recuento de células en el LCR pueden ser normales.

El modo principal para la detección de patógenos no bacterianos que produzcan una meningoencefalitis es la amplificación de los ácidos nucleicos. La obtención temprana de una muestra de LCR y en el curso de la enfermedad es importante para la detección de virus. En el momento en que los pacientes con una meningoencefalitis por el VNO solicitan atención sanitaria, el ácido nucleico viral puede estar ausente en el LCR. Por consiguiente, la prueba de elección para la detección del VNO y otros arbovirus es la serología (tanto en sangre como en LCR). Los virus detectados en sangre y en muestras nasofaringeas, en heces y en orina puede usarse para sugerir una potencial etiología viral. No obstante, se debe tener precaución cuando se detectan virus en localizaciones fuera del SNC, porque estos virus pueden no explicar los síntomas del SNC del paciente. Los cultivos virales, en un momento rutinario, han quedado, en gran medida, desfasados debido a su baja sensibilidad, requerir técnicos de laboratorio entrenados y la relativa demora en los resultados de las pruebas (de varios días a semanas).

Deben obtenerse muestras de suero en una fase temprana de la evolución de la enfermedad para realizar estudios serológicos. Si las PCR iniciales en el LCR y las serologías no son diagnósticas, deberían repetirse las pruebas serológicas 2-3 semanas más tarde. Un aumento de cuatro veces en los títulos para un virus específico debería ser sugestivo de la etiología del cuadro de presentación del paciente.

TRATAMIENTO

Para la mayoría de las causas de meningoencefalitis vírica no existe un tratamiento antiviral eficaz; por consiguiente, el tratamiento es fundamentalmente de soporte. A menudo se administran líquidos intravenosos debido al deterioro de la ingesta oral. Con frecuencia se emplean AINE para el alivio sintomático de la cefalea.

Es importante monitorizar estrechamente a los pacientes con encefalitis grave por el riesgo de crisis epilépticas, edema cerebral, trastornos del equilibrio hidroelectrolítico, aspiración, insuficiencia respiratoria y paro cardiaco.

Los miembros de la familia herpesvirus pueden tratarse con anti-virales, con aciclovir, ganciclovir, cidofovir y foscarnet, cada uno con actividades variables contra cada virus (v. caps. 279-284). El aciclovir parenteral ha mostrado específicamente reducir de forma drástica las tasas de morbilidad y de mortalidad en la meningoencefalitis asociada a

VHS. Actualmente hay otros antivirales en desarrollo, aunque la eficacia clínica de estos fármacos permanece, en gran medida, desconocida. Con frecuencia, cuando no se identifica patógeno alguno y se sospecha una etiología postinfecciosa o autoinmune, los pacientes son tratados con una combinación de esteroides, inmunoglobulina intravenosa y plasmaférésis (v. caps. 616 y 618).

PRONÓSTICO

El tratamiento de apoyo y la rehabilitación son muy importantes después de la recuperación de los pacientes de la fase aguda de la enfermedad. Pueden darse descoordinación motora, crisis epilépticas, sordera total o parcial, y trastornos de conducta tras una meningoencefalitis vírica. También pueden aparecer alteraciones visuales debidas a coriorretinopatía y ambliopía perceptiva. Algunas secuelas de la infección pueden ser difíciles de detectar. Por tanto, las evaluaciones neurológica, del desarrollo y de la audición deben formar parte del seguimiento habitual de los niños que se han recuperado de una meningoencefalitis vírica.

La recuperación de una infección vírica del SNC depende de la gravedad de la enfermedad clínica, del agente causal específico y de la edad del niño. Si la enfermedad es clínicamente grave y es evidente que existe una afectación parenquimatosa importante, el pronóstico es malo, con riesgo potencial de deficiencias de naturaleza intelectual, motora, psíquica, epiléptica, visual o auditiva. También son previsibles secuelas graves en niños con una infección causada por el VHS si no se diagnosticó y se trató en la fase temprana de la enfermedad. De forma global, varios estudios han hallado que la mayoría de los niños tendrán síntomas permanentes años después del diagnóstico de meningoencefalitis. Esta mala evolución sea probablemente el reflejo de la combinación de un diagnóstico incapaz de identificar los patógenos que producen la meningoencefalitis y de la falta de tratamientos específicos para la mayoría de patógenos víricos.

PREVENCIÓN

Existen vacunas disponibles para la prevención para algunos virus que causan meningoencefalitis. La extensa utilización de vacunas víricas contra la polio, el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela prácticamente ha eliminado las complicaciones del SNC en estas enfermedades en Estados Unidos. También está disponible una vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa, aunque, debido a su coste elevado, esta vacuna no se ha distribuido ampliamente en Asia. La disponibilidad de programas de vacunación de los animales domésticos contra la rabia ha reducido la frecuencia de encefalitis por virus de la rabia.

El control de la encefalitis debida a arbovirus ha sido menos eficaz puesto que las vacunas específicas solo están en varias etapas de desarrollo para ensayos clínicos. El método principal para reducir las infecciones por arbovirus es el control del vector, a través de métodos que incluyen insecticidas y la erradicación de los lugares de reproducción de insectos. Es más, la reducción de picaduras de mosquitos y de garrapatas mediante la aplicación de insecticidas repelentes que contengan *N,N*-diethyl-3-metilbenzamida (DEET) y vistiendo camisas de manga larga, pantalones largos y calcetines cuando se sale de casa, especialmente al amanecer y al anochecer, reduce el riesgo de infección por arbovirus.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

621.3 Meningitis eosinofílica

Andrew B. Janowski y David A. Hunstad

La meningitis eosinofílica se define como la presencia de > 10 eosinófilos/mm³ en el LCR o el hallazgo de que al menos el 10% de los leucocitos en el LCR son eosinófilos. La causa más frecuente de pleocitosis eosinofílica en todo el mundo es la infección por parásitos helmínticos. Sin embargo, el diagnóstico diferencial de la pleocitosis eosinofílica es amplio, especialmente en países donde la infección por helmintos es poco habitual, como en Estados Unidos.

ETIOLOGÍA

Aunque cualquier helminto que emigre a los tejidos puede causar una meningitis eosinofílica, la causa más frecuente en todo el mundo es la

infección humana por el nematodo de la rata *Angiostrongylus cantonensis* (v. cap. 323). Otros parásitos que pueden causar meningitis eosinofílica son *Gnathostoma spinigerum* (lombriz intestinal del perro y el gato) (v. cap. 323), *Baylisascaris procyonis* (nematodo del mapache), *Ascaris lumbricoides* (nematodo humano, v. cap. 317), *Toxocara canis* (v. cap. 324), *Trichinella spiralis* (v. cap. 325), *Toxoplasma gondii* (v. cap. 316), *Paragonimus westermani*, *Echinococcus granulosus* (v. cap. 330), *Schistosoma japonicum* (v. cap. 326), *Onchocerca volvulus* y *Taenia solium* (v. cap. 329). La meningitis eosinofílica también puede aparecer como manifestación poco frecuente de las infecciones víricas, bacterianas o fúngicas más frecuentes del SNC; por ejemplo, la coccidiomicosis se ha asociado particularmente con meningitis eosinofílica. Las causas no infecciosas de meningitis eosinofílica incluyen la esclerosis múltiple, las neoplasias malignas, un síndrome hiperesinofílico, una reacción a medicamentos o a materiales de una derivación ventriculoperitoneal.

EPIDEMIOLOGÍA

A. cantonensis se encuentra en el Sudeste asiático, el sur del Pacífico, Japón, Taiwán, Egipto, Costa de Marfil y Cuba. La infección se adquiere al ingerir caracoles, babosas, quisquillas o cangrejos de agua dulce crudos o poco cocinados que contienen larvas infecciosas en su tercera etapa de crecimiento. Las infecciones por *Gnathostoma* se encuentran en Japón, China, India, Bangladesh y el Sudeste asiático. La gnatostomiasis se adquiere al ingerir pescado, ranas o pájaros crudos o poco cocinados, así como carne de serpiente. *B. procyonis* (nematodo del mapache) es endémico en Estados Unidos y los niños lo pueden adquirir cuando juegan al aire libre cerca de lugares de deposición habitual de heces de estos animales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuando la meningitis eosinofílica es consecuencia de una infestación helmíntica, los pacientes enferman de forma característica entre 1 y 3 semanas tras la exposición, dado que esto refleja el tiempo de tránsito de los parásitos para migrar desde el aparato gastrointestinal hasta el SNC. Los hallazgos concomitantes frecuentes incluyen fiebre, vómitos, dolor abdominal, erupciones cutáneas progresivas, pleuritis o eosinofilia periférica. Los síntomas neurológicos pueden ser cefalea, meningismo, ataxia, parálisis de nervios craneales y parestesias. La paraparesia o la incontinencia pueden ser causadas por radiculitis o mielitis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de presunción de meningitis eosinofílica inducida por helmintos se basa en la mayoría de los casos en los antecedentes de un viaje con exposición en presencia de los hallazgos clínicos y de laboratorio típicos. La visualización directa de los helmintos en el LCR es difícil porque generalmente la carga de organismos es baja. Los análisis serológicos para las infecciones por helmintos también tienen una utilidad limitada ya que no están fácilmente disponibles a nivel comercial y por la presencia de una reactividad cruzada considerable entre las distintas especies de helmintos.

TRATAMIENTO

El tratamiento es de soporte porque la infección es autolimitada y los fármacos antihelmínticos no parecen influir en el pronóstico de la infección. Deben administrarse analgésicos para la cefalea y la radiculitis, y, si aparece una hidrocefalia, se tratará mediante extracciones o una derivación del LCR. Los corticoides pueden disminuir la duración de las cefaleas en adultos con meningitis eosinofílica. El tratamiento de *B. procyonis* debería iniciarse empíricamente con albendazol y corticoides.

PRONÓSTICO

De forma global, el 70% de los pacientes mejora significativamente dentro de las 4 semanas después del inicio de los síntomas. La tasa de mortalidad asociada a la meningitis eosinofílica es menor del 5%; la infección por nematodos del mapache no tratada puede ser letal o asociarse a secuelas graves.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 622

Absceso cerebral

Andrew B. Janowski y David A. Hunstad

La incidencia del absceso cerebral es de entre 0,34 y 1,3 casos por 100.000 personas al año. El desarrollo de un absceso cerebral a menudo se asocia a una etiología subyacente incluidas: diseminación contigua desde una infección asociada (meningitis, otitis media, mastoiditis, sinusitis, infecciones de las partes blandas de la cara o el cuero cabelludo, celulitis orbitaria o infecciones dentales), compromiso directo de la barrera hematoencefálica debido a traumatismos craneales penetrantes o procedimientos quirúrgicos; fenómenos embólicos (endocarditis), cortocircuitos derecha-izquierda (cardiopatías congénitas o malformaciones arteriovenosas pulmonares), inmunodeficiencias o infección de material extraño introducido en el sistema nervioso central (SNC), incluidas derivaciones ventriculoperitoneales.

PATOLOGÍA

Los abscesos cerebrales pueden producirse en ambos hemisferios en los niños, aunque en los adultos son más frecuentes los abscesos del lado izquierdo, probablemente debido a lesiones penetrantes producidas por agresores diestros. Cerca del 80% de los abscesos se producen en los lóbulos frontal, parietal y temporal, mientras que los abscesos en el lóbulo occipital, cerebelo y tronco cerebral representan el resto de los casos. En el 18% de los casos existen abscesos cerebrales múltiples y en cerca del 20% de los casos no puede identificarse ningún factor de riesgo. Los abscesos del lóbulo frontal suelen estar producidos por extensión de una sinusitis o una celulitis orbitaria, mientras que los abscesos del lóbulo temporal o el cerebelo se asocian con frecuencia a una otitis media y mastoiditis.

ETIOLOGÍA

Los microorganismos predominantes que causan abscesos cerebrales son los estreptococos, los cuales representan una tercera parte de todos los casos en niños, siendo los miembros más comunes los del grupo de *Streptococcus anginosus* (*S. anginosus*, *Streptococcus constellatus* y *Streptococcus intermedius*) que se aísla cada vez más en abscesos cerebrales drenados quirúrgicamente. Otros estreptococos importantes incluyen *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp. y otros estreptococos *viridans*. *Staphylococcus aureus* es el segundo organismo más frecuentes en los abscesos cerebrales pediátricos, representa el 11% de los casos y se asocia con mayor frecuencia a heridas penetrantes. Otras bacterias que se aíslan a partir de abscesos cerebrales incluyen microorganismos aerobios (*Haemophilus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp. y otras enterobacterias) y bacterias anaerobias (spp. Gram positivas, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp. y *Actinomyces* spp.). En neonatos con meningitis, la formación de un absceso es una complicación en el 13% de los casos, siendo *Citrobacter koseri*, *Cronobacter sakazakii*, *Serratia marcescens* y *Proteus mirabilis* de especial consideración en este grupo de edad. Hasta en el 27% de los casos se cultiva más de un organismo. Los abscesos asociados a infecciones de mucosas (sinusitis o infecciones dentales) con frecuencia son polimicrobianos e incluyen organismos anaerobios. Las bacterias atípicas, incluidas *Nocardia*, *Mycobacterium* y *Listeria* spp., y los hongos (*Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*) son más frecuentes en niños con alteraciones de las defensas del huésped.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con frecuencia, las fases tempranas de una cerebritis y formación del absceso son asintomáticas o se asocian a síntomas inespecíficos, como febrícula, cefalea y letargo. A medida que progresa el proceso inflamatorio, pueden aparecer vómitos, cefalea intensa, crisis convulsivas, papiledema, signos neurológicos focales (hemiparesia) y coma. Un absceso cerebeloso se caracteriza por nistagmo, ataxia y dismetría ipsilaterales, vómitos y cefalea. Si el absceso entra en la cavidad ventricular, el paciente sufre un shock fulminante y se produce el fallecimiento en el 27-85% de los casos.

DIAGNÓSTICO

La clave para el diagnóstico de los abscesos cerebrales es la realización rápida de neuroimagen. La RM cerebral con contraste es la prueba diagnóstica de elección porque puede ayudar a distinguir abscesos de quistes y de tumores necróticos (fig. 622.1). Como alternativa, la TC craneal puede

aportar resultados de imagen más rápidos aunque no puede aportar el detalle tisular que ofrece la RM (fig. 622.2) Tanto la RM como el escáner mediante TC con contraste pueden demostrar una cavidad del absceso con realce en anillo. Los hallazgos en la TC de una cerebritis se caracterizan por una lesión parenquimatosa hipodensa, mientras que las imágenes mediante RM potenciadas en T2 a menudo ofrecen un aumento en la intensidad de señal. En niños con abscesos cerebrales pueden observarse otras alteraciones en las pruebas de laboratorio habituales. El recuento periférico de leucocitos está elevado en el 60% de los casos y los hemocultivos son positivos en el 28% de los casos. No se recomienda rutinariamente la punción lumbar en los casos de abscesos cerebrales, porque el procedimiento podría producir una herniación cerebral debida al aumento de la presión intracranal. Cuando se analiza el líquido cefalorraquídeo (LCR) es normal en el 16% de los casos, el 71% de los casos muestra pleocitosis en el LCR y el 58% tendrán elevado el nivel de proteínas. Los cultivos del LCR son positivos solo en el 24% de los casos; por consiguiente es esencial un cultivo obtenido del fluido del absceso para identificar los patógenos bacterianos. En algunos casos, el fluido del absceso puede ser estéril, y los análisis alternativos incluyen la

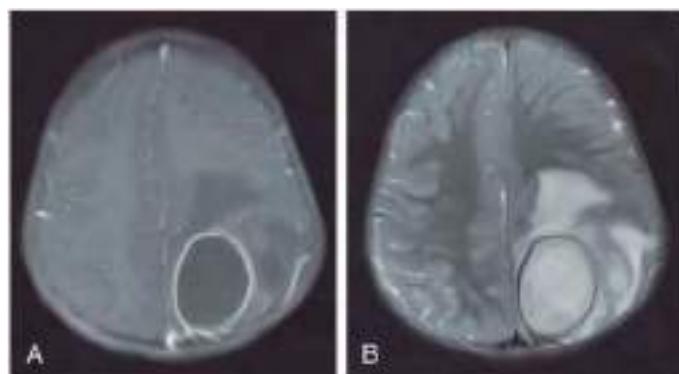


Fig. 622.1 RM cerebral de un niño de 2 años como un defecto del septo auricular y un absceso cerebral producido por un SARM. **A**, imagen axial poscontraste en T1 fl2D que muestra el realce de la cápsula del absceso. **B**, imagen axial en T2 FSE que muestra una lesión grande rellena de líquido con edema subyacente.

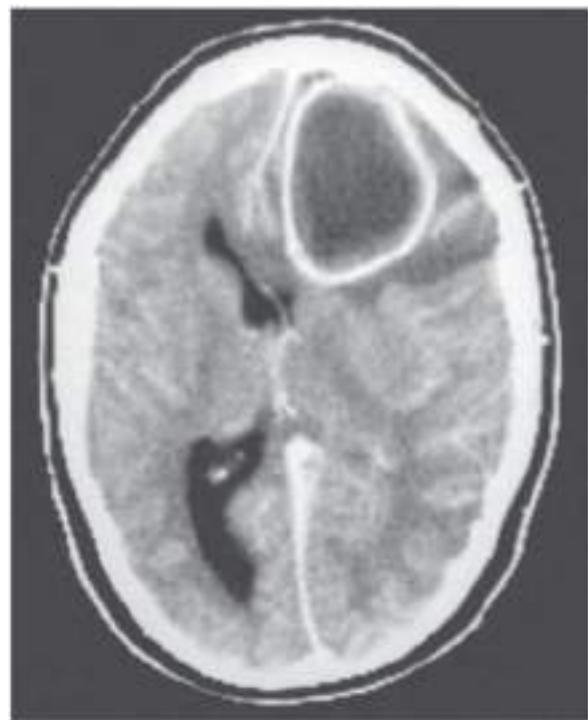


Fig. 622.2 Absceso cerebral mostrado en una TC con contraste. Obsérvese el gran absceso con anillo captante en el lóbulo frontal izquierdo, que causa un desplazamiento del cerebro a la derecha. El paciente no tenía signos neurológicos hasta justo antes de realizar la TC porque el absceso se localizó en el lóbulo frontal, que es un área cerebral «silente».

secuenciación de ARN ribosómico 16S que puede usarse para identificar los organismos. Un electroencefalograma (EEG) puede identificar el correspondiente enlentecimiento focal.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de un absceso cerebral consiste en el diagnóstico precoz y el inicio de un régimen antibiótico basado en los patógenos más probables. El tratamiento empírico consiste en una combinación de una cefalosporina de tercera generación y metronidazol, a menudo con vancomicina para cubrir *S. aureus* resistente a meticilina y cepas resistentes de *S. pneumoniae*. Si se sospechan organismos gramnegativos resistentes, como en los casos de derivaciones ventriculoperitoneales infectadas, pueden usarse ceftazidima o meropenem como el β-lactámico en el régimen inicial. *Listeria monocytogenes* puede producir abscesos en el periodo neonatal y, si se sospecha, se recomienda penicilina G o ampicilina con gentamicina. En pacientes inmunodeprimidos se utiliza un tratamiento antibiótico de amplio espectro y se debe tener en cuenta el uso de anfotericina B como terapia adicional por su actividad antifúngica.

Los procedimientos neuroquirúrgicos para un absceso cerebral se han potenciado en gran medida gracias a los sistemas estereotácticos con RM o TC, lo que permite optimizar los abordajes con una morbilidad mínima. Se recomienda la aspiración del absceso para cultivos y diagnósticos, y descompresión, salvo que esté contraindicada basándose en la localización o en la patología del paciente. Hay datos limitados sobre la inyección de anticuerpos en el interior de la cavidad del absceso y esta técnica no se recomienda rutinariamente. Los abscesos pequeños por debajo de 2,5 cm de diámetro o los abscesos múltiples pueden tratarse con antibióticos en ausencia de drenaje, con seguimiento mediante estudios de neuroimagen para comprobar una reducción del tamaño del absceso. La escisión quirúrgica de un absceso no suele ser necesaria, dado que este procedimiento se puede asociar a una mayor morbilidad en comparación con la aspiración de la cavidad. La administración de glucocorticoïdes puede reducir el edema, aunque se carece de evidencia en la mejoría de la evolución con los esteroides. El régimen antibiótico puede acotarse o ser más específico una vez que estén disponibles los resultados del cultivo del absceso, aunque la mayoría de los abscesos son polimicrobianos y no todos los organismos presentes pueden aislarse en el cultivo. *La duración del tratamiento antibiótico parenteral depende del microorganismo y de la respuesta al tratamiento, pero es característicamente de 6 semanas.*

PRONÓSTICO

La mortalidad antes de la década de 1980 era del 11-53%. La mortalidad más reciente asociada al uso más generalizado de la TC y la RM, de mejores técnicas microbiológicas y de un tratamiento antibiótico y quirúrgico precoz es del 5-10%. Los factores asociados con una mortalidad elevada cuando el paciente ingresa en el hospital son un retraso en la administración de antimicrobianos, una edad menor de 1 año, abscesos múltiples y coma. Las secuelas a largo plazo aparecen, al menos, en el 33% de los pacientes que sobreviven a la enfermedad y consisten en hemiparesia, crisis convulsivas, hidrocefalia, anomalías de los nervios craneales, así como alteraciones conductuales y del aprendizaje.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 623

Hipertensión intracranal idiopática/seudotumor cerebral

Alasdair P.J. Parker

La hipertensión intracranal idiopática (HII) o seudotumor cerebral se considera frecuentemente como una causa potencial de cefalea con papiledema en niños con hallazgos estándar normales en la RM cerebral. Es habitual un diagnóstico falsamente positivo y más adelante se señalan las estrategias para evitarlo. Se desconoce la fisiopatología en gran medida y no existen ensayos clínicos controlados aleatorizados acerca de las estrategias de tratamiento en niños.

La HII es poco frecuente, pero es fundamental un diagnóstico preciso debido al riesgo de afectación visual. Ha habido una evolución en la investigación de esta patología. Previamente, los niveles normales de presión intracranal (PIC) no estaban claros, lo que condujo a un sobrediagnóstico de HII. Actualmente, los estudios en niños con una monitorización de la PIC muestran un límite superior de la normalidad de 10 mmHg (13,5 cmH₂O) a las edades de entre 2 y 5 años, alcanzándose el nivel adulto de presión de líquido cefalorraquídeo (LCR) a la edad de 8 años. Actualmente, el percentil 90 de presión de LCR se ha definido de 28 cm (22 mmHg) en niños de 1 a 18 años, sin un efecto significativo por la edad. Otros parámetros normales incluyen recuento celular en el LCR, contenido de proteínas y tamaño ventricular, aunque el tamaño ventricular en la RM cerebral podría estar discretamente reducido. El papiledema está presente de forma casi constante y en los casos raros en los que está ausente, debe tomarse mucha precaución antes del diagnóstico, dado que hay una tasa elevada de diagnósticos erróneos ([fig. 623.1](#)).

ETIOLOGÍA

Por definición, la HII no tiene una causa identificable, a pesar de los hallazgos característicos. Una gran proporción de niños remitidos a pediatría por una HII posible/probable tras una anamnesis exhaustiva, una exploración e investigaciones cuidadosas tendrán una *HI secundaria* con una causa subyacente identificada. En la [tabla 623.1](#) se enumeran algunas de las numerosas causas que producen HI sin una lesión obstructiva en la RM, incluidas obstrucción venosa, trastornos metabólicos como galactosemia, hipoparatiroidismo, seudohipoparatiroidismo, hipofosfatemia, tratamiento prolongado con corticoides o retirada rápida de estos, posiblemente tratamiento con hormona de crecimiento, realimentación en un niño con malnutrición significativa, hipervitaminosis A, déficit grave de vitamina A, enfermedad de Addison, obesidad, menarquia, anticonceptivos orales y embarazo, infecciones como

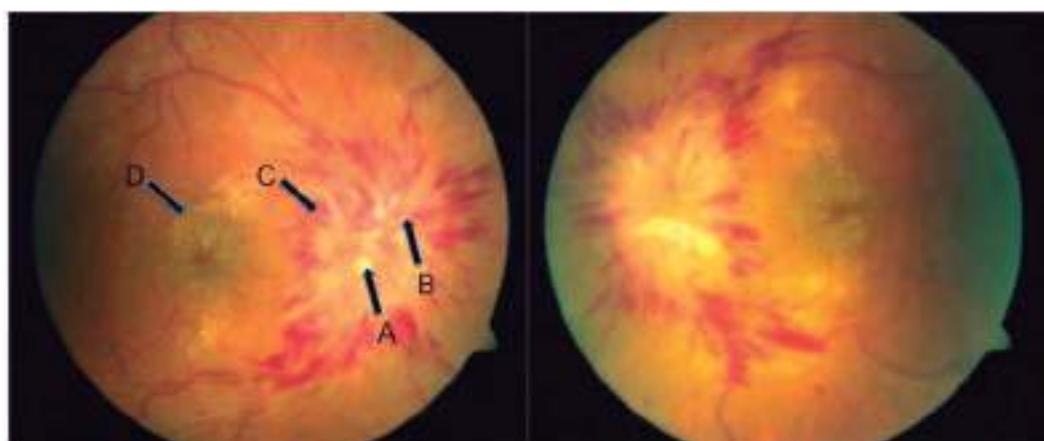


Fig. 623.1 Fotografías del nervio óptico de los ojos derecho e izquierdo, respectivamente, que muestran un edema de la cabeza de dicho nervio de grado 5 con características consistentes en borramiento total de la copa óptica (A), borramiento total de un segmento de un vaso sanguíneo principal (B), borramiento total del borde del disco (C) y estrella macular (D). (De Vickers AL, El-Dairi MA: Subacute vision loss in young, obese female, J Pediatr 163:1518-1519, 2013, Fig 1.)

Tabla 623.1 Hipertensión intracranal secundaria sin una lesión obstructiva en la RM	
TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS	ENFERMEDADES RENALES
Síndrome de Wiskott-Aldrich Anemia ferropénica Anemia aplásica Drepanocitosis Policitemia Trasplante de médula ósea y tratamientos asociados Estados protrombóticos Anemia de Fanconi	Síndrome nefrótico Insuficiencia renal crónica Posttransplante renal Diálisis peritoneal
INFECCIONES	TRASTORNOS NUTRICIONALES
Sinusitis aguda Otitis media (trombosis del seno lateral) Mastoiditis Amigdalitis Sarampión Roséola Varicela, infección recidivante por el virus varicela-zóster Enfermedad de Lyme VIH o complicaciones terapéuticas asociadas	Hipovitaminosis A Intoxicación por vitamina A Hiperálimentación en pacientes malnutridos Raquitismo dependiente de vitamina D
PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON FÁRMACOS	ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO
Tetraciclinas Sulfamidas Ácido nalidíxico Fluoroquinolonas Tratamiento con corticoides y su retirada Nitrofurantoína Citarabina Ciclosporina Fenitoína Mesalamina Isotretinoína Amiodarona Anticonceptivos orales/implantes	Síndrome de anticuerpo antifosfolípido Lupus eritematoso sistémico Enfermedad de Behcet
	ENDOCRINOPATÍAS
	Síndrome del ovario poliquístico Hipotiroidismo Hipoparatiroidismo/hiperparatiroidismo Hiperplasia suprarrenal congénita Enfermedad de Addison Hormona de crecimiento recombinante
	OTRAS PATOLOGÍAS
	Trombosis de los senos durales Obesidad (en pacientes púberes) Síndrome de la vena cava superior Apnea del sueño Síndrome de Guillain-Barré Enfermedad de Crohn Colitis ulcerosa Síndrome de Turner Galactosemia Reparación de comunicación interauricular Síndrome de Moebius Sarcoidosis

roséola del lactante, sinusitis, otitis media crónica y mastoiditis, y síndrome de Guillain-Barré, fármacos como ácido nalidíxico, doxiciclina, minociclina, tetraciclina, nitrofurantoína, isotretinoína usada para el tratamiento del acné, sobre todo asociada a tetraciclina y valproato sódico; trastornos hematológicos como policitemia, varios tipos de anemia, síndrome de Wiskott-Aldrich y, muy importante, obstrucción del drenaje intracranal por una trombosis venosa cerebral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HII es poco frecuente por debajo de los 10 años, con un predominio en el sexo femenino y, por razones que no se conocen bien, es mucho más probable que los pacientes sean obesos. El síntoma más frecuente es una cefalea frontal crónica (de semanas a meses) progresiva que puede empeorar con los cambios posturales o la maniobra de Valsalva. Aunque se producen vómitos, no suelen ser tan persistentes e intensos como los asociados a un tumor de la fosa posterior. También puede haber **oscurecimientos visuales transitorios (OVT)** de segundos de duración y diplopía (secundaria a una disfunción del nervio motor ocular externo), así como acúfenos pulsátiles. El OVT es un episodio de visión borrosa transitoria o de pérdida de visión asociado con frecuencia con cambios posturales o maniobras de Valsalva. Los niños permanecen en estado de alerta y carecen de síntomas constitucionales. El **papiledema** con un aumento de la mancha ciega es el signo más constante. Con frecuencia se diagnostica erróneamente. Las drusas del nervio óptico y/o neuritis óptica pueden confundirse con papiledema; de ahí que se recomienda encarecidamente una tomografía de coherencia óptica (fig. 623.2) y ultrasonografía en modo B en todos los casos. Pueden detectarse defectos campimétricos nasales inferiores o periféricos. La presencia

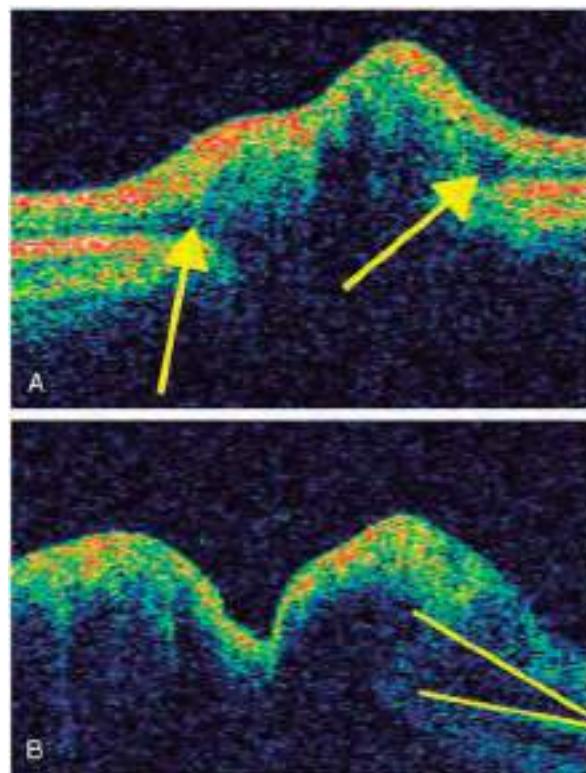


Fig. 623.2 A, Tomografía de coherencia óptica (OCO) de una sección transversal de un disco óptico con drusas que muestra el tejido típicamente irregular subyacente a la superficie elevada del disco, sin extensión a la capa subretiniana hiporrelectiva (flechas) más allá de la cabeza del nervio óptico. B, Tomografía de coherencia óptica (OCO) de una sección transversal de un disco óptico papiledematoso que muestra un disco elevado suavemente con fluido hiporrelectivo subyacente que se extiende más allá del disco al interior del espacio subretiniano en un patrón en V difuminada (ilustrado por líneas amarillas). (Por cortesía de Louise Allen, MD, FRCOphth, Cambridge, Reino Unido.)

de otros signos neurológicos focales debería motivar la realización de un estudio para detectar un proceso diferente a la HII.

A todos los niños se les debería realizar una RM craneal, la cual puede mostrar papiledema o engrosamiento de las vainas del nervio óptico/fosa hipofisaria y nada más. La angio-RM venosa es esencial, tanto para excluir una trombosis venosa como para identificar el estrechamiento de los senos laterales, que se observa con frecuencia en la hipertensión intracranal. Todos los niños requerirán la medida de su presión del LCR. Las presiones de apertura estándar en cmH₂O, utilizando un manómetro pueden estar falsamente elevadas. Puede obtenerse un registro más preciso utilizando un transductor electrónico (un equipamiento similar se conecta de forma rutinaria a una vía arterial), el cual suministrará un registro asistido por ordenador con un análisis de la onda, tanto en la apertura como en el estado estacionario durante 20 minutos (mientras está relajado, contento, en una posición de decúbito lateral y no estando sujeto con fuerza o en una posición de flexión excesiva). Se requiere la cooperación del niño, y es de ayuda la presencia de un especialista en juegos o el uso de óxido nítrico durante la inserción de la aguja; así se evita el dolor, el llanto, maniobra de Valsalva o una respiración alterada. Cuando se mide la presión de apertura lumbar con anestesia general, es importante registrar una presión parcial de dióxido de carbono inspiratoria final normal (pCO₂-EF). Dado que es más frecuente una HI secundaria, deberían obtenerse perfiles de las funciones renal, hepática, tiroidea, hematológica, inflamatoria y autoinmune en muestras de sangre venosa. Es probable que estas pruebas ayuden a reducir la tasa de falsos positivos. Los estudios de infusión en LCR también pueden ser útiles, particularmente en casos límite. En la tabla 623.2 se presenta un resumen de los criterios diagnósticos.

TRATAMIENTO

No se han realizado ensayos clínicos aleatorizados para guiar el tratamiento de la HII. La atrofia óptica y la alteración visual son las complicaciones más significativas. Cualquier causa de HI secundaria debe ser tratada (p. ej., re-

Tabla 623.2 Criterios diagnósticos de la hipertensión intracranal idiopática (HII)

DIAGNÓSTICO DE HII	DIAGNÓSTICO DE HII SIN PAPILEDEMA
<p>Diagnóstico definitivo de HII si el paciente reúne A-E</p> <p>A. Papiledema</p> <p>B. Exploración neurológica normal, excepto alteraciones del sexto nervio craneal</p> <p>C. Neuroimagen: parénquima cerebral normal sin evidencia de hidrocefalia, masa o lesión estructural, y sin captación meníngea anómala en la RM con y sin gadolinio para pacientes típicos (mujer y obesa), y RM con y sin gadolinio, y angiografía magnética venosa para otros; si no está disponible o está contraindicada la RM, puede usarse la TC con contraste</p> <p>D. Composición normal del LCR</p> <p>E. Presión de apertura elevada en la punción lumbar (≥ 250 mm LCR en adultos; ≥ 280 en niños o en adultos obesos) en una punción lumbar realizada apropiadamente</p>	<p>En ausencia de papiledema, puede establecerse un diagnóstico de HII si se satisfacen B-E y, además, el paciente tiene una parálisis unilateral o bilateral del nervio motor ocular externo</p> <p>En ausencia de papiledema o de parálisis del sexto nervio craneal, puede ser sugestivo un diagnóstico de HII aunque no puede realizarse si se satisfacen B-E y, además, están presentes tres de los siguientes en la neuroimagen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Silla vacía 2. Aplanamiento de la parte posterior del globo ocular 3. Distensión del espacio subaracnoideo perióptico con o sin un nervio óptico tortuoso 4. Estenosis del seno venoso transverso

Se considera probable el diagnóstico de HII si se reúnen A-D, pero la presión del LCR está por debajo de 250 mm.

De Mullan SP, Ali F, Hassan-Smith G, et al: Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: pathophysiology and management, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87(9):982-992, 2016, Table 1.

tirada de un fármaco). Los niños obesos con HII necesitan un régimen de adelgazamiento. La acetazolamida (10-30 mg/kg/24 h) probablemente es un régimen eficaz y, más recientemente, algunos autores han recomendado el uso de topiramato o furosemida. No se administran corticoides de forma rutinaria aunque pueden usarse en un paciente con hipertensión intracranal grave con riesgo de pérdida de la función visual y a la espera de una intervención quirúrgica; raramente es necesaria una derivación ventrículo-peritoneal o lumbo-peritoneal.

También puede ensayarse una fenestración en la vaina del nervio óptico en situaciones de HII refractaria, aunque su valor está discutido. Cualquier niño en el que se demuestre que su presión intracranal sea refractaria al tratamiento merece la repetición de una investigación completa. Se requiere una monitorización seriada de la función visual (esto es, agudeza visual, visión cromática y campos visuales) en los niños lo suficientemente mayores como para participar. La exploración seriada del nervio óptico también es esencial. La tomografía de coherencia óptica es útil para el seguimiento seriado de los cambios del papiledema. Los potenciales evocados visuales seriados son útiles cuando la agudeza visual no se puede determinar de forma fiable. La punción lumbar inicial diagnóstica puede ser terapéutica. La aguja espinal produce una pequeña dehiscencia en la duramadre que permite que el LCR salga del espacio subaracnoideo, por lo que se reduce la presión intracranal. En ocasiones, una serie de punciones lumbares adicionales que eliminan una cantidad de LCR suficiente como para reducir la presión de apertura al 50% conduce a la resolución del proceso.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Al final de la edad gestacional, la médula espinal acaba, por término medio, en el espacio del disco lumbar L1-L2, aunque hay una distribución normal en forma de campana desde el nivel torácico T12 hasta L3. El anclaje de la médula espinal no puede determinarse solamente por la posición del cono medular, aunque una posición por debajo de L3 es motivo de preocupación de un anclaje, especialmente cuando se asocia a una anomalía que conecta la médula con los huesos o partes blandas alrededor de la columna. Del mismo modo, la médula espinal puede estar anclada incluso aunque termine en una posición normal si existe una lesión que la ancle. Esto puede ocurrir por diversas causas.

En su forma más simple, el síndrome de médula anclada es el resultado de un *filum terminal* engrosado, que normalmente se extiende como una estructura delgada, muy móvil, desde la punta del cono hasta la región sacrococcígea, donde se une. Cuando esta estructura se engrosa y/o se acorta, la médula puede quedar anclada. Este estiramiento entre dos puntos puede ocasionar síntomas en el futuro. A menudo se ve infiltración grasa en el engrosamiento del *filum* (fig. 624.1).

Otras patologías que están bien establecidas como causas de un anclaje sintomático son diversas formas de disrafismo oculto, como un lipomielomeningocele, un mielocistocеле o una diastematomyelia. Estas situaciones pueden acompañarse de signos cutáneos, como los lipomas de la línea media, asimetría del pliegue glúteo (fig. 624.2), hoyuelos y zonas delimitadas de parches de vello o hipertricosis (fig. 624.3). Probablemente, la forma conocida más habitual de médula anclada sintomática se produce en pacientes a los que previamente se les ha cerrado un mielomeningocele abierto y posteriormente comienzan con síntomas de dolor o deterioro neurológico. El síndrome de médula anclada también puede ser yatrógeno y estar asociado con adherencias de la médula espinal en los pacientes a los que se les han realizado procedimientos quirúrgicos que alteran la superficie pial de la médula espinal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Suele ser posible identificar al nacer a los pacientes con riesgo para desarrollar un síndrome de médula anclada por la presencia de un mielomeningocele abierto o por signos cutáneos sugestivos de disrafismo (v. cap. 609). Es importante examinar la región lumbosacra del recién nacido para descartar lesiones cutáneas de la línea media (un lipoma, un seno dérmico, redundancias cutáneas que simulan una cola o una zona de hipertricosis) que pueden indicar una forma subyacente de disrafismo oculto. Los senos dérmicos casi siempre están situados por encima del pliegue glúteo y los hoyuelos en la hendidura glútea se sitúan directamente sobre el coxis y en general son tructos fibrosos benignos denominados marcas coccígeas que no se asocian con un anclaje espinal. No obstante, pueden estar ausentes las alteraciones cutáneas en pacientes con una médula espinal anclada y estos pacientes debutan más tarde a lo largo de la vida con manifestaciones clínicas.

Los pacientes que desarrollan síntomas más tarde a lo largo de la vida generalmente se presentan con una de las cuatro manifestaciones clínicas incluidos síntomas neurológicos, ortopédicos, vesicales/intestinales y/o dolor. Una presentación ortopédica es la asimetría de un pie, con un arco plantar más pequeño y elevado con dedos de los pies en garra. (fig. 624.4), a veces denominado síndrome neuroortopédico. De forma característica, el reflejo aquileo está abolido en el lado afectado y la pantorrilla está atrofiada. La escoliosis también puede ser un signo de presentación. Otra presentación clínica es una urgencia urinaria en aumento, que puede progresar a una

Capítulo 624 Trastornos de la médula espinal

Mark R. Proctor

624.1 Médula anclada

Mark R. Proctor

En condiciones normales, cuando la columna vertebral se flexiona y se extiende, la médula espinal está libre para moverse hacia arriba y hacia abajo dentro del canal espinal. Si la médula espinal está fija en cualquier punto, su movimiento está restringido y la médula espinal y las raíces nerviosas pueden estirarse. Esta fijación de la médula espinal, independientemente de la causa subyacente, se denomina médula anclada. Cuando se presenta dolor, deterioro neurológico, disfunción esfinteriana vesical y anal como respuesta a la fijación, esto se denomina **síndrome de médula anclada**.



Fig. 624.1 RM sagital en T1 que muestra un engrosamiento e infiltración grasa del *filum terminal* en un paciente con una médula anclada sintomática.



Fig. 624.2 Niño con un lipomielomeningocele observándose una masa extraespinal y una asimetría del pliegue glúteo indicativos de un posible disrafismo oculto. (Utilizada con autorización del Instituto Neurológico Barrow.)



Fig. 624.3 Mechón de pelo o hipertricosis asociado generalmente con diastematomielia. (Utilizada con autorización del Instituto Neurológico Barrow.)



Fig. 624.4 Ejemplo de cambios neuropáticos del pie derecho como resultado de un anclaje de la médula espinal, con un arco plantar más pequeño elevado y ausencia de reflejo aquileo en la exploración. (Utilizada con autorización del Instituto Neurológico Barrow.)

incontinencia. También el estreñimiento que progresiva a una incontinencia puede afectar al sistema gastrointestinal. Por último, puede producirse un dolor intenso generalizado de la espalda, a menudo irradiado a las extremidades inferiores, sobre todo en los adolescentes mayores y los adultos.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Cuando los pacientes presentan síntomas relacionados con el síndrome de médula anclada, debe realizarse un examen neurológico motor y sensitivo completo. Hay que hacer una evaluación de la función de la vejiga mediante ecografía vesical y estudios urodinámicos para valorar la inervación vesical. La imagen por resonancia magnética (RM) es el estudio diagnóstico de elección para valorar la anatomía de la lesión que produce el anclaje y para proporcionar información sobre los riesgos de una intervención quirúrgica.

TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome de médula anclada siempre es quirúrgico. Dado que la presencia de un anclaje asintomático es muy probable que al menos se sospeche en el recién nacido, algunos neurocirujanos defienden la postura de realizar un tratamiento quirúrgico profiláctico para evitar un deterioro posterior. Esta opción es controvertida y va a depender, en cierta medida, de una evaluación cuidadosa de los riesgos comparados con los beneficios. Si se opta por la intervención quirúrgica, el objetivo del tratamiento será la disección microquirúrgica con el fin de liberar la médula espinal de la unión con la duramadre y las partes blandas que la recubren.

EVOLUCIÓN

El resultado de la cirugía depende de la complejidad de la lesión subyacente y de la patología de presentación en el niño porque generalmente los déficits

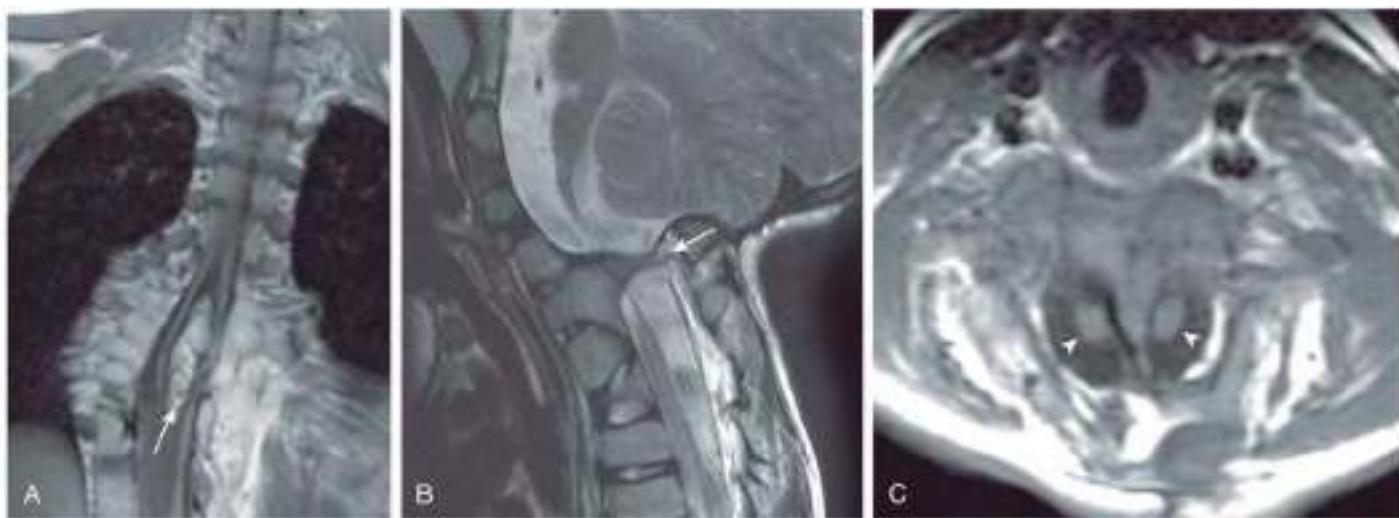


Fig. 624.5 Diastematomyelia de tipo 1. **A**, RM coronal potenciada en T1 en una paciente con DSM de tipo 1 que muestra un espolón largo calcificado (flecha) que divide la médula espinal torácica. Están presentes numerosas anomalías de la segmentación vertebral con fusiones costales posteriores. **B**, RM sagital potenciada en T2 y **C**, axial potenciada en T1 de un paciente distinto que muestra una DSM de tipo 1 cervical con un espolón osificado (flecha en **B**) y dos hemimédulas (puntas de flecha en **C**). (De Moore KR: *Congenital abnormalities of the spine*. En Coley BD (ed): *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, 13e, Philadelphia, 2019, Elsevier, Fig 43-12.)

existentes no son reversibles. La liberación o desanclaje de un *filum terminal* engrosado en los pacientes con diastematomyelia generalmente tiene una buena evolución y la posibilidad de recurrencia de los síntomas es muy baja. Los pacientes con médula anclada sintomática a los que se les realiza la reparación quirúrgica de un mielomeningocele o de un lipomielomeningocele tienen un riesgo significativo de recurrencia de un anclaje medular sintomático.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

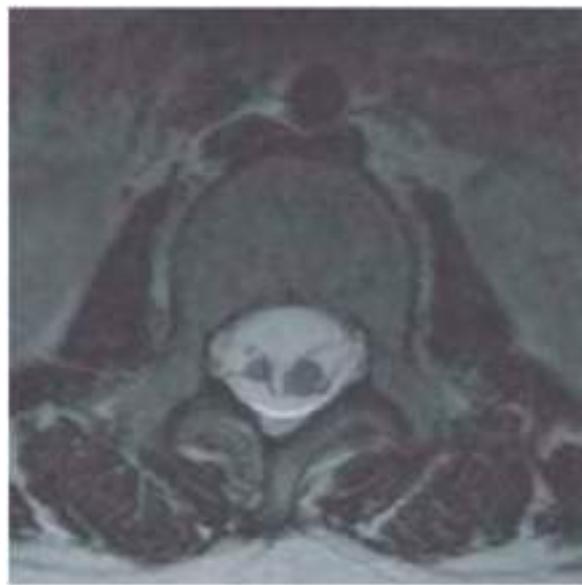


Fig. 624.6 Diastematomyelia de tipo 2. RM axial potenciada en T2 en una paciente con DSM de tipo 2 que muestra una médula espinal dividida en dos hemimédulas dentro de un único saco dural. No se identificó septo óseo ni fibroso alguno. (De Moore KR: *Congenital abnormalities of the spine*. En Coley BD (ed): *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, 13e, Philadelphia, 2019, Elsevier, 2019, Fig 43-13.)

624.2 Diastematomyelia: malformación por división de la médula espinal

Mark R. Proctor

La diastematomyelia es una forma relativamente rara de disrafismo oculto en el que se divide la médula espinal en dos mitades y puede presentarse como una médula espinal anclada. En la diastematomyelia de **tipo 1** hay dos médulas espinales, cada una en su propio saco dural y separadas por una espícula de hueso y cartílago (fig. 624.5). En la diastematomyelia de **tipo 2**, las dos médulas espinales están encerradas en un saco dural con un septo fibroso entre los dos segmentos espinales (fig. 624.6). En ambos casos, la anatomía de la mitad externa de la médula espinal es esencialmente normal, pero la mitad medial está muy poco desarrollada. Las raíces nerviosas no desarrolladas y los ligamentos dentados terminan medialmente en un tubo dural medial en los casos de tipo 1 y en el septo membranoso en los casos de tipo 2. Ambos tipos tienen un defecto óseo asociado en el segmento de la columna vertebral correspondiente, que en los casos de tipo 2 puede ser bastante sutil.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tanto los pacientes con la malformación de tipo 1 como los que tienen la de tipo 2 mostrarán signos similares a los de otras lesiones por anclaje medular. Esto puede incluir signos sutiles de afectación neurológica, como la atrofia unilateral de la pantorrilla y un arco plantar elevado de uno o de ambos pies durante los primeros años de vida, pero es más probable que neurológicamente sean normales. Estos pacientes tienen una médula anclada por las adherencias de esta, por lo que pueden desarrollar pérdida progresiva de la función intestinal y vesical, así como déficits sensitivos y motores en las extremidades inferiores. El dolor de espalda es un síntoma común en adolescentes y adultos con estas malformaciones, pero no es habitual en niños pequeños.

Las manifestaciones cutáneas de disrafismo están presentes en el 90% de los pacientes con malformaciones por división de la médula. La manifes-

tación cutánea más frecuente es la presencia de grandes mechones de pelo largo en la línea media, fenómeno conocido como hipertricosis, que están presentes en alrededor del 60% de los casos.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

El estudio de elección es la RM, que muestra las dos médulas espinales. La asociación frecuente con anomalías óseas en esta patología puede requerir una evaluación con una tomografía computarizada (TC).

TRATAMIENTO

El tratamiento de división medular malformativa es quirúrgico. Esta anomalía es una forma de síndrome de médula anclada y su tratamiento consiste en liberar la médula espinal para que se mueva libremente con el movimiento de la columna vertebral. En el tipo 1, las dos mitades de la médula se encuen-

tran en diferentes sacos durales, adheridas medialmente a la duramadre y al tabique óseo. En estos casos es necesario abrir la duramadre, eliminar el tabique óseo, liberar las adherencias mediales de la duramadre y crear un saco dural único. Para las lesiones de tipo 2 se debe liberar el septo membranoso. Se deben explorar las adherencias anteriores con la duramadre anterior y eliminarlas. Las recurrencias poscirugía de esta malformación son raras, por lo que no hay razón para intervenir sobre la capa pial de la médula espinal.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

624.3 Siringomielia

Mark R. Proctor

La siringomielia es una distensión quística de la médula espinal causada por la obstrucción al flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR) desde el interior de la médula espinal hasta su punto de absorción. Hay tres formas reconocidas de siringomielia en función de la causa subyacente. La siringomielia comunicante implica que el LCR del interior de los ventrículos se comunica con el líquido del interior de la médula espinal; se supone que este es el mecanismo por el que el LCR distiende la médula espinal. La siringomielia no comunicante implica que el LCR ventricular no se comunica con el líquido del interior de la médula espinal. Se presenta principalmente en el contexto de los tumores intramedulares y las lesiones obstructivas. En la última forma de siringomielia, la siringomielia posttraumática, la lesión de la médula espinal es el resultado del daño y subsiguiente reblandecimiento de la médula espinal. Este ablandamiento, combinado con la cicatrización del tejido que rodea la médula espinal, da como resultado la distensión progresiva del quiste. La siringomielia se ha asociado, en gran medida, a la malformación de Chiari y también puede observarse tras una infección o un traumatismo, aunque muchos casos que se ven en la neuroimagen son variantes anatómicas normales no asociados a síndromes o a ningún síntoma. También se asocia a enfermedades del tejido conjuntivo (síndrome de Ehlers-Danlos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos de siringomielia se desarrollan insidiosamente durante años o décadas. La presentación clásica es un **síndrome medular central**. La siringomielia afecta a la médula espinal comenzando desde la región central, donde se localizan las fibras cervicales y torácicas, por lo que afecta con menos frecuencia a las fibras lumbares y sacras, las cuales se localizan más externamente en la médula espinal. Por consiguiente, en la siringomielia el paciente desarrolla parestesias que se inicien en el hombro y posteriormente siguen una distribución en forma de capa y después se acompañan de atrofia y debilidad en las extremidades superiores. En casos evolucionados, son características las úlceras tróficas de las manos.

Otras formas de presentación pueden ser una escoliosis, que en ocasiones es rápidamente progresiva y a menudo se acompaña de ausencia de los reflejos cutáneos abdominales superficiales. También se puede manifestar por urgencia miccional y disfunción vesical, así como por espasticidad en extremidades inferiores.

En los pacientes con siringomielia secundaria a una lesión previa significativa de la médula espinal, la forma de presentación suele ser un dolor intenso en el área de la distensión de la médula por encima del nivel de la lesión medular. También hay un nivel por encima de la lesión de disfunción motora y sensitiva.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

El estudio radiológico de elección es la RM (figs. 624.7 y 624.8). El estudio debe incluir toda la columna vertebral y deben forma parte del estudio secuencias tras la administración de gadolinio si se sospecha un tumor. Se debe prestar especial atención a la unión craneovertebral debido a la frecuente asociación de la siringomielia con malformaciones de Chiari. La obstrucción al flujo del LCR desde el cuarto ventrículo puede causar siringomielia; así pues, se debe realizar también un estudio de imagen cerebral a la mayoría de los pacientes si se observa una malformación de Chiari en la imagen cervical.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la siringomielia debe adaptarse a la causa subyacente y raramente se dirige directamente a la siringomielia. Si esa causa puede ser



Fig. 624.7 RM sagital del paciente con una malformación de Chiari de tipo I y una siringomielia holocordal. (Utilizada con autorización del Instituto Neurológico Barrow.)

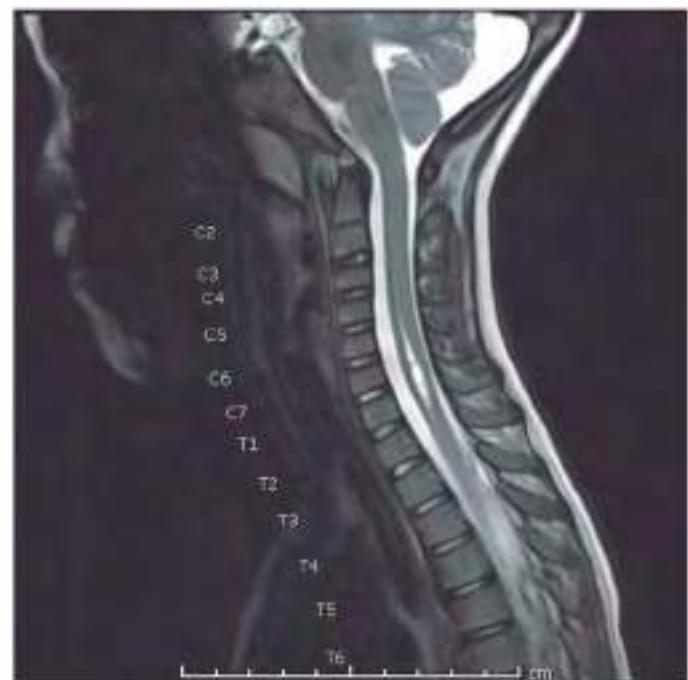


Fig. 624.8 Escáner por RM de la médula espinal cervical y torácica que muestra una dilatación del canal central (C5-T1) en ausencia de una malformación de Chiari u otra patología.

tratada o eliminada, la siringomielia debe mejorar. La cirugía directa sobre la cavidad siringomiélica se asocia a mucho mayor riesgo quirúrgico.

La siringomielia comunicante se observa con más frecuencia en el contexto de anomalías en la unión craneovertebral, a menudo asociada con una malformación de Chiari (v. fig. 624.7). En estos casos, la descompresión de la unión craneovertebral suele conseguir la resolución de la siringomielia. En la malformación de Chiari de tipo II asociada a espina bifida, la siringomielia suele ser producida por un fallo insidioso de la derivación utilizada para tratar la hidrocefalia. Esta distensión de la médula espinal da lugar a un rápido desarrollo de escoliosis y, ocasionalmente, a espasticidad en las extremidades inferiores. La reparación de la derivación a menudo es un tratamiento efectivo y solo raramente es necesaria una descompresión quirúrgica en la unión craneovertebral. Otras patologías que pueden producir una obstrucción en la unión craneocervical incluyen patologías inflamatorias como meningitis crónicas, como las observadas en la tuberculosis o en la carcinomatosis meníngea.

La siringomielia no comunicante se produce por el bloqueo del flujo del líquido extracelular de la médula espinal o del LCR dentro del canal central y puede deberse a un tumor intramedular en la médula espinal o a una compresión medular externa grave. En estos casos, el tratamiento consiste en la resección del tumor o en la descompresión de los elementos constrictores.

Las cavidades siringomiélicas traumáticas son el resultado de una hematomielia en la sustancia de la médula espinal junto a cicatrización aracnoidea intensa alrededor del perímetro de la médula. Cuando es progresiva, esta forma de siringomielia se trata mediante exploración y lisis de las adherencias que fijan la médula espinal sobre la dura suprayacente. La lisis microscópica de la cicatriz que rodea a la médula espinal en el punto de la lesión permite que se colapse la médula y previene una distorsión de esta por la columna hidrostática de las pulsaciones del líquido espinal.

En casos poco frecuentes deben emplearse procedimientos de drenaje directo y pueden producir una mejoría sintomática y radiológica. La derivación siringo-subaracnoidea o pleural con un pequeño tubo de derivación de silicona es la opción de tratamiento. A menudo, estos procedimientos tienen un éxito de corta duración porque los tubos tienden a obstruirse, por lo que deberían reservarse para casos con síntomas obstructivos.

En la época actual, en que a muchos niños se les realizan estudios de imagen mediante RM medular, algunos niños que no presentan signos neurológicos evidenciables en las pruebas clínicas se remiten al neurocirujano pediátrico con el diagnóstico de siringomielia. En muchos de estos niños se ha realizado una exploración radiológica debido a dolor de espalda, como parte del cribado de la escoliosis y se ha observado la presencia en la RM de un **conducto central persistente**, por lo que se ha establecido el diagnóstico de siringomielia. Estas cavidades quísticas tienen un diámetro de 1-3 mm y pueden extenderse a lo largo de varios segmentos (v. fig. 624.8). No existe una distorsión de la médula espinal en la región ni alteraciones de la señal de la médula espinal circundante. Estas cavidades quísticas se han clasificado como «idiopáticas». El seguimiento de un número significativo de estos niños ha demostrado que estas dilataciones son benignas y probablemente representen una variante normal. No parece que sea preciso llevar a cabo un seguimiento rutinario con pruebas de imagen si no aparecen síntomas nuevos. No requieren tratamiento ni limitaciones de su actividad.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

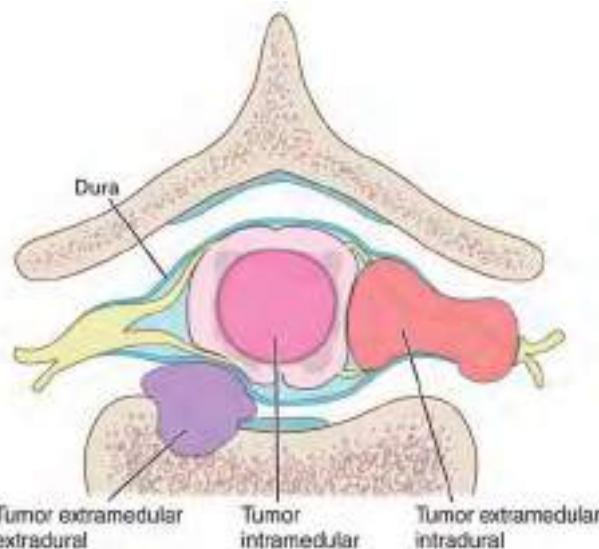


Fig. 624.9 Diagrama de la relación de diversos tumores de la columna vertebral, las raíces nerviosas y la médula espinal. (Utilizada con autorización del Instituto Neurológico Barrow.)



Fig. 624.10 Escáner por RM potenciado en T1 de un tumor en la médula espinal (flecha). La expansión fusiforme de la médula cervical aumenta después de la inyección intravenosa de gadolinio.

624.4 Tumores de la médula espinal

Mark R. Proctor

Los tumores de la columna vertebral y la médula espinal son raros en los niños. Los distintos tipos de tumor tienen diferente relación con la médula espinal, las meninges y los elementos óseos de la columna vertebral (fig. 624.9). Los tumores intramedulares se originan en el propio tejido de la médula espinal (fig. 624.10). Representan entre el 5 y el 15% de los tumores primarios del sistema nervioso central. Este porcentaje bien puede reflejar el volumen relativo de la médula espinal comparado con el cerebro. Los tumores malignos de estirpe astrocítica representan alrededor del 10% de los tumores espinales intramedulares, aunque la mayoría son tumores de origen glial o ependimario de grado I o II de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los astrocitomas de bajo grado y los gangliogliomas, junto con los ependimomas, que son menos comunes en adultos, son tumores más habituales en los niños.

Salvo en el contexto de una neurofibromatosis (NF-1 y NF-2; v. cap. 614.1), los tumores intradurales extramedulares son extremadamente raros en niños. La mayoría son tumores de la vaina del nervio, o sea, schwannomas o, en el caso de NF-2, neurofibromas. Los meningiomas intraespinales en los niños se encuentran solo en los pacientes con NF-2 o en aquellos con irradiación previa por alguna razón. El compartimento intradural extramedular es también una localización de los tumores metastásicos de procesos primarios como la leucemia o los tumores neuroectodérmicos primitivos. El ependimoma mixopapilar, un subtipo benigno que se encuentra en el *filum terminal*, es otro tumor extramedular que se observa en niños.

Los tumores espinales extradurales derivan generalmente en los huesos de la columna vertebral. Los tumores primarios en esta localidad incluyen el quiste óseo aneurismático, la histiocitosis de células de Langerhans (antes

conocida como granuloma eosinófilo), el osteoma osteoide y los tumores de células gigantes. En los lactantes, el espacio epidural es, a menudo, el sitio de los neuroblastomas o los ganglioneuroblastomas, que tienden a extenderse desde una localización paraespinal hacia el interior del espacio epidural a través del agujero intervertebral. En pacientes de mayor edad, el mieloma múltiple y las metástasis de tumores malignos comunes, como cordomas y sarcomas, pueden asentar en las vértebras.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con la excepción de los tumores malignos gliales infrecuentes de la médula espinal, que tienden a manifestarse bruscamente, los tumores espinales intramedulares se presentan de una forma muy insidiosa. El síntoma de presentación habitual es el dolor de espalda a la altura de la localización del tumor. Es probable que este dolor despierte al niño durante la noche y que mejore a medida que avanza el día. Antes de que la RM se convirtiera en una exploración de rutina, el tiempo que transcurría desde la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico del tumor podía ser muy prolongado, extendiéndose varios años. Cuando se realiza una exploración neurológica detallada, se suele observar debilidad, trastornos de la marcha y trastornos sensitivos, sutiles aunque detectables. Otros motivos de consulta relacionados con los tumores espinales intramedulares pueden ser la escoliosis, asimetría de extremidades y alteración vesical o intestinal.

Los tumores de la vaina del nervio se originan fundamentalmente en la raíz sensitiva del nervio espinal que sale de la columna vertebral. Son tumores de crecimiento muy lento y se manifiestan con síntomas y signos relacionados con la raíz del nervio involucrado. El síntoma más común de presentación es el dolor, con una distribución en forma de banda alrededor del pecho o en una extremidad. El crecimiento del tumor con el tiempo conduce a la compresión de la médula espinal y a la participación de las raíces nerviosas adyacentes, aunque el síntoma de presentación más probable es el dolor.

Los tumores extramedulares extradurales tienen una tendencia a presentarse de forma más aguda debido al crecimiento rápido dentro de un espacio cerrado. Estos niños debutan con una paresia aguda y retención urinaria. También pueden presentarse de forma abrupta con dolor intenso y déficit neurológico en el momento de la fractura patológica del cuerpo vertebral. Los tumores benignos, como los tumores de células gigantes y los quistes óseos aneurismáticos, se manifiestan de forma más insidiosa porque el tumor crece lentamente y comienza a comprimir estructuras nerviosas. Los osteomas osteoides se presentan con dolor grave que se alivia con fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La RM de la médula espinal sin y con gadolinio es el método diagnóstico de elección y es esencial en el diagnóstico de los tumores de la médula espinal, especialmente de los tumores intramedulares. La mayoría de los tumores astrocíticos y de los ependimomas de la médula espinal muestran realce difuso y ensanchamiento localizado de la médula espinal. Estos tumores pueden extenderse en toda la longitud de la médula espinal (astrocitoma holocordal), aunque la mayor parte del cambio puede ser debido a una cavidad asociada. Los tumores de la vaina del nervio de forma característica se realizan con el contraste y son focales. Pueden salir a través del foramen neural y distender el canal, lo que puede observarse en la RM. También pueden visualizarse en las radiografías simples de la zona afectada de la columna vertebral, debido a su efecto crónico sobre los huesos.

Las radiografías simples de la columna son útiles para definir la relación entre los tumores extradurales y la columna vertebral, y para documentar la evidencia de inestabilidad en el caso de fracturas patológicas por compresión. Cuando se produce una fractura patológica, la TC es esencial para determinar el efecto del tumor en el hueso. Puesto que muchos de estos tumores se presentan en forma de lesiones metastásicas, es esencial un estudio de extensión de la enfermedad. En el caso de la histiocitosis de células de Langerhans se debe realizar un estudio óseo completo en busca de otras lesiones. La gammagrafía ósea también es útil para determinar la extensión de la enfermedad.

TRATAMIENTO

El tratamiento primario de los tumores intramedulares y extramedulares intradurales es la extirpación quirúrgica. Tanto en los astrocytomas de bajo grado como en los ependimomas, el tratamiento de elección es la resección microquirúrgica intentando su eliminación total. Este objetivo debe buscarse en la mayoría de los pacientes con ependimomas y en muchos pacientes con astrocytomas de bajo grado y con gangliogliomas. A menudo es innecesario un tratamiento complementario de estos tumores en los pacientes a los que se les ha realizado una resección quirúrgica adecuada.

Asimismo, los schwannomas también deben ser resecados. No obstante, en ocasiones, la raíz del nervio debe ser resecada. Si se reseca la raíz en un intento de extirpar el tumor, es posible que no haya ninguna consecuencia en la médula espinal torácica, pero es fundamental respetar la raíz motora en la región cervical y lumbosacra para preservar el movimiento. Los tumores astrocíticos malignos no se pueden resecar sin una morbilidad importante y, en cualquier caso, estos tumores tienen un pronóstico extremadamente malo. En los astrocytomas de la médula espinal de grados III y IV se efectúa una descompresión y una biopsia, seguidas de radioterapia y posiblemente de quimioterapia.

El diagnóstico y el tratamiento de los tumores extramedulares espinales deben ser individualizados. Los pacientes con un compromiso pueden tener riesgo de inestabilidad y, por consiguiente, el tratamiento implicará tanto la resección del tumor como la estabilización de la columna. En los tumores extramedulares con componentes de tejidos blandos, como los neuroblastomas, el tratamiento se determina en función de la naturaleza del tumor, del grado de compresión de la médula espinal y puede requerir una biopsia con aguja de la lesión para dirigir el tratamiento. En ausencia de compresión neurológica significativa puede no estar indicada la intervención quirúrgica si las terapias adyuvantes pudieran ser efectivas.

EVOLUCIÓN

El pronóstico de los pacientes con tumores benignos intramedulares depende, en cierta medida, de la situación del paciente en el momento de la intervención quirúrgica. Es muy poco probable que los pacientes que no pueden caminar mejoran después de la cirugía y la mayoría de los pacientes tendrán un empeoramiento al menos transitorio con la cirugía. No obstante, si los pacientes pueden caminar antes de la cirugía, probablemente recuperarán, al menos, hasta el nivel funcional que tenían antes de la intervención. La mayoría de los tumores intramedulares en niños son benignos y se comportan con los mismos hallazgos histológicos que en el cerebro. La evidencia señalará el hecho que los ependimomas intramedulares se comportan de una forma más benigna de lo que lo hacen en el cuarto ventrículo. La extirpación macroscópica total sin tratamiento adyuvante es el método preferido de tratamiento y conlleva no solo un intervalo libre de progresión mucho más largo sino también una mejoría en la calidad de vida.

Los tumores malignos de la médula espinal suelen ser letales, como consecuencia de las metástasis difusas a través del LCR. La resección completa de los tumores de la vaina del nervio debe ser curativa. No obstante, en el contexto de una NF se pueden encontrar muchos más tumores en otros niveles o es esperable que se desarrollen a lo largo de la vida. En la NF, solo deben intervenirse las lesiones claramente sintomáticas.

La evolución postratamiento de los tumores extramedulares dependerá del tipo celular y, en la mayoría de los casos, de la eficacia de las terapias complementarias no quirúrgicas. En los quistes óseos aneurismáticos y los tumores de células gigantes, el tratamiento de elección es la resección del tumor y la fusión de la columna vertebral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

624.5 Malformaciones arteriovenosas espinales

Mark R. Proctor

Las malformaciones arteriovenosas de la médula espinal son lesiones raras en los niños. En Estados Unidos, solo son tratados alrededor de 60 pacientes menores de 18 años cada año. Estas lesiones son complejas y, a pesar de su rareza existen múltiples subtipos, que requieren diferentes estrategias de tratamiento. Los pacientes suelen debutar con dolor de espalda o cuello, dependiendo de los segmentos implicados de la médula espinal, y pueden experimentar una aparición insidiosa de trastornos motores y sensitivos. Se ha comunicado el inicio con paraplejía súbita secundaria a una hemorragia. Ocasionalmente, los pacientes presentan hemorragia subaracnoidea sin déficits neurológicos evidentes, al igual que ocurre con los aneurismas cerebrales. En algunos casos pueden auscultarse soplos en la columna vertebral.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Cuando se sospecha una malformación arteriovenosa espinal, es necesario realizar en primer lugar una RM medular para establecer el diagnóstico y para obtener una idea general de la localización de la lesión (fig. 624.11).



Fig. 624.11 RM potenciada en T-2 que muestra una malformación arteriovenosa espinal torácica extensa.

La angiografía por RM o la angiografía por TC pueden proporcionar una información más detallada, pero es necesaria una angiografía medular convencional mediante catéter que permita obtener una imagen adecuada para conocer la anatomía y la complejidad de la lesión, así como para planificar la intervención.

TRATAMIENTO

La microcirugía abierta ha sido el pilar del tratamiento para las fistulas y las malformaciones arteriovenosas de la médula espinal. Con el rápido desarrollo de técnicas radiológicas intervencionistas, el porcentaje de pacientes a quienes se les ha realizado microcirugía ha disminuido del 70% a alrededor del 30%. La radiocirugía estereotáctica se puede usar conjuntamente. El tratamiento de estas lesiones complejas requiere un equipo con un programa de tratamiento neurovascular organizado.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 625

Evaluación e investigación de las enfermedades neuromusculares

Harvey B. Sarnat

El término *enfermedad neuromuscular* define los trastornos de la unidad motora y excluye las influencias cerebrales sobre la función muscular, como en el caso de la espasticidad. La unidad motora tiene cuatro componentes: una neurona motora en el tronco del encéfalo o en el asta anterior de la médula espinal; su axón, que, junto con otros axones, forma el nervio periférico; la unión neuromuscular, y todas las fibras musculares inervadas por una única neurona motora. El tamaño de la unidad motora varía en los diferentes músculos y depende de la precisión de la función muscular requerida. En los grandes músculos, como los glúteos y el cuádriceps femoral, existen cientos de fibras musculares inervadas por una única neurona motora; en los músculos pequeños que ejecutan funciones de gran precisión, como el del estapedio o los músculos extraoculares, puede prevalecer un cociente de 1:1. La unidad motora está influenciada por el control suprasegmentario o de la neurona motora superior, que modifica las propiedades del tono muscular, la precisión del movimiento, la inhibición recíproca de los músculos antagonistas durante el movimiento y la secuencia de las contracciones musculares para conseguir movimientos suaves y coordinados. Los impulsos suprasegmentarios también aumentan o inhiben el reflejo de estiramiento monosináptico; el haz corticoespinal tiene una acción inhibidora sobre este reflejo.

Las enfermedades de la unidad motora son frecuentes en la infancia. Estos trastornos neuromusculares pueden estar determinados genéticamente y pueden ser congénitos o adquiridos, agudos o crónicos, y progresivos o estáticos. Puesto que se dispone de un tratamiento específico en muchas enfermedades y debido a sus implicaciones genéticas y su pronóstico, es importante hacer un diagnóstico preciso; en la mayoría de las enfermedades hay que confirmar el diagnóstico mediante pruebas de laboratorio porque existe una superposición de las manifestaciones clínicas.

PRUEBAS GENÉTICAS

Se han identificado muchos loci cromosómicos específicos para las enfermedades neuromusculares mediante estudios de ligamiento genético, así como mediante el aislamiento y la clonación de genes específicos. En algunos casos, como en la distrofia muscular de Duchenne, se ha demostrado que el defecto genético consiste en la delección de una secuencia de nucleótidos que origina una producción deficitaria de una proteína, la distrofina. En otros casos, como en la distrofia muscular miotónica, el defecto genético es una expansión o repetición, en lugar de una delección, en un codón (un conjunto de repeticiones de tres nucleótidos consecutivos que codifica un único aminoácido) con muchas copias de un codón determinado (en este caso, también se asocia con una alteración del ARN mensajero). Algunas enfermedades se heredan con carácter autosómico dominante y autosómico recesivo en diferentes familias; estos genotipos mendelianos diferentes pueden deberse a diferentes mutaciones genéticas en distintos cromosomas (miopatía nemalínica) o pueden ser resultado de pequeñas diferencias del mismo gen en el mismo locus cromosómico (miotonia congénita), y constituyen enfermedades diferentes a pesar de que comparten muchos rasgos fenotípicos y hallazgos histopatológicos en la biopsia muscular. Entre las diferentes miopatías mitocondriales clínicamente definidas se reconocen delecciones específicas del ADN mitocondrial y mutaciones puntuales del ARN de transferencia. Los patrones de herencia y los loci cromosómicos y mitocondriales de las enfermedades neuromusculares más frecuentes en la infancia se resumen en la tabla 626.1.

Las correlaciones genotipo:fenotipos no siempre son tan precisas como uno quisiera para el diagnóstico; muchas mutaciones genéticas, incluso en diferentes cromosomas, causan el mismo fenotipo, y también ocurre lo contrario, que la misma mutación genética pueda producir muchas variaciones clínicas del fenotipo en diferentes pacientes. Incluso se sabe que una enfermedad tan estereotipada y predecible como la distrofia muscular de Duchenne se asocia con docenas de diferentes variaciones de genotipo en las delecciones y mutaciones con cambio del marco de lectura del gen de la distrofina. Esto explica por qué las terapias específicas pueden ser beneficiosas para algunos pacientes y no alterar el curso natural de la enfermedad en otros.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La exploración del sistema neuromuscular incluye la valoración de la masa, el tono y la fuerza musculares. El tono y la fuerza musculares no deben confundirse: el **tono pasivo** es la amplitud del movimiento de una articulación, y el **tono activo** es la resistencia fisiológica que se opone al movimiento. La caída de la cabeza hacia atrás cuando se levanta a un lactante hacia la posición de sedestación desde la de supino es un signo de debilidad muscular, no de hipotonía. La hipotonía puede cursar con fuerza conservada o con debilidad muscular; unos músculos hipertrófiados pueden presentar debilidad o tener una fuerza normal, mientras que otros delgados y atróficos pueden mostrar debilidad o una fuerza inesperadamente normal. La distribución de estos componentes tiene importancia diagnóstica. En general, las miopatías presentan debilidad y atrofia muscular de predominio proximal (con la notable excepción de la distrofia muscular miotónica); las neuropatías suelen tener mayor afectación distal (con la notable excepción de la atrofia muscular espinal juvenil; tabla 625.1). La afectación de la cara, la lengua, el paladar y los músculos extraoculares es un dato importante para el diagnóstico diferencial. En las neuropatías y en las enfermedades de la neurona motora, los **reflejos de estiramiento muscular** suelen estar abolidos, mientras que en las miopatías, aunque hipoactivos, están conservados (v. tabla 625.1). Algunas características clínicas específicas son importantes para el diagnóstico de ciertas enfermedades neuromusculares. Las **fasciculaciones** musculares, que suelen apreciarse mejor en la lengua, son un signo de denervación. Las alteraciones sensitivas indican una neuropatía. La fatigabilidad es característica de los trastornos de la unión neuromuscular. La miotonia es específica de ciertas miopatías.

Algunos hallazgos no sirven para distinguir una miopatía de una neuropatía. El dolor muscular o **mialgia** se asocia a trastornos agudos tanto de origen miógeno como neurógeno. Tanto la dermatomiositis aguda como la polineuropatía aguda (síndrome de Guillain-Barré) cursan con mialgias. Las distrofias musculares y las atrofias musculares espinales no se acompañan de dolor muscular. Diferentes trastornos metabólicos del músculo y la miopatía isquémica pueden presentar dolor muscular, incluidas enfermedades vasculares como la dermatomiositis. Las mialgias son indicadoras de la velocidad de instauración del proceso, más que de su naturaleza; así, las enfermedades crónicas progresivas como la distrofia muscular y la atrofia muscular espinal no son dolorosas, pero en la fase aguda de las miopatías inflamatorias o de la denervación muscular hay mialgias y dolor a la palpación. Las **contracturas** musculares, presentes al nacer o que se desarrollan más tarde en la evolución de una enfermedad, aparecen tanto en los trastornos miopáticos como en los neuropáticos.

Los lactantes varones con debilidad muscular en la vida fetal tardía y en el período neonatal pueden tener un **fallo del descenso testicular**. Los testículos son impulsados hacia el escroto desde la pared abdominal anterior por un par de cordones denominados gubernáculos, formados por músculo liso y estriado. Los gubernáculos se encuentran debilitados en muchas enfermedades neuromusculares congénitas, incluidas la atrofia muscular espinal, la distrofia muscular miotónica y muchas miopatías congénitas.

El tórax de los lactantes con enfermedad neuromuscular tiene con frecuencia forma de embudo, y las costillas son finas y radiolucentes debido a la debilidad muscular intercostal durante el crecimiento intrauterino. Este signo es característico de la atrofia muscular espinal del lactante, pero también se observa en la miopatía miotubular, la distrofia miotónica neonatal y otros trastornos (fig. 625.1). Debido a la escasa masa muscular, el peso al nacer puede ser bajo para la edad gestacional.

Los síntomas clínicos más frecuentes en los lactantes y niños pequeños con enfermedades neuromusculares son hipotonía generalizada y retraso

Tabla 625.1 Características diferenciales de los trastornos del sistema motor (excepto genéticas)

ORIGEN DE LA LESIÓN	DEBILIDAD MUSCULAR				REFLEJOS TENDINOSOS PROFUNDOS	ELECTRO-MIOGRAMA	BIOPSIA MUSCULAR	OTRA
	Cara	Brazos	Piernas	Proximal distal				
Central	0	+	+	≥	Normales o ↑	Normal	Normal	Crisis, hemiparesia y retraso psicomotor
Célula del asta anterior	Tardía	++++	++++	≥	0	Fasciculaciones y fibrilaciones	Patrón de denervación	Fasciculaciones (lengua)
Nervio periférico	0	+++	+++	<	↓	Fibrilaciones	Patrón de denervación	Déficit sensitivo, proteínas elevadas en líquido cefalorraquídeo, biopsia de nervio alterada
Unión neuromuscular	+++	+++	+++	=	Normales	Respuesta decreciente (miastenia); respuesta creciente y BSAP (botulismo)	Normal	Respuesta a neostigmina o edrofonio (miastenia); estreñimiento y pupilas fijas (botulismo)
Músculo	Variable (de + a ++++)	++	+	>	↓	Potenciales de unidad motora de breve duración y pequeña amplitud, y potenciales polifásicos miopáticos	Patrón miopático*	Enzimas musculares elevadas (variable)

*Puede ser el único signo en la miopatía de núcleos centrales, la miopatía nemalínica, la miopatía miotubular o la desproporción congénita del tipo de fibras.

BSAP, abundantes potenciales de unidad motora de breve duración y pequeña amplitud; de + a +++, variación del grado de gravedad.

De Volpe J: *Neurology of the newborn*, ed 4, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 706.

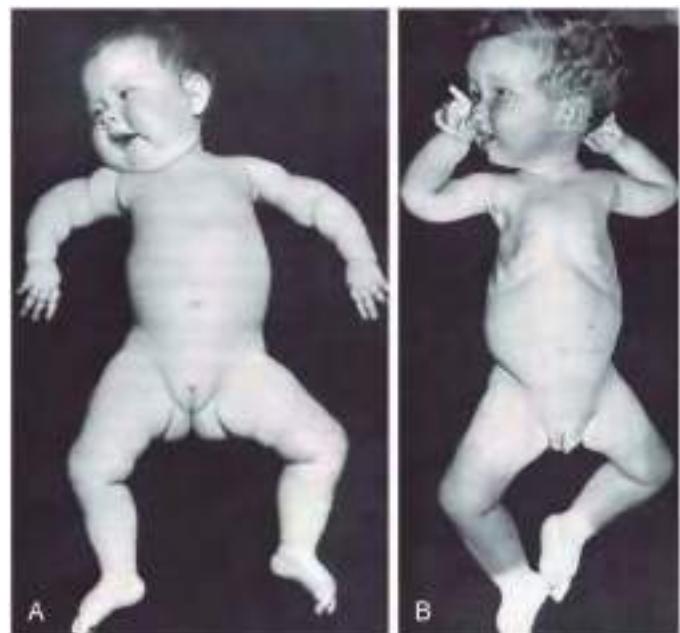


Fig. 625.1 Atrofia muscular tipo 1 (enfermedad de Werdnig-Hoffmann). Postura característica a las 6 semanas (**A**) y al año (**B**) de vida en niños con debilidad e hipotonía graves desde el nacimiento. Obsérvese la postura de rana de los miembros inferiores y la rotación interna («asa de jarra») (**A**) o externa (**B**) de los hombros. Obsérvese también la recesión intercostal, especialmente evidente en **B**, y la expresión normal de la cara. (De Volpe J: *Neurology of the newborn*, ed 4, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 645.)

del desarrollo motor (tabla 625.2 y fig. 625.2 a 625.4). Estas manifestaciones también pueden producirse por un trastorno neurológico, metabólico o endocrinológico sistémico y en el síndrome de Down, o bien pueden ser síntomas neuromusculares inespecíficos de malnutrición o una enfermedad sistémica crónica (tabla 625.3). En los pacientes que ya presentan síntomas

al nacer son frecuentes los antecedentes prenatales de disminución de los movimientos fetales y el retraso del crecimiento intrauterino. Los trastornos del desarrollo suelen ser de inicio lento y curso progresivo. En lactantes más mayores y en niños, el diagnóstico diferencial de la parálisis flácida aguda es diferente (tabla 625.4).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Enzimas séricas

Las fibras musculares dañadas o degeneradas liberan ciertas enzimas lisosómicas que pueden determinarse en el suero. La más útil de estas enzimas es la **creatina cinasa (CK)**, que se encuentra solo en tres órganos y puede separarse en sus correspondientes isoenzimas: MM del músculo esquelético, MB del músculo cardíaco y BB del cerebro. La determinación de la CK sérica no es una prueba universal para detectar las enfermedades neuromusculares, pues muchos trastornos de la unidad motora no presentan una elevación de las enzimas. Sin embargo, el nivel de CK está característicamente elevado en ciertas enfermedades, como la distrofia muscular de Duchenne, y la magnitud de su incremento es característica en algunos procesos. La CK puede estar también elevada en ciertas enfermedades neuromusculares (tabla 625.5).

La **rabdomiolisis** a menudo es un evento dramático asociado con niveles altos de CK en plasma, miogloburia y dolor o sensibilidad muscular. Puede ser adquirida (tabla 625.6 y fig. 625.5), debida a enfermedades metabólicas (tabla 625.7) o puede ocurrir de forma espontánea o secundaria a varios desencadenantes (fig. 625.6).

Marcadores genéticos moleculares

Actualmente se dispone de diferentes marcadores de ADN para las miopatías y neuropatías hereditarias a partir de los leucocitos de muestras sanguíneas. Cuando las manifestaciones clínicas sugieren una enfermedad concreta, estas pruebas pueden proporcionar el diagnóstico definitivo y no es necesario someter al niño a procedimientos más invasivos, como la biopsia muscular. Otros marcadores moleculares solo están disponibles para el tejido de biopsia muscular.

Velocidad de conducción nerviosa

La velocidad de conducción del nervio motor o sensitivo puede medirse electrofisiológicamente utilizando electrodos de superficie. Los diferentes tipos de neuropatías se detectan por la disminución de la velocidad de conducción. También puede localizarse el lugar de una lesión nerviosa

Tabla 625.2 Patrón de debilidad y localización en el lactante hipotónico

REGIÓN ANATOMICA DE HIPOTONÍA	TRASTORNOS CORRESPONDIENTES	PATRÓN DE DEBILIDAD Y AFECTACIÓN
Sistema nervioso central	Trastornos cromosómicos Errores congénitos del metabolismo Disgenesia cerebral Traumatismo cerebral, medular	Hipotonía central Hipotonía axial más prominente Reflejos exaltados
Neurona motora	Atrofia muscular espinal	Debilidad generalizada; con frecuencia respeta diafragma, musculatura facial, pelvis y esfínteres
Nervio	Neuropatías periféricas	Afecta a grupos musculares distales Debilidad con atrofia
Unión neuromuscular	Síndromes miasténicos Botulismo infantil	Bulbar, mayor afectación de músculos oculomotores
Músculo	Miopatías congénitas Miopatías metabólicas Distrofia muscular congénita Distrofia miotónica congénita	Debilidad prominente Musculatura proximal Reflejos hipoactivos Contracturas articulares

De Prasad AN, Prasad C: The floppy infant: Contribution of genetic and metabolic disorders, *Brain Dev* 27:457-476, 2003.

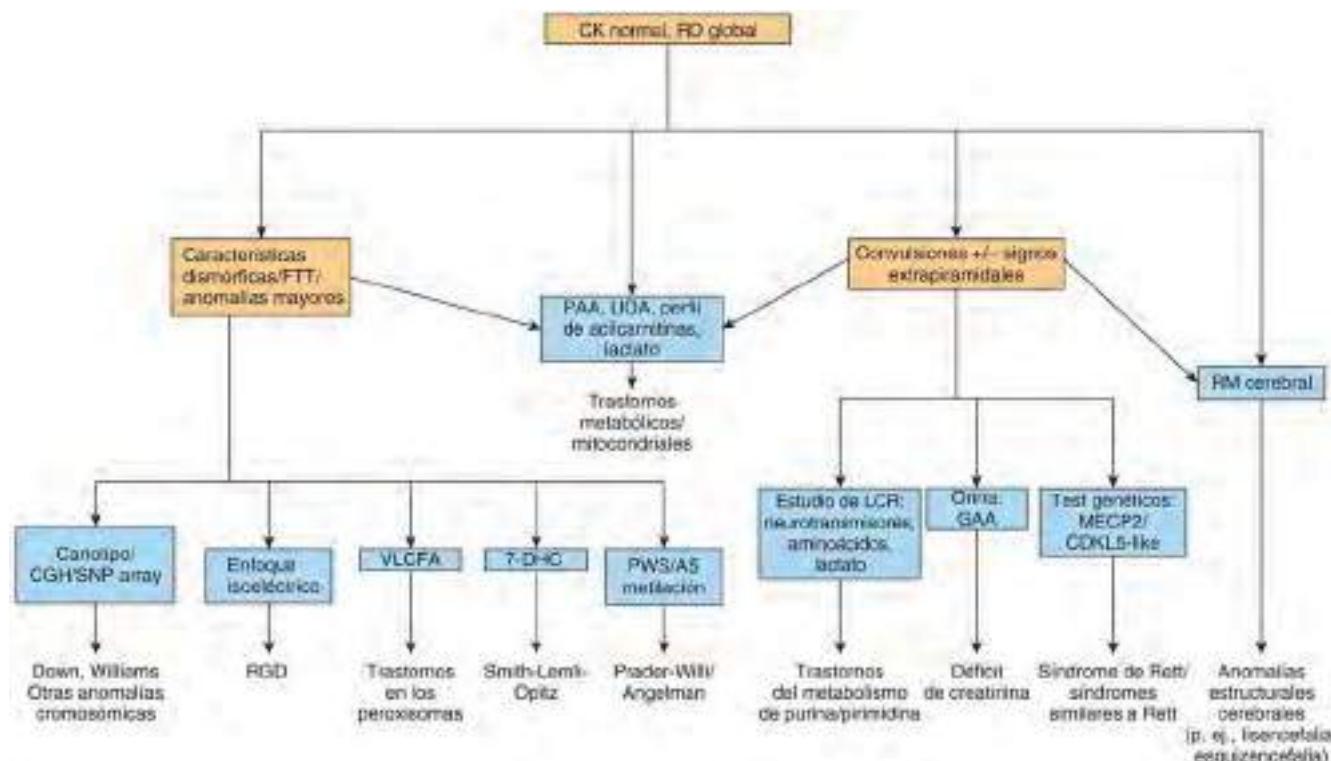


Fig. 625.2 Hipotonía central. CDG, trastornos congénitos de glicosilación; CK, creatina cinasa; GAA, guanidinoacetato; PAA, aminoácidos plasmáticos; RD, retraso del desarrollo; UOA, ácidos orgánicos en orina; VLCFA, ácidos grasos de cadena muy larga. (De Lisi EC, Cohn RD: Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature, *Dev Med Child Neurol* 53:586-599, 2011, Fig. 1.)

traumática. La velocidad de conducción nerviosa al nacer es alrededor de la mitad del valor definitivo que se alcanza hacia los 2 años de edad. Se dispone de tablas de valores normales para las diferentes edades durante la lactancia, incluyendo los de los lactantes pretermínos. Puesto que el estudio determina solo la velocidad de conducción nerviosa en las fibras de conducción más rápida del nervio, debe estar afectado un 80% del total de las fibras nerviosas antes de que se detecte un enlentecimiento de la conducción.

Electromiografía

El electromiograma (EMG) requiere la inserción de una aguja en el vientre muscular para registrar los potenciales eléctricos en varios estados de contracción. Es menos útil en pediatría que en medicina del adulto, en parte debido a las dificultades técnicas para registrar estos potenciales en niños pequeños y en parte porque los resultados requieren la colaboración del paciente con una relajación completa y una contracción voluntaria máxima del músculo. La mayoría de los niños están demasiado asustados para

colaborar. Los patrones EMG característicos distinguen la denervación de la afectación miopática. El diagnóstico no suele ser definitivo, pero pueden demostrarse ciertos procesos miopáticos específicos, como la miotonia. Un EMG puede elevar de forma transitoria el nivel sérico de CK.

El EMG combinado con la estimulación eléctrica repetitiva del nervio motor que inerva un músculo para producir tetanía es útil para demostrar la respuesta decreciente en la miastenia. Para estos estudios se utilizan músculos pequeños, como el abductor del quinto dedo en la eminencia hipotenar. Estudios adicionales especializados, como la EMG de fibra aislada, pueden aportar evidencia suplementaria en casos seleccionados, aunque solo se realizan en grandes centros de enfermedades neuromusculares.

PRUEBAS DE IMAGEN DE LOS MÚSCULOS Y DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La ecografía, la tomografía computarizada (TC) y, más frecuentemente, la resonancia magnética (RM) se utilizan para obtener imágenes del músculo

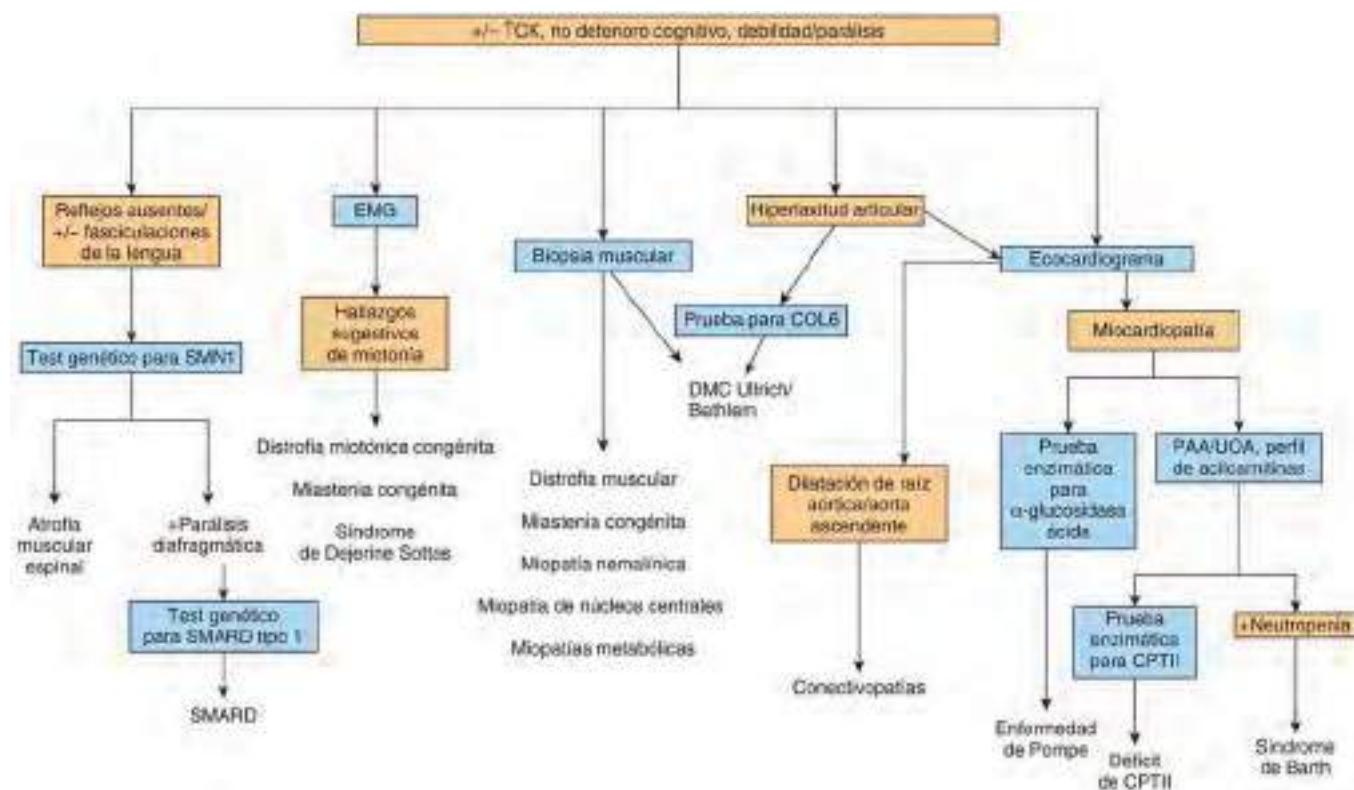


Fig. 625.3 Hipotonía periférica. +/-, con o sin; CK, creatina cinasa; EMG, electromiografía; PAA, aminoácidos plasmáticos; SMARD, atrofia espinomuscular con dificultad respiratoria; UOA, ácidos orgánicos en orina. (De Lisi EC, Cohn RD: Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature, Dev Med Child Neurol 53:586-599, 2011, Fig. 2.)

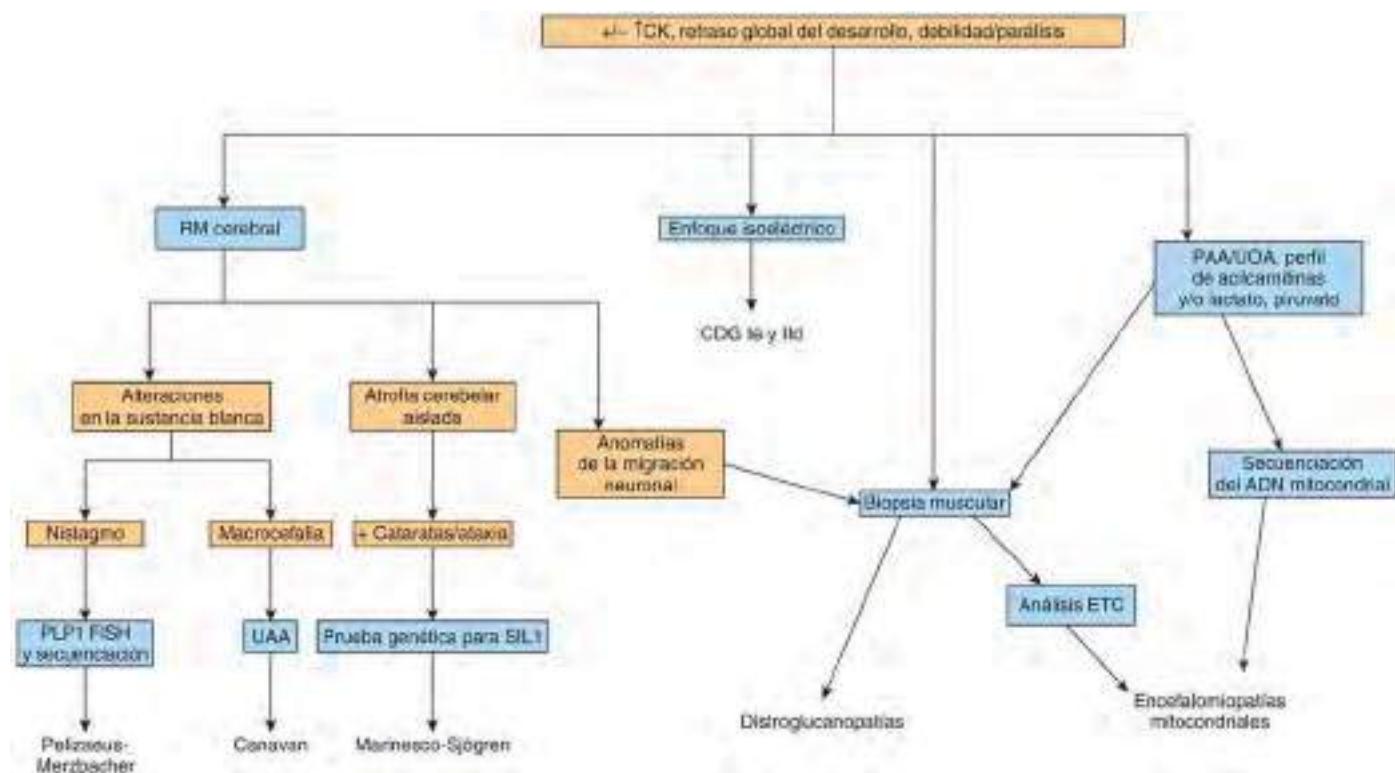


Fig. 625.4 Hipotonía combinada. +/-, con o sin; CDG, trastornos congénitos de glicosilación; DD, retraso del desarrollo; PAA, aminoácidos plasmáticos; UAA, aminoácidos en orina; UOA, ácidos orgánicos en orina. (De Lisi EC, Cohn RD: Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature, Dev Med Child Neurol 53:586-599, 2011, Fig. 3.)

Tabla 625.3	Diagnóstico diferencial del lactante hipotónico
HIPOTONÍA CEREBRAL	
Hipotonía congénita benigna*	
TRASTORNOS CROMOSÓMICOS	
Síndrome de Prader-Willi	
Trisomías	
ENCEFALOPATÍA CRÓNICA NO PROGRESIVA	
MALFORMACIONES CEREBRALES	
Complicaciones perinatales*	
Trastornos posnatales*	
Enfermedades peroxisomales	
Síndrome cerebrohepatorenal (síndrome de Zellweger)	
Adrenoleucodistrofia neonatal	
OTRAS ALTERACIONES GENÉTICAS	
Disautonomía familiar	
Síndrome oculocerebrorrenal (síndrome de Lowe)	
OTROS TRASTORNOS METABÓLICOS	
Deficiencia de maltasa ácida* (v. enfermedad de Pompe)	
Gangliosidosis infantil GM ₁	
TRASTORNOS DE LA MÉDULA ESPINAL	
Atrofias musculares espinales	
Infantil aguda	
Autosómica dominante	
Autosómica recesiva	
Deficiencia de citocromo-c oxidasa	
Ligada al X	
Infantil crónica	
Autosómica dominante	
Autosómica recesiva	
Atrofia muscular espinal congénita con afectación cervical	
Degeneración neuronal infantil	
Artrogriposis neurogénica	
Polineuropatías	
Neuropatía hipomielinizante congénita	
Neuropatía axonal gigante	
Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras	
TRASTORNOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR	
Miastenia familiar infantil	
Botulismo infantil	
Miastenia grave transitoria	
Miopatías con desproporción de los tipos de fibras	
Enfermedad de núcleos centrales	
Desproporción congénita del tipo de fibras	
Miopatía miotubular (centronuclear)	
Aguda	
Crónica	
Miopatía nemalínica	
Autosómica dominante	
Autosómica recesiva	
Miopatías metabólicas	
Deficiencia de maltasa ácida (enfermedad de Pompe)	
Deficiencia de citocromo-c oxidasa	
DISTROFIAS MUSCULARES	
Miopatía de Bethlem	
Distrofinopatía congénita	
Distrofias musculares congénitas	
Deficiencia primaria de merosina	
Deficiencia secundaria de merosina	
Con merosina positiva	
Distrofia miotónica congénita	

*Denota las condiciones más comunes y las que tienen tratamientos modificadores de la enfermedad.

Modificada de Fenichel's clinical pediatric neurology, 7th ed, Philadelphia, 2013, Elsevier, Box 6.1.

en bastantes enfermedades neuromusculares. Aunque estos métodos no siempre establecen el diagnóstico definitivo, en manos expertas pueden aportar datos complementarios para valorar la progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo. La RM es bastante útil para identificar miopatías inflamatorias de origen inmunológico (dermatomiositis) o infecciosas (vírico,

Tabla 625.4	Diagnóstico diferencial de la parálisis flácida aguda
Ictus del tronco del encéfalo	
Encefalitis del tronco del encéfalo	
Poliomielitis anterior aguda	
• Causada por poliovirus	
• Causada por otros virus neurotropos	
• Mielitis flácida de causa desconocida	
Mielopatía aguda	
• Lesiones ocupantes de espacio	
• Mielitis transversa aguda	
Neuropatía periférica	
• Síndrome de Guillain-Barré	
• Neuropatía post vacuna de la rabia	
• Neuropatía diftérica	
• Intoxicación por metales pesados, toxinas biológicas o drogas o medicamentos	
• Porfiria aguda intermitente	
• Neuropatía por vasculitis	
• Neuropatía del enfermo crítico	
• Neuropatía linfomatosa	
Trastornos de la unión neuromuscular	
• Miastenia grave	
• Tóxicos biológicos o industriales	
• Parálisis por picadura de garrapata	
Trastornos del músculo	
• Hipopotasemia	
• Hipofosfatemia	
• Miopatía inflamatoria	
• Rabdomiólisis aguda	
• Triquinosis	
• Parálisis periódicas familiares (normopotasémica, hipopotasémica, hiperpotasémica)	

De Hughes RAC, Camblath DR: Guillain-Barré syndrome, *Lancet* 366:1653-1666, 2005.

Tabla 625.5	Trastornos no neuromusculares que pueden causar niveles elevados de creatina cinasa
TRASTORNOS ENDOCRINOS	MEDICACIONES
Hipertiroidismo (raro)	Estatinas
Hipotiroidismo	Fibratos
Hiperparatiroidismo	Antirretrovirales
Acromegalía	Betabloqueantes
Síndrome de Cushing	Clozapina
	Inhibidores del receptor de la angiotensina II
ALTERACIONES METABÓLICAS	Hidroxicloroquina
Hiponatremia	Isotretinoína
Hipopotasemia	Colchicina
Hipofosfatemia	
TRAUMATISMO MUSCULAR	OTROS
Ejercicio extenuante	Enfermedad celiaca
Inyecciones intramusculares	Procesos tumorales
Aguja de electromiografía	Macro creatina cinasa
Convulsiones	Cirugía
	Embarazo
	Enfermedades cardíacas
	Enfermedades renales agudas
	Infecciones virales
	Predisposición a hipertermia maligna

De Moghadam-Kia S, Oddis CV, Aggarwal R: Approach to asymptomatic creatine kinase elevation, *Cleveland Clin J Med* 83(1):37-42, 2016, Table 1.

bacteriano o parasitario). La RM es la prueba de imagen de elección para el estudio de la médula espinal, si se sospecha un tumor u otra lesión de la médula espinal, y de las raíces nerviosas y los plexos (p. ej., plexo braquial). La RM cerebral está indicada en algunas miopatías, como las distrofias musculares congénitas, en las que con frecuencia existen malformaciones

Tabla 625.6 Causas de rabdomiólisis

CAUSAS NO TRAUMÁTICAS	
Causas no relacionadas con ejercicio	
Alcohol/drogas de abuso:	
Etanol, metanol, etilenglicol, heroína, metadona, barbitúricos, cocaína, cafeína, metamfetaminas, dietilamida de ácido lisérgico, 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA, éxtasis), fenciclidina, benzodiacepinas, tolueno (de esnifar pegamento), esnifar gasolina/pintura	
Medicaciones:	
Salicilatos, derivados del ácido fíbrico (bezafibrato, clofibrato, fenofibrato, gemfibrozilo), neurolépticos, antipsicóticos (haloperidol, flufenazina, perfenazina, clorpromazina), quinina, corticoesteroides, estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, cerivastatina), teofilina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antibióticos (fluoroquinolonas, pirazinamida, trimetoprima/sulfonamida, anfotericina B, itraconazol, levofloxacina), zidovudina, benzodiacepinas, antihistamínicos, ácido aminocaproico, fenilpropanolamina	
Sustancias tóxicas:	
Monóxido de carbono (CO), hierbas de cicuta, picaduras de serpientes, veneno de araña, envenenamientos masivos de abejas melíferas, Tricholoma equestris (hongo), pez búfalo	
Anestésicos y relajantes musculares:	
Barbitúricos, benzodiacepinas, propofol, succinilcolina en pacientes con distrofia muscular de Duchenne/Becker	
Infecciones:	
Virus: influenza A y B, VIH, enterovirus, adenovirus, coxsackievirus, virus de Epstein-Barr, echovirus, citomegalovirus, virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, virus del Nilo Occidental. Bacterias: Legionella spp., Salmonella spp., Francisella spp., Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Enterococcus, Pseudomonas aeruginosa, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, Coxiella burnetii, Leptospira spp., Mycoplasma spp., Escherichia coli, infecciones fúngicas y malaria	
Alteraciones hidroelectrolíticas:	
Hiponatremia, hipernatremia, hipopotasemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, situaciones hiperosmóticas	
Trastornos endocrinos:	
Hipotiroidismo, hipertiroidismo, cetoacidosis diabética, coma diabético no cetónico hiperosmolar, hiperaldosteronismo	
Miopatías inflamatorias idiopáticas:	
Polimiositis, dermatomiositis, miositis necrotizante	
Temperaturas extremas:	
Golpe de calor, hipertermia maligna, exposición al frío	
Isquemia muscular:	
Trombosis, embolismo	
Síndrome neuroléptico maligno	
Causas relacionadas con el ejercicio	
Ejercicio físico extremo	
Enfermedad de células falciformes (crisis)	
Estatus epiléptico	
Síndrome hiperkinético	
Distorción grave	
Estatus asmático	
CAUSAS TRAUMÁTICAS	
Múltiples lesiones	
Lesión por aplastamiento:	
Bombardeos, terremotos, derrumbes de edificios, accidentes de minas, accidentes de trenes o vehículos motorizados	
Lesiones eléctricas de alto voltaje	
Quemaduras extensas de tercer grado	
Cirugía vascular/ortopédica:	
Uso intraoperatorio de torniquetes, apósticos apretados o yesos, aplicación prolongada de férulas o prendas neumáticas anticoque y clampaje de vasos durante la cirugía	
Inmovilización prolongada:	
Inmovilización después de trauma, anestesia, coma, inconsciencia inducida por drogas o alcohol	

Modificada de Zutt R, van der Kooi AJ, Linthorst GE, et al: Rhabdomyolysis: review of the literature, Neuromusc Dis 24:651-659, 2014, Table 2.



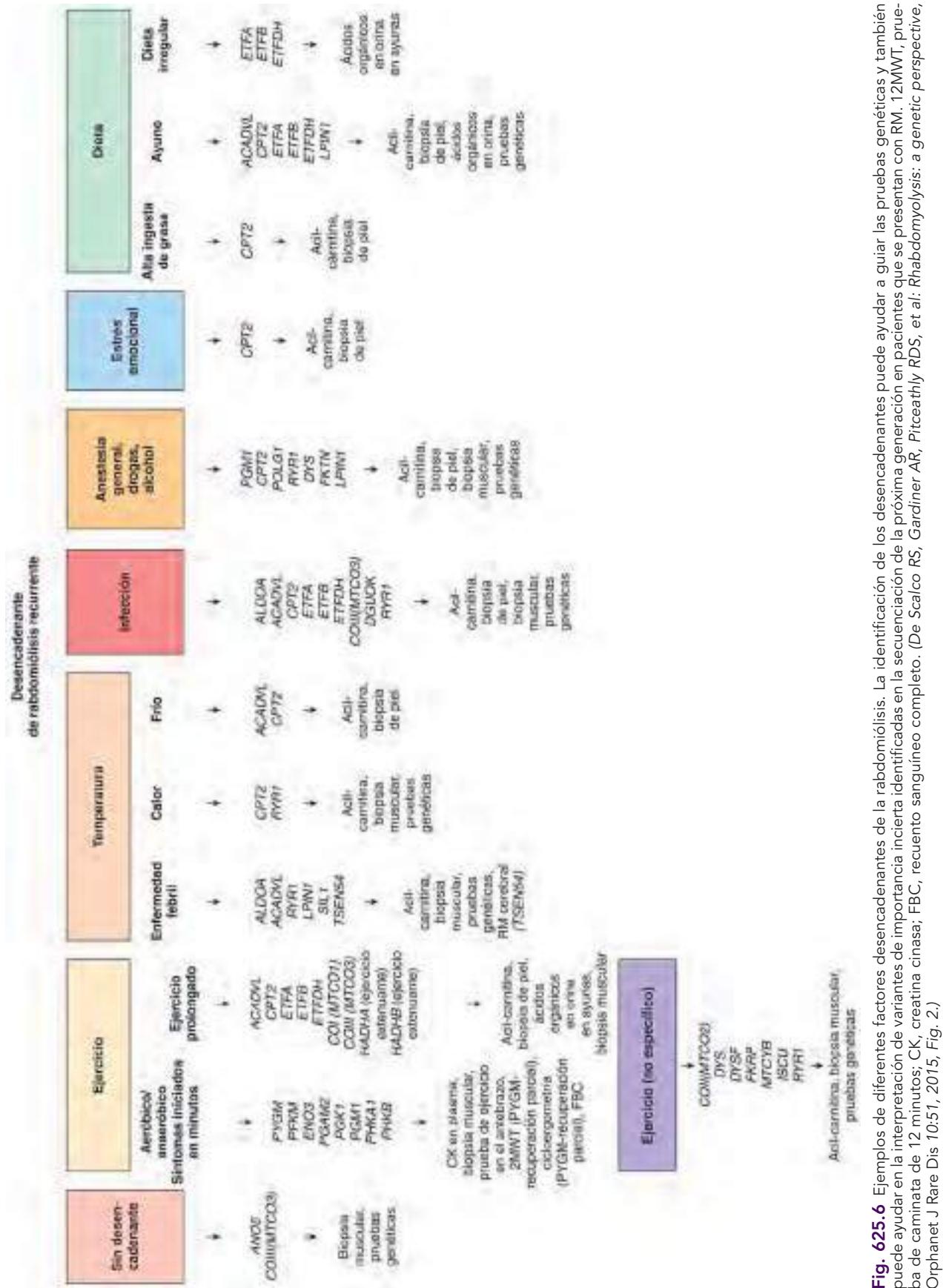
Fig. 625.5 Ejemplos de trastornos asociados con la rabdomiólisis. En casos individuales, los factores genéticos y ambientales pueden combinarse para desencadenar un evento de rabdomiólisis; la rabdomiólisis inducida por la anestesia es el ejemplo mejor caracterizado. ANO5, gen de anoctamina 5; ARNT, ácido ribonucleico de transferencia; CPTII, carnitina palmitoiltransferasa-II; DGUOK, gen de desoxiguanosina cinasa; DMD, distrofia muscular de Duchenne; DMO, distrofia muscular de Becker; DYSF, gen de la disferilina; FKRP, gen de la proteína relacionada con la fukutina; GSD, enfermedad de almacenamiento de glucógeno; LGMD, distrofia muscular de la cintura y extremidades; MAD, acil-CoA deshidrogenasa múltiple; RYR1, gen del receptor 1 de rianodina; SLC6A8, gen de endonucleasa 54 de empalme de ARNT, *S. cerevisiae*, homólogo de; TSEN54, gen de endonucleasa 54 de empalme de ARNT, *S. cerevisiae*, homólogo de; VLCAD, acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga; (De Scalco RS, Gardiner AR, Pitceathly RDS, et al: Rhabdomyolysis: a genetic perspective, Orphanet J Rare Dis 10:51, 2015, Fig. 1.)

Trastornos neuromusculares hereditarios asociados con episodios de rabdomiólisis*				
GEN	NOMBRE DE LA ENFERMEDAD	NIVELES BASALES DE CREATINA CINASA	PATRÓN DE HERENCIA	DESENCADENANTES DE LA RABDOMIÓLISIS
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL GLUCÓGENO				
PYGM	Glucogenosis tipo V, enfermedad de McArdle	Altos	AR	Ejercicio aeróbico y anaeróbico, aparición de síntomas en minutos
PFKM	Glucogenosis tipo VII, enfermedad de Tarui	Altos	AR	Ejercicio aeróbico y anaeróbico, aparición de síntomas en minutos
ALDOA	Glucogenosis tipo XII	Normal Elevación moderada, alta	AR	Enfermedad febril, infección
ENO3	Glucogenosis tipo XIII	Normal Alto	AR	Ejercicio aeróbico y anaeróbico, aparición de síntomas en minutos
PGAM2	Glucogenosis tipo X	Alto	AR	Ejercicio aeróbico y anaeróbico, aparición de síntomas en minutos
PGK1	Déficit de fosfoglicerato cinasa 1	Normal Alto	Ligada-X	Ejercicio aeróbico y anaeróbico, aparición de síntomas en minutos
PGM1	Glucogenosis tipo XIV	Alto	AR	Ejercicio aeróbico y anaeróbico, aparición de síntomas en minutos, anestesia general
PHKA1	Glucogenosis tipo IX	?	Ligada-X	Ejercicio aeróbico y anaeróbico, aparición de síntomas en minutos
PHKB			AR	
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS				
ACADVL	Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos de cadena muy larga	Normal Alto	AR	Ayuno, ejercicio prolongado, resfriado, infecciones, fiebre
CPT2	Déficit de carnitina palmitoiltransferasa	Normal	AR	Ejercicio prolongado, ayuno, fiebre, infección, alto consumo de grasas, exposición al frío, calor, estrés emocional, drogas
ETFA	Aciduria glutárica tipo II	Normal	AR	Ejercicio físico, ayuno, dieta irregular o infección
ETFB	Déficit múltiple de acil-CoA dehidrogenasas	Medianamente a moderadamente elevado		
ETFDH				
TRASTORNOS MITOCONDRIALES				
COI (MTCO1)	Trastorno mitocondrial	Normal	Herencia materna	Ejercicio prolongado o repetitivo
COII (MTCO2)	Trastorno mitocondrial	Normal	Herencia materna	Ejercicio
COIII (MTCO3)	Trastorno mitocondrial	Normal	Herencia materna	Ejercicio prolongado, enfermedad viral, causa desconocida
DGUOK	Trastorno mitocondrial	?	AR	Enfermedad viral
FDX1L	Trastorno mitocondrial	Normal Alto	AR	? Despues del ejercicio
HADHA	Déficit de proteína mitocondrial trifuncional	Normal	AR	Actividad física extenuante
HADHB				
ISCU	Miopatía por déficit de sulfato ferroso (trastorno mitocondrial)	?	AR	Ejercicio
MTCYB	Trastorno mitocondrial	Normal	? Mutaciones esporádicas	Ejercicio
POLG1	Un caso reportado de rabdomiólisis en asociación con el síndrome de infusión de propofol	AD, AR	Síndrome de infusión de propofol	
TRASTORNOS DE LIBERACIÓN INTRAMUSCULAR DE CALCIO Y EXCITACIÓN – ACOPLAMIENTO DE CONTRACCIÓN				
RYR1	Susceptibilidad a hipertermia maligna, rabdomiólisis por esfuerzo, miopatía congénita	Normal o de levemente a moderadamente elevada (usualmente <1.000 IU/l)	AD, AR	Calor, infección, alcohol, drogas, anestésicos (susceptibilidad a hipertermia maligna) y ejercicio
DISTROFIAS MUSCULARES				
ANO5	Anoctaminopatía-5	Alto	AR	No provocada; no se ha identificado ningún desencadenante
DMD	Distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker	Alto	Ligada al X	Ejercicio, fármacos anestésicos
DYSF	Distrofia muscular de la cintura escapular 2B, miopatía de Miyoshi	Alto	AR	Ejercicio
FKTN	Distrofia muscular congénita de Fukuyama	Alto	AR	Un caso después del uso de halotano y succinilcolina
FKRP	Distrofia muscular de la cintura escapular 2l	Alto	AR	Ejercicio
MISCELÁNEA				
LPIN1	Déficit de fosfatasa de ácido fosfatídico	Normal, alto	AR	Enfermedad febril, anestesia y ayuno
SIL1	Síndrome de Marinesco-Sjögren	Normal, alto	AR	Infección febril
TSEN54	Hipoplásia pontocerebelar tipo 2	Normal, alto	AR	Hipertermia
TANGO2	Encefalomiocardiopatía	Alto	AR	Crisis de encefalomiocardiopatía

*Tabla resumen de los genes, nombres de enfermedades, niveles basales de CK en plasma (entre episodios agudos de rabdomiólisis), patrones de herencia y desencadenantes de rabdomiólisis.

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.

De Scalco RS, Gardiner AR, Pitceathly RDS, et al: Rhabdomyolysis: a genetic perspective, *Orphanet J Rare Dis* 10:51, 2015, Table 1.



cerebrales que acompañan a la miopatía, dado que el gen mutado responsable se expresa tanto en el músculo como en el cerebro en desarrollo.

BIOPSIA MUSCULAR

La biopsia muscular es la prueba diagnóstica más importante y específica para la mayoría de los trastornos neuromusculares. El diagnóstico genético molecular reemplaza a la biopsia muscular, o la convierte en secundaria en cuanto a importancia diagnóstica, para ser utilizada si los estudios genéticos moleculares en sangre no proporcionan el diagnóstico definitivo de una enfermedad hereditaria. Por tanto, la biopsia muscular ya no es esencial para la atrofia muscular espinal, la mayoría de las distrofias musculares y la mayoría de las miopatías congénitas. Sin embargo, la biopsia muscular sigue siendo útil en casos seleccionados para proporcionar detalles morfológicos y perfiles metabólicos que no se revelan solo mediante pruebas genéticas o como un procedimiento de diagnóstico primario si la genética es equívoca o negativa. La biopsia muscular no solo diferencia los procesos neurógenos y miógenos, sino que también pueden determinarse el tipo de miopatía y los déficits enzimáticos específicos. Además, hay condiciones que pueden haber sido asociadas a genes causantes de enfermedades identificables en la mayoría de los pacientes, pero no en todos.

La muestra se suele obtener del vasto lateral (cuádriceps femoral). El deltoides debería evitarse en la mayoría de los casos porque normalmente tiene un 60-80% de predominio de fibras tipo I, de modo que los patrones de distribución de los tipos de fibras son difíciles de reconocer. La biopsia muscular es un procedimiento sencillo que puede realizarse ambulatoriamente con anestesia local, con o sin bloqueo del nervio femoral. En algunos centros prefieren realizar la biopsia con aguja, pero no es percutánea y requiere una incisión en la piel similar a la de la biopsia abierta; deben tomarse numerosas muestras para poder realizar un estudio adecuado del tejido, y proporcionan piezas de calidad inferior. El volumen de tejido obtenido por biopsia con aguja generalmente no es suficiente para realizar todos los exámenes necesarios, incluyendo estudios bioquímicos complementarios, como la determinación de enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, por lo que suele ser más útil una pequeña y limpia biopsia a cielo abierto.

Los estudios histoquímicos de las preparaciones congeladas del músculo son obligatorios en todas las biopsias musculares pediátricas porque muchas miopatías congénitas y metabólicas no pueden diagnosticarse con las preparaciones en parafina utilizando las tinciones histológicas convencionales. La inmunohistoquímica es un complemento útil en algunos casos, como puede ser demostrar la ausencia de distrofina en la distrofia muscular de Duchenne o la de merosina en la distrofia muscular congénita. Una porción de la pieza de biopsia debería fijarse para un posible examen con microscopía electrónica, pero el análisis ultraestructural tiene valor diagnóstico adicional solo en casos seleccionados. La interpretación de las muestras de biopsia muscular es compleja y debe ser realizada por un anatomopatólogo experimentado. También debe conservarse de forma rutinaria una porción del tejido muscular congelado para un posible análisis bioquímico (p. ej., citopatías mitocondriales, carnitina palmitoiltransferasa, maltasa ácida).

Las reactividades immunocitoquímicas pueden aplicarse a secciones en bloques de parafina fijadas en formol y no se requieren secciones congeladas.

Algunas reactividades, como para miosina lenta y rápida, pueden distinguir tipos de fibras y, por tanto, sustituir las tinciones histoquímicas para adenosina trifosfatasa miofibrilar en secciones congeladas. Puede demostrarse un número cada vez mayor de proteínas regionales del sarcolema que son específicas para cada una de las diversas distrofias musculares y que incluyen distrofinas, merosina, sarcoglicanos y distroglucanos. También pueden demostrarse los receptores de rianodina, importantes en la miastenia grave y en la hipertermia maligna. Además, las reactividades immunocitoquímicas pueden distinguir los diversos tipos de células inflamatorias en las miopatías autoinmunes, incluidos los linfocitos T y B y los macrófagos.

BIOPSIA DE NERVIO

La biopsia del nervio se utiliza con menos frecuencia debido al diagnóstico de precisión de muchas neuropatías periféricas hereditarias mediante un diagnóstico genético menos invasivo y más específico. En algunos casos no diagnosticados definitivamente mediante pruebas genéticas, la biopsia nerviosa aún proporciona información diagnóstica valiosa. La muestra de nervio suele obtenerse del nervio sural, un nervio puramente sensitivo que recoge la sensibilidad de una pequeña zona de piel de la superficie lateral del pie. Pueden tomarse muestras completas o fasciculares de este nervio. Cuando el nervio sural se secciona por detrás del maléolo lateral del tobillo, se produce una regeneración del nervio en más del 90% de los casos, de modo que no se produce una pérdida sensitiva permanente. El nervio sural se ve afectado con frecuencia en muchas neuropatías cuyas manifestaciones clínicas son predominantemente motoras.

En todas las biopsias de nervio debe realizarse un examen con microscopía electrónica porque muchas alteraciones morfológicas no pueden apreciarse con la resolución del microscopio óptico. Las preparaciones de fibras separadas son útiles en ocasiones para mostrar desmielinización segmentaria, tumefacción axonal y otras anomalías específicas, pero este procedimiento no se realiza de forma habitual porque requiere mucho tiempo. Pueden aplicarse tinciones especiales a las preparaciones ordinarias congeladas o en parafina de la biopsia del nervio para mostrar la mielina, el axoplasma y los productos metabólicos.

VALORACIÓN CARDIACA

La evaluación cardiológica es importante cuando se sospecha una miopatía, debido a que las distrofias musculares, las miopatías inflamatorias y las miopatías metabólicas cursan con afectación cardiaca (tabla 625.8). Con frecuencia, el electrocardiograma puede detectar signos precoces de una miocardiopatía o defectos de la conducción en pacientes clínicamente asintomáticos. En ocasiones puede estar indicado un estudio cardiológico más completo, incluyendo un ecocardiograma y una interconsulta a un cardiólogo pediátrico. También debe realizarse periódicamente una prueba de función pulmonar en las distrofias musculares y en otras enfermedades crónicas o progresivas de la unidad motora.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 625.8 Mutaciones genéticas y manifestaciones cardíacas de las enfermedades neuromusculares

ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR	MUTACIÓN GENÉTICA	MIOCARDIOPATÍA	ECG	ARRITMIA
Distrofia muscular de Duchenne	Distrofina	Dilatada	Intervalo PR acortado, intervalo QT prolongado, aumento de la relación QT:PT, hipertrofia del ventrículo derecho, ondas Q profundas en II, III, aVF, %, v6	Aumento de la FC basal, disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, latidos ventriculares prematuros (58% de los pacientes a los 24 años de edad)
Distrofia muscular de Duchenne, mujeres portadoras	Distrofina	Dilatada	Ninguna	Poco común
Distrofia muscular Becker	Distrofina	Dilatada	Trastornos del sistema de conducción	Similar a la DMD
Distrofia muscular de Emery Dreifuss autosómica dominante o distrofia muscular de cinturas proximal dominante IB	Laminas A/C	Dilatada	Anormalidades de conducción: intervalo PR prolongado y bradicardia sinusal	Fibrilación o flutter auricular y parada auricular. Disritmias ventriculares

Tabla 625.8 Mutaciones genéticas y manifestaciones cardíacas de las enfermedades neuromusculares (cont.)

ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR	MUTACIÓN GENÉTICA	MIOCARDIOPATÍA	ECG	ARRITMIA
Distrofia muscular de cinturas	$\alpha, \beta, \gamma, \delta$ sarcoglucanos	Dilatada	Bloqueo incompleto de rama derecha, ondas R altas en VI y V2 o hemibloqueo anterior izquierdo	Poco común
Distrofia muscular congénita	Laminina alfa 2	Dilatada	Ninguna	Ninguna
Distrofia muscular de cinturas 2I	Fukutina	Dilatada	Bloqueo del nodo AV y de rama, edad de inicio tardía en la adolescencia y principios de los 20	Arritmias auriculares y/o arritmias ventriculares
Emery Dreifuss ligada al X	Emerina	Raro	Anomalías de conducción: intervalo PR prolongado y bradicardia sinusal	Fibrilación auricular o flutter y parada auricular
Ataxia de Friedreich	Gen frataxina	Hipertrofia	Inversión de la onda T, desviación del eje izquierdo y anomalías de repolarización	Arritmias ventriculares
Distrofia miotónica tipo 1, infantil	Gen de la proteína cinasa de la distrofia miotónica	Hipertrofia	Enfermedad de conducción, intervalo PR prolongado, ensanchamiento del complejo QRS	Fibrilación y flutter auricular, bloqueo cardíaco completo
Distrofia miotónica tipo 1	Gen de la proteína cinasa de la distrofia miotónica	VI no compactado	Alteraciones de la conducción, intervalo PR prolongado, ensanchamiento del complejo QRS	Fibrilación y flutter auricular, bloqueo cardíaco completo

De Hsu DT: Cardiac manifestations of neuromuscular disorders in children, *Paediatr Respir Rev* 11:35-38, 2010, Table 1.

Capítulo 626

Trastornos del desarrollo muscular

Harvey B. Sarnat

Existe un grupo heterogéneo de trastornos neuromusculares congénitos que se denominan **miopatías congénitas** (tablas 626.1 y 626.2). La mayoría de estos trastornos poseen alteraciones subcelulares que solo pueden demostrarse mediante biopsia muscular, técnicas de histoquímica, inmunohistoquímica y microscopía electrónica. En otros, la anomalía en la biopsia muscular no es un defecto anatómico subcelular sino una aberración en la proporción y el tamaño de los tipos específicos de fibras musculares. Se demuestra una etiología genética en muchas de las miopatías congénitas, y el examen mediante genética molecular de muestras sanguíneas puede confirmar el diagnóstico sin una biopsia muscular en varias miopatías congénitas, distrofias musculares y en la atrofia muscular espinal.

La mayoría de las miopatías congénitas son *trastornos no progresivos*, pero algunos pacientes muestran un lento deterioro clínico acompañado de cambios histológicos del músculo. En algunas miopatías congénitas, como la miopatía nemalínica neonatal grave, la expresividad clínica puede amenazar la supervivencia debido a disfagia y a insuficiencia respiratoria y/o cardíaca. Algunos pacientes con miopatía congénita desarrollan una miocardiopatía (tablas 626.3 y 626.4). La mayoría de las enfermedades incluidas en la categoría de miopatías congénitas son hereditarias; algunas con rasgos mendelianos clásicos, y otras son esporádicas o mutaciones puntuales de novo. Aunque las características clínicas, incluido el fenotipo, pueden despertar una fuerte sospecha de miopatía congénita, el diagnóstico definitivo está determinado por los hallazgos histopatológicos en la biopsia muscular o mediante pruebas genéticas en linfocitos si se sospecha una mutación específica conocida. Las anomalías morfológicas e histoquímicas

difieren considerablemente de las de las distrofias musculares, las atrofias musculares espinales y las neuropatías, pero puede existir una coexpresión, ejemplificada por la desproporción del tipo de fibras musculares en la distrofia miotónica infantil congénita. Muchas son reminiscencias del desarrollo embrionario del músculo, lo que sugiere posibles defectos de la regulación genética del desarrollo muscular.

Las miopatías congénitas muestran con frecuencia relaciones genéticas más estrechas de lo que se había apreciado previamente entre entidades que poseen unos fenotipos patológicos en la biopsia muscular bastante diferentes y también una diferenciación en la expresión clínica con un grado de solapamiento. La mutación del gen de la *tropomiosina 3* (*TPM3*) es una de las etiologías bien documentadas de miopatía nemalínica, aunque mutaciones genéticas idénticas de este gen han mostrado que son capaces de producir una desproporción aislada congénita del tipo de fibras sin bastones de nemalina, miopatía con casquetes, miopatía centronuclear («miotubular») y enfermedad con núcleos centrales/minicore.

GENES REGULADORES MIOGÉNICOS Y LOCI GENÉTICOS DE LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL MÚSCULO

Existe una familia de cuatro genes reguladores miogénicos que comparten la codificación de factores de transcripción de las proteínas hélice básica-aspa-hélice asociadas a las secuencias de nucleótidos frecuentes del ADN. Estos genes dirigen la diferenciación del músculo estriado a partir de cualquier célula mesodérmica indiferenciada. El gen hélice básica-aspa-hélice más precoz en programar la diferenciación de los mioblastos es el factor miogénico 5 (*MYF5*). El segundo gen, la *miogenina*, promueve la fusión de los mioblastos para formar miotúbulos. La *herculina* (también conocida como *MYF6*) y el *MYOD1* son los otros dos genes miogénicos. El *Myf5* no puede realizar la diferenciación miogénica sin la *miogenina*, el *MyoD* y el *MYF6*. Cada uno de estos cuatro genes puede activar la expresión de al menos uno de los otros y, en determinadas circunstancias, también puede autoactivarse. Otro gen conocido como *myomaker* también facilita la fusión de los mioblastos. La expresión del *MYF5* y de la *herculina* es transitoria en la ontogénesis precoz, pero reaparece más tarde en la vida fetal y persiste durante la vida adulta.

Tabla 626.1 Clasificación de las distrofias musculares

DISTROFIA MUSCULAR	HERENCIA	NÚMERO OMIM	LOCUS	SÍMBOLO GENÉTICO	PROTEÍNA	LOCALIZACIÓN PRINCIPAL
Distrofia muscular de Duchenne o Becker	R-X	310200 (Duchenne); 300376 (Becker)	Xq21.2	DMD	Distrofina	Proteína asociada al sarcolema
DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS						
Tipo 1A	AD	159000	5q31	MYOT	Miotilina	Proteína asociada al sarcómero (disco Z)
Tipo 1B	AD	159001	1q21.2	LMNA	Lamina A/C	Proteína asociada a la lamina nuclear
Tipo 1C	AD	607780	3p25	CAV3	Caveolina 3	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 1D	AD	603511	7q	DNAJB6	Cochaperona DNAJB6	Proteína asociada al sarcómero (disco Z)
Tipo 1E	AD	602067	6q23	DES	Desmina	Proteína de filamento intermedio
Tipo 1F	AD	608423	7q32	Desconocido	Desconocida	Desconocida
Tipo 1G	AD	609115	4p21	Desconocido	Desconocida	Desconocida
Tipo 1H	AD	613530	3p23-p25	Desconocido	Desconocida	Desconocida
Tipo 2A	AR	253600	15q15.1	CAPN3	Calpaína 3	Proteína asociada a miofibrilla
Tipo 2B	AR	253601	2p13	DYSF	Disferlina	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 2C	AR	253700	13q12	SGCG	γ-sarcoglucono	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 2D	AR	608099	17q12-q21.33	SGCA	α-sarcoglucano	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 2E	AR	604286	4q12	SGCB	β-sarcoglucano	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 2F	AR	601287	5q33	SGCD	δ-sarcoglucano	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 2G	AR	601954	17q12	TCAP	Casquete de titina (teletonina)	Proteína asociada al sarcómero (disco Z)
Tipo 2H	AR	254110	9q31-q34	TRIM32	Proteína con motivo tripartito-32 (ubiquitina ligasa)	Proteína asociada al sarcómero (disco Z)
Tipo 2I	AR	607155	19q13.3	FKRP	Proteína relacionada con fukutina	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Tipo 2J	AR	608807	2q31	TTN	Titina	Proteína sarcomérica
Tipo 2K	AR	609308	9q34	POMT1	Proteína-1-O-manosiltransferasa 1	Enzimas glicosiltransferasas
Tipo 2L	AR	611307	11p14.3	ANO5	Anoctamina 5	Proteína transmembrana, posiblemente del retículo sarcoplásmico
Tipo 2M	AR	611588	9q31	FKTN	Fukutina	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Tipo 2N	AR	613158	14q24	POMT2	Proteína-O-manosiltransferasa 2	Enzimas glicosiltransferasas
Tipo 2O	AR	613157	1p34	POMGNT1	Proteína-O unida a manosa β 1,2-N-aminotransferasa 1	Enzimas glicosiltransferasas
Tipo 2P	AR	613818	3p21	DAG1	Glicoproteína 1 asociada a la distrofina	Proteína asociada al sarcómero
Tipo 2Q	AR	613723	8q24	PLEC1	Plectina 1	Proteína asociada al sarcolema (disco Z)
DISTROFIA MUSCULAR FACIOESCAPULOHUMERAL						
Tipo 1	AD	158900	4q35	Desconocido	DUX4 y reestructuración de cromatina	Nuclear
Tipo 2	AD	158901	18	Desconocido	SMCHD1	Mantenimiento estructural de la bisagra flexible del cromosoma que contiene el dominio 1

(Continúa)

Tabla 626.1 Clasificación de las distrofias musculares (cont.)

DISTROFIA MUSCULAR	HERENCIA	NÚMERO OMIM	LOCUS	SÍMBOLO GENÉTICO	PROTEÍNA	LOCALIZACIÓN PRINCIPAL
DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS						
Tipo 1 ligada a X	R-X	310300	Xq28	EMD	Emerina	Proteína de membrana nuclear Sarcómero y sarcolema
Tipo 2 ligada a X	R-X	300696	Xq27.2	FHL1	FHL1 (<i>four and a half LIM domain 1</i>) Lamina A/C	Proteína de membrana nuclear
Autosómica dominante	AD	2181350	1q21.2	LMNA	Lamina A/C	Proteína de membrana nuclear
Autosómica recesiva	AR	604929	1q21.2	LMNA	Lamina A/C	Proteína de membrana nuclear
Con defecto de nesprina 1	AD	612998	6q25	SYNE1	Proteína con repetición de espectrina, envoltura nuclear 1 (nesprina 1)	Proteína de membrana nuclear
Con defecto de nesprina 2	AD	5612999	4q23	SYNE2	Proteína con repetición de espectrina, envoltura nuclear 2 (nesprina 2)	Proteína de membrana nuclear
Distrofia muscular congénita con deficiencia de merosina (MDC1A)	AR	607855	6q2	LAMA2	Cadena α_2 de laminina (merosina)	Proteínas de la matriz extracelular
Distrofia muscular congénita AR	AR	604801	1q42	Desconocido	Desconocida	Desconocida
Distrofia muscular congénita y glicosilación anómala de distroglicano (MDC1C)	AR	606612	19q13	FKRP	Proteína relacionada con fukutina	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Distrofia muscular congénita y glicosilación anómala de distroglicano (MDC1D)	AR	608840	22q12	LARGE	Similar a la glicosiltransferasa	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Distrofia muscular congénita de Fukuyama	AR	253800	9q31–q33	FCMD	Fukutina	Enzimas glicosiltransferasas putativas
SÍNDROME DE WALKER-WARBURG						
Con defecto de fukutina	AR	236670	9q31–q33	FCMD	Fukutina	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Con defecto de proteína-O-manosiltransferasa 1	AR	236670	9q34	POMT1	Proteína-1-O-manosiltransferasa 1	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Con defecto de proteína-O-manosiltransferasa 2	AR	236670	14q24	POMT2	Proteína-O-manosiltransferasa 2	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Con defecto de proteína-O-unida a manosa β 1,2-N-aminotransferasa 1	AR	236670	1p34	POMGNT1	Proteína-O-unida a manosa β 1,2-N-aminotransferasa 1	Enzimas glicosiltransferasas
Con defecto de proteína relacionada con fukutina	AR	236670	19q13	FKRP	Proteína relacionada con fukutina	Enzimas glicosiltransferasas putativas
ENFERMEDAD MÚSCULO-OJO-CEREBRO						
Con defecto de proteína-O unida a manosa β 1,2-N-aminotransferasa 1	AR	253280	1p34	POMGNT1	Proteína-O unida a manosa β 1,2-N-aminotransferasa 1	Enzimas glicosiltransferasas
Con defecto de proteína relacionada con fukutina	AR	253280	19q13	FKRP	Proteína relacionada con fukutina	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Con defecto de proteína-O-manosiltransferasa 2	AR	253280	14q24	POMT2	Proteína-O-manosiltransferasa 2	Enzimas glicosiltransferasas
Distrofia muscular congénita producida por trastorno de la glicosilación	AR	NA	9q34.1	DPM2	Doliquil-fosfato manosiltransferasa polipéptido 2	Enzimas glicosiltransferasas
Distrofia muscular congénita producida por trastorno de la glicosilación	AR	NA	1q21.3	DPM3	Doliquil-fosfato manosiltransferasa polipéptido 3	Enzimas glicosiltransferasas
Distrofia muscular congénita con alteraciones estructurales mitocondriales	ADNmt	602541	22q13	CHKB	Colina cinasa	Proteínas del sarcómero y de membrana mitocondrial
Distrofia muscular congénita con síndrome de espina rígida	AR	602771	1p36	SEPN1	Selenoproteína N1	Proteína del retículo endoplasmático

Tabla 626.1 Clasificación de las distrofias musculares (cont.)

DISTROFIA MUSCULAR	HERENCIA	NÚMERO OMIM	LOCUS	SÍMBOLO GENÉTICO	PROTEÍNA	LOCALIZACIÓN PRINCIPAL
SÍNDROME DE ULLRICH						
Con defecto de la subunidad α_1 del colágeno tipo VI	AR	254090	21q22.3	COL6A1	Colágeno tipo VI, subunidad α_1	Proteínas de matriz extracelular
Con defecto de la subunidad α_2 del colágeno tipo VI	AR	254090	21q22.3	COL6A2	Colágeno tipo VI, subunidad α_2	Proteínas de matriz extracelular
Con defecto de la subunidad α_3 del colágeno tipo VI	AR	254090	2q37	COL6A3	Colágeno tipo VI, subunidad α_3	Proteínas de matriz extracelular
Distrofia muscular congénita con defecto de integrina α_7	AR	613204	12q13	ITGA7	Integrina α_7	Proteína externa del sarcolema
Distrofia muscular congénita con defecto de integrina α_9	AR	NA	3p21.3	ITGA9	Integrina α_9	Proteína externa del sarcolema
Distrofia muscular con lipodistrofia generalizada	AR	NA	17q21–q23	PTRF	Polimerasa I y factor de liberación de la transcripción (cavina 1)	Túbulos T y sarcolema
Distrofia muscular oculofaríngea	AD o AR	164300	14q11.2	PABPN1	Proteína nuclear 1 de unión a poliadenilato	Desconocida

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; NA, no asignado; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man; R-X, recesivo ligado al cromosoma X.
De Mercuri E, Muntoni F: Muscular dystrophies, Lancet 381:845-858, 2013, Table 1.

El locus humano del gen *MYOD1* se encuentra en el cromosoma 11, muy cerca del dominio asociado al rabdomiosarcoma embrionario. Los genes que codifican el *Myf5* y la *herculina* se encuentran en el cromosoma 12 y el de la *miogenina*, en el cromosoma 1.

Los genes miogénicos se activan durante la regeneración muscular y recapitulan el proceso del desarrollo; en especial, el *MyoD* es necesario para la activación de la célula madre miogénica (la célula satélite progenitora) en el músculo adulto. Los genes *PAX3*, *PAX7* y *WNT3a* también desempeñan un papel importante en la miogénesis e interactúan con cada uno de los cuatro genes básicos mencionados antes. Otro gen, la *miostatina*, es un regulador negativo del desarrollo muscular que evita la diferenciación de los miocitos. El papel exacto de los genes miogénicos en las miopatías por alteración del desarrollo muscular todavía no ha sido bien precisado.

Los genes miogénicos son importantes no solo para la miogénesis fetal sino también para la regeneración del músculo a cualquier edad, particularmente en enfermedades degenerativas como las distrofias musculares y las miopatías inflamatorias autoinmunes y en lesiones musculares secundarias a traumatismos o a toxinas. Las células satélites del músculo maduro, mediadoras de la regeneración, tienen el mismo origen somítico que las células embrionarias progenitoras musculares, pero los genes que las regulan son diferentes. *Pax3* y *Pax7* median la migración de los progenitores mioblasticos primitivos desde los miotomas de los somitas a sus sitios en los músculos periféricos del embrión, pero solo uno de los dos genes *Pax7* sigue actuando después del nacimiento para la supervivencia de las células satélite. Después de la etapa juvenil, ya no se requiere que las células satélite musculares (es decir, germinales) se activen para la regeneración muscular.

TRATAMIENTO DE LAS MIOPATÍAS CONGÉNITAS

El tratamiento sigue siendo en gran medida la atención de soporte para la insuficiencia respiratoria y las dificultades de alimentación y deglución en particular, pero se están investigando enfoques genéticos específicos para las mutaciones identificadas que puedan eventualmente revertir algunos de los déficits clínicos más incapacitantes. La administración de esteroides, así como otros agentes antiinflamatorios, que es útil en muchos pacientes con distrofia muscular de Duchenne, no es efectiva para las miopatías congénitas. Los resultados a largo plazo para algunas miopatías congénitas se observan en las figs. 626.1 y 626.2.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

626.1 Miopatía miotubular (miopatía centronuclear)

Harvey B. Sarnat

El término **miopatía miotubular** es erróneo porque implica una detención de la maduración del músculo fetal durante el estadio miotubular del desarrollo muscular a las 8-15 semanas de gestación. Se basa en el aspecto morfológico de las fibras musculares: una fila central de núcleos y mitocondrias situados en el centro del citoplasma; las miofibrillas contráctiles forman un cilindro alrededor de este centro (fig. 626.3). Estas fibras musculares morfológicamente anómalas no son verdaderos miotúbulos fetales; de ahí que se prefiera el término más neutral y descriptivo de **miopatía centronuclear**.

PATOGENIA

El mecanismo patogénico común supone la pérdida de la proteína miotubularina, lo que da lugar a alteraciones estructurales y funcionales en la organización de los túbulos T y del retículo sarcoplasmico, y a un acoplamiento defectuoso en la excitación-contracción. Aunque los modelos animales en los que se bloquea el gen *Mtm1* muestran una reducción grave de la liberación de calcio mediada por el receptor de rianodina 1, las mutaciones *MTM1* humanas no afectan la homeostasis del calcio y la liberación de calcio mediada a través del receptor de rianodina 1, aunque sí afectan el tamaño del miotúbulo y el contenido nuclear. En los miotúbulos fetales verdaderos, la migración periférica de los núcleos centrales y el núcleo de las mitocondrias internucleares se inicia por la regresión de los filamentos intermedios de vimentina fetal a las 15-20 semanas de gestación, que sostienen estas estructuras en el centro del miotúbulo, pero este no es el mecanismo de las miopatías centronucleares, excepto quizás en la *distrofia miotónica neonatal*, que implica la detención de la maduración de algunas miofibras.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al final de la gestación puede haber una disminución de los movimientos fetales. El polihidramnios es una complicación frecuente debida a la debilidad muscular faríngea del feto y a la incapacidad para deglutir el líquido amniótico.

Al nacer, los lactantes afectados tienen una disminución de masa muscular a nivel de los músculos axiales, de cinturas y distales, así como hipotonía generalizada grave y debilidad muscular difusa. El trabajo respiratorio puede ser ineficaz y puede precisar apoyo ventilatorio. Pueden necesitar soporte

Tabla 626.2 | Signos clínicos de la distrofia muscular

DISTROFIA MUSCULAR	FUNCIÓN MOTORA	DISTRIBUCIÓN DE LA DEBILIDAD	ESPINA RÍGIDA	MIOCARDIOPATÍA	COMPROMISO RESPIRATORIO	CURSO DE LA ENFERMEDAD	CK AUMENTADA	OTROS SIGNOS
DISTROFIA MUSCULAR DE INICIO CONGÉNITO								
Distrofia muscular congénita con deficiencia de merosina	En pacientes con deficiencia de merosina generalmente no se logra la deambulación independiente	Miembros superiores > miembros inferiores	–	Infrecuente	++	Lentamente progresivo	++	Cambios en la sustancia blanca en la RM cerebral
Distrofia muscular congénita y glicosilación anómala de distroglucano (síndrome de Walker-Warburg, enfermedad musculo-ójo-cerebro, distrofia muscular congénita tipo 1C, etc.)	Distrofia muscular congénita con síndrome de espina rígida tipo 1 (SEPN1)	Miembros superiores > miembros inferiores	–	Infrecuente	+	Lentamente progresivo	++	Cambios estructurales cerebrales frecuentes
Síndrome de Ullrich								
	Distrofia muscular	Deambulación lograda	Músculos axiales > extremidades	++ –	Insuficiencia respiratoria precoz	Progresión de síntomas respiratorios > signos motores	No +	Escoliosis
	congénita con síndrome de espina rígida tipo 1 (SEPN1)							
	Síndrome de Ullrich	Deambulación lograda en ~50%, pero perdida hacia la mitad de la 2.ª década	Proximal y axial	++ –	Insuficiencia respiratoria precoz	Progresión de síntomas respiratorios y de signos motores	No +	Laxitud distal
DISTROFIA MUSCULAR DE INICIO PRECOZ A INICIO INFANTIL								
Distrofia muscular de Duchenne	Deambulación independiente lograda pero perdida antes de los 13 años	Proximal > distal (patrón A)	–	++	++	Progresión de signos motores, cardíacos y respiratorios	++	Retraso mental en el 30%
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss con deficiencia de laminina AC (tipo 2)	Deambulación lograda en todos los casos excepto en casos raros de inicio congénito	Escapuloperoneal (patrón B)	++	+++	En la edad adulta en la forma típica, aunque también en la infancia (variantes congénitas)	Lentamente progresivo	+ (+)	Asociación frecuente con lipodistrofia tipo Dunningham
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de laminina AC (tipo 1B)	Deambulación independiente lograda, progresión variable	Proximal > distal (patrón A)	+	++	En la edad adulta	Progresión de signos cardíacos > signos motores	+ (+)	Ninguno
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de calpaína (tipo 2A)	Deambulación lograda	Proximal > distal (patrón A)	+	–	Infrecuente	Progresión lenta	++	Ninguno
DISTROFIA MUSCULAR DE INICIO INFANTIL Y EN LA EDAD ADULTA								
Distrofia muscular de Becker	Deambulación independiente lograda, progresión variable	Proximal > distal (patrón A)	–	++	Infrecuente	Progresivo con variabilidad sustancial	++	Ninguno
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de sarcoglucano (tipos 2C, 2D, 2E, 2F)	Deambulación independiente lograda, generalmente perdida en la 2.ª década	Proximal > distal (patrón A)	–	++	++	Progresión de signos motores, cardíacos y respiratorios	++	Ninguno

Distrofia muscular de cinturas con glicosilación anómala de distroglucano (tipos 2I, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O)	Deambulación independiente lograda, progresión variable	Proximal > distal (patrón A)	–	++	+ (+)	Progresivo	++	Retraso mental señalado en algunos casos
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de disferilina (tipo 2B)	Deambulación independiente siempre lograda	Patrones A y E	–	–	–	Progresivo en la edad adulta	++	Ninguno
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de teletonina (tipo 2G)	Deambulación independiente lograda, generalmente perdida en la 4. ^a década	Proximal > distal (patrón A); en algunos patrón B	–	+	+	Progresivo en la edad adulta	+ (+)	Ninguno
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de titina (tipo 2J)	Deambulación independiente lograda	Proximal > distal (patrón A), aunque también patrón E	–	–	–	Aproximadamente la mitad pierden la deambulación en la edad adulta	++	Ninguno
Distrofia facioescapulohumeral	Deambulación independiente lograda, progresión variable	Patrón D	–	–	Raro y leve	Lentamente progresivo	No +	Sordera neurosensorial y degeneración retiniana
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss con deficiencia de merina (tipo 1)	Deambulación independiente lograda, progresión variable	Escapuloperoneal (patrón B)	+ ++	Infrecuente	Progresión de signos cardíacos > signos motores	+ (+)	Ninguno	
DISTROFIA MUSCULAR DE INICIO EN EL ADULTO								
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de anocatamina (tipo 2L)	Inicio en la edad adulta, proporción varones:mujeres de 8:1	Principialmente extremidades inferiores patrón A, raramente patrón E	–	–	–	Lentamente progresivo en la edad adulta	++	Ninguno
Distrofia muscular de cinturas tipo 1A (motilina)	Deambulación independiente lograda	Proximal > distal (patrón A)	–	–	–	En general, lentamente progresivo en la edad adulta	+	Disartria en algunos casos
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de caveolina (tipo 1C)	Deambulación independiente lograda; puede verse ondulación antes de la debilidad	Proximal y distal	–	+	–	Lentamente progresivo, variable	++	Calambres, ondulación, contracturas repetidas inducidas por la percusión

– ausente; +, leve; ++, grave; +(+), variable; CK, creatina cinasa; N, normal.

De Mercuri E, Muntoni F: Muscular dystrophies, Lancet 381:845-853, 2013, Table 2.

Tabla 626.3 Afectación cardiaca en las distrofias musculares

DISTROFIA MUSCULAR	INICIO Y PRIMEROS SIGNOS	PROGRESIÓN	MUERTE CARDIACA	VIGILANCIA
Distrofia muscular de Duchenne	Miocardiopatía dilatada con fracción de eyeción del ventrículo izquierdo reducida después de los 10 años de edad	Miocardiopatía dilatada en casi todos los pacientes hacia los 18 años. Arritmias ventriculares en pacientes más mayores	Insuficiencia cardiaca congestiva o muerte súbita en el 20% de los pacientes, aunque la contribución cardiaca en la muerte de pacientes ventilados está ahora bien establecida	Ecocardiografía cada 2 años en la 1. ^a década de vida y anualmente después de los 10 años (o más frecuentemente si se identifican anomalías)
Distrofia muscular de Becker	Miocardiopatía dilatada, generalmente después de los 10 años de edad	Presente en el 40% de los pacientes mayores de 18 años y en más del 80% de los mayores de 40 años. La mayoría de los pacientes desarrollan una miocardiopatía dilatada seguida de arritmias ventriculares	Se estima que hasta el 50% de los casos fallecen por insuficiencia cardiaca congestiva y arritmias. Comunicados trasplantes cardíacos	Ecocardiografía al menos cada 5 años
Distrofia miotónica	Pueden producirse alteraciones cardíacas tan pronto como en la 2. ^a década de vida	Se producen déficits de conducción en alrededor del 65% de los pacientes adultos	20-30% de los pacientes; media de 54 años. Muerte súbita producida principalmente por bloqueos de conducción, aunque las taquiarritmias ventriculares son también una causa posible de muerte	ECG anualmente. Monitorización Holter recomendada en pacientes con alteraciones ECG para detectar bloqueos de conducción y arritmias asintomáticas
DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS				
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss recesiva ligada al X (tipo 1)	Trastornos de la conducción generalmente en la 2. ^a década	Podría estar afectado el miocardio ventricular, lo que da lugar a una dilatación ventricular leve y a una función sistólica entre normal y baja	La muerte súbita es con diferencia la causa de muerte más frecuente y puede ser tremendamente impredecible	Están indicados ECG y la monitorización Holter anual. Debería considerarse la implantación de un marcapasos si se desarrolla enfermedad de nodo sinusal o de nodo auriculoventricular. Puede necesitarse un desfibrilador en algunos pacientes
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss 2 y distrofia muscular de cinturas 1B	Patología de conducción e insuficiencia cardíaca	Arritmias (bradicardia sinusal, bloqueo de conducción auriculoventricular o arritmias auriculares) presentes en el 92% de pacientes mayores de 30 años	También se ha comunicado muerte súbita en pacientes con marcapasos. En raras ocasiones, también se ha comunicado muerte con desfibrilador. Insuficiencia cardíaca. Se han comunicado trasplantes cardíacos	Están indicados ECG y la monitorización Holter anual. Debería considerarse la implantación de un desfibrilador, ya que el marcapasos no tiene un efecto sustancial sobre la mortalidad
DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS				
Sarcoglucomopatías	Alteraciones ECG y/o ecocardiográficas comunicadas en el 20-30% de los pacientes (especialmente las variantes β y δ ; menos común en la variante α)	Puede aparecer miocardiopatía dilatada grave y arritmias ventriculares letales en pacientes con distrofia similar a la distrofia muscular de Duchenne	Normalmente por insuficiencia cardíaca. Se han comunicado trasplantes cardíacos	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones
Distrofia muscular de cinturas tipo 2I	Se ha comunicado afectación cardíaca en el 29-62% de las distrofias musculares de cinturas tipo 2I. Puede comenzar una miocardiopatía dilatada en la adolescencia	Insuficiencia cardíaca sintomática a lo largo del tiempo, a una media de edad de 38 años (rango: 18-58 años)	Insuficiencia cardíaca. Se han comunicado trasplantes cardíacos	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones
Distrofia muscular de cinturas tipo 1E	Miocardiopatías dilatada, restrictiva e hipertrófica y arritmias. En algunos pacientes, la afectación cardíaca puede preceder a la debilidad muscular	Signos cardíacos mayores, como bloqueo auriculoventricular, pueden ser el síntoma de presentación o suceder dentro de la década de inicio de la debilidad muscular	Complicaciones cardíacas que amenazan la vida en aproximadamente el 50% de los pacientes, a una media de edad de 40 años, incluidas muerte súbita, insuficiencia cardíaca terminal, bloqueo auriculoventricular y síncope	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones

Tabla 626.3 Afectación cardiaca en las distrofias musculares (cont.)

DISTROFIA MUSCULAR	INICIO Y PRIMEROS SIGNOS	PROGRESIÓN	MUERTE CARDIACA	VIGILANCIA
DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA				
Distrofia muscular congénita tipo 1A	Comunicaciones ocasionales de una función sistólica ventricular izquierda reducida	No bien caracterizada	Rara por insuficiencia cardiaca	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones
Distrofia muscular congénita de Fukuyama	Puede desarrollarse en la 2.ª década disfunción sistólica ventricular izquierda	Insuficiencia cardiaca sintomática a lo largo del tiempo	Puede producirse la muerte por insuficiencia cardiaca congestiva a la edad de 20 años	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones
Distrofia muscular congénita tipo 1C	Miocardiopatía dilatada comunicada en niños pequeños	No bien caracterizada	No comunicada	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones
Distrofia muscular facioescapulohumeral	Infrecuente	No bien caracterizada	No comunicada	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones

ECG, electrocardiograma.

De Mercuri E, Muntoni F: Muscular dystrophies, *Lancet* 381:845-858, 2013, Table 3.**Tabla 626.4** Miopatías que desarrollan arritmias ventriculares o muerte súbita cardiaca

MIOPATÍAS	ARRITMIAS	MUERTE SÚBITA CARDIACA
DMD, XL-EDMD, MD1, MD2, canalopatía-RyR, MP mitocondrial, FAOD, VLCAD, enfermedad de Danon	TV	R
DMB	TV por reentrada	R
Laminopatías	TV, fibrilación ventricular	R
FSH, parálisis periódica hipopotasémica	TV	Nr
MFM	TV no sostenida	R
Desminopatía, MELAS	TV sostenida	R
NARP, PEO	TV no sostenida	Nr
KSS	Torsades de pointes	R
Déficit de CPT-II	Parada cardíaca	R
Síndrome de Barth	Arritmias ventriculares	R

CPT, carnitina palmitil transferasa; DMB, distrofia muscular de Becker; DMD, distrofia muscular de Duchenne; FSH, distrofia muscular facioescapulohumeral; MD1, MD2, distrofia miotónica; MELAS, encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y accidente cerebrovascular; MFM, miopatía miofibrilar; MP, miopatía; NARP, neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa; Nr, no informado; PEO, oftalmoplejía externa progresiva; R, informado; XL-EDMD, distrofia muscular de Emery-Dreifuss.

Modificada de Finsterer J, Stollberger C, Keller H: Arrhythmia-related workup in hereditary myopathies, *J Electrocardiol* 45: 376-384, 2012, Table 5.

ha publicado un caso de bloqueo AV completo sin miocardiopatía en un paciente con miopatía miotubular ligada al X confirmada. No se asocian anomalías congénitas del sistema nervioso central (SNC) ni de otros sistemas. Se ha publicado el caso de un único paciente con demencia progresiva que tenía una mutación que eliminaba la señal de inicio del exón 2. Ahora se conocen también pacientes con síntomas mucho más leves o de inicio a una edad mucho más tardía con mutaciones del mismo gen. Algunos de estos son portadores *manifestados*.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los niveles séricos de creatina cinasa (CK) son normales. El electromiograma no muestra signos de denervación; suele ser normal, pero puede mostrar mínimas alteraciones miopáticas inespecíficas en los primeros meses de vida. La velocidad de conducción nerviosa puede estar disminuida, pero habitualmente es normal. El electrocardiograma es normal. No se observa cardiomegalia en la radiografía de tórax; las costillas pueden ser delgadas.

DIAGNÓSTICO

Si hay una sospecha diagnóstica importante debido a la presentación clínica, especialmente si el diagnóstico se confirmó en un hermano, pueden realizarse estudios genéticos en el periodo neonatal. En la mayoría de los casos, el diagnóstico no es tan evidente, aunque los hallazgos de la biopsia muscular son diagnósticos desde el nacimiento, incluso en los prematuros. Más del 90% de las fibras musculares son pequeñas y tienen núcleos vesiculares grandes situados en una sola fila central. Los espacios entre los núcleos están ocupados por sarcoplasma que contiene mitocondrias. Las tinciones histoquímicas para la actividad enzimática oxidativa y el glucógeno revelan una distribución central, como en los miotúbulos fetales. El cilindro de miofibrillas muestra una diferenciación histoquímica madura con las tinciones de adenosina trifosfatasa. El tejido conjuntivo de los husos musculares, los vasos sanguíneos, los nervios intramusculares y las placas motoras terminales es maduro. Las características ultraestructurales de la miopatía miotubular neonatal, excepto las que definen la enfermedad, también son maduras. La microscopía electrónica muestra triadas desorganizadas y pérdida focal de miofilamentos. La vimentina y la desmina muestran una intensa inmunorreactividad en las fibras musculares en la miopatía miotubular, que no se observa en el músculo de un recién nacido normal a término. Varias miotubularinas están presentes en las plaquetas circulantes y pueden ser una simple prueba de detección no invasiva en pacientes con sospecha de esta enfermedad. Se dispone del marcador genético molecular en sangre, que es útil tanto para confirmar el diagnóstico como para realizar el diagnóstico prenatal si hay una fuerte sospecha debida a los antecedentes familiares.

El diagnóstico prenatal por amniocentesis es posible en aquellos fetos con alta sospecha. El diagnóstico diferencial con otras formas de miopatía congénita está recogido en la tabla 626.5.

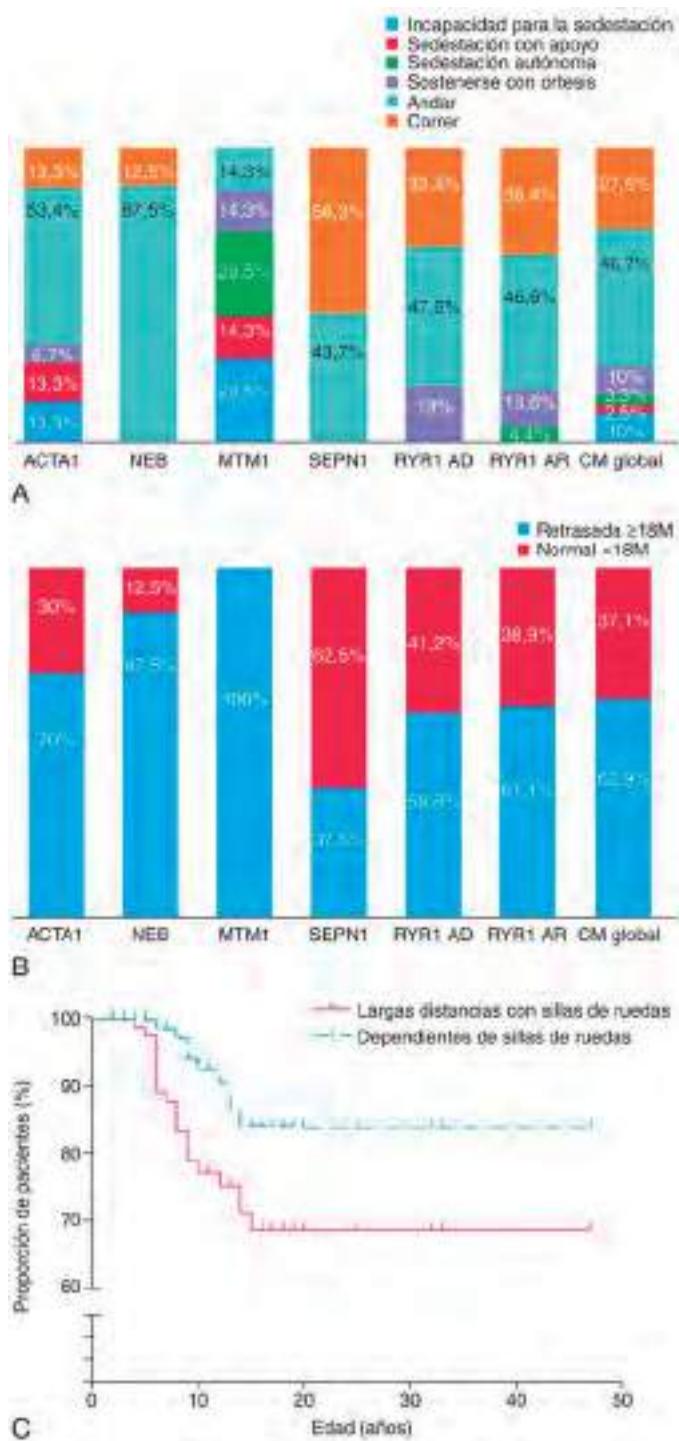


Fig. 626.1 Habilidades motoras. A, Capacidad motora máxima: todos los pacientes con mutaciones *SEPN1* y *NEB* caminaron de forma independiente, mientras que la capacidad motora fue más variable con otros antecedentes genéticos. B, Edad de deambulación: la mayoría de los pacientes ambulatorios caminaron tarde (39,3%) o en el límite superior de lo normal, a los 18 meses (23,6%). En el último seguimiento, el 3,2% eran menores de 18 meses. C, Curva de Kaplan-Meier que muestra el uso de sillas de ruedas en pacientes que alcanzaron deambulación independiente: 20 de 89 (22,5%) comenzaron con una silla de ruedas manual para largas distancias, mientras que se observó un mayor deterioro del rendimiento motor en 8 de 20, que se convirtieron en dependientes de sillas de ruedas. ACTA1, músculo esquelético α -actina; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CM, miopatía congénita; MTM1, miotubularina; NEB, nebulina; RYR1, receptor de rianodina tipo 1; SEPN1, selenoproteína N. (De Colombo I, Scoto M, Manzur AY, et al: Congenital myopathies, Neurology 84:28-35, 2015. Fig. 3.)

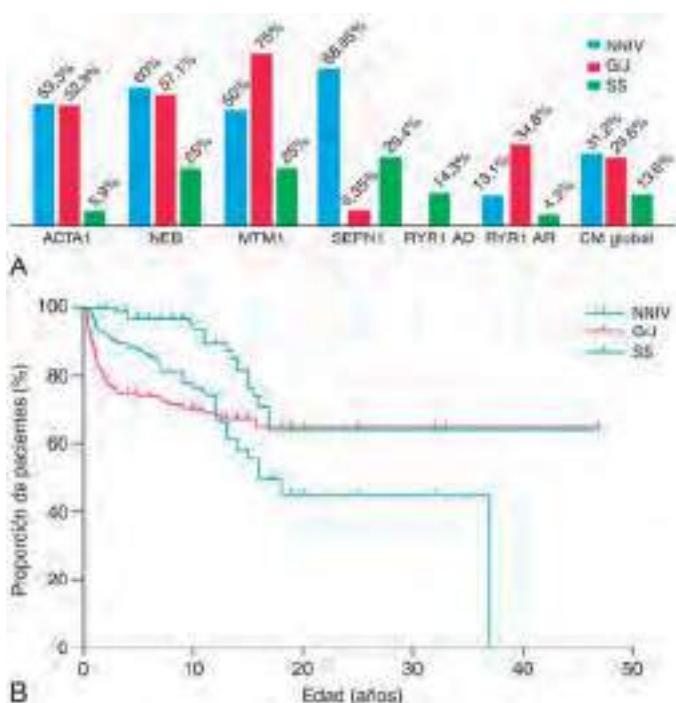


Fig. 626.2 Procedimientos respiratorios, de alimentación y ortopédicos. A, Prevalencia de NNIV, G/J y SS según los antecedentes genéticos: en general, aproximadamente un tercio de los casos requirieron NNIV y G/J. Solo una minoría de los casos requirió cirugía de escoliosis. B, Curvas de Kaplan-Meier que muestran ventilación, G/J y pacientes sin SS: NNIV se inició a una edad media de 8,53 años, mientras que G/J se colocó antes, a una edad media de 2,74 años, generalmente dentro del primer año. SS se realizó a una edad media de 12,0 años. AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CM, miopatía congénita; G/J, gastrostomía/yejunostomía; NNIV, ventilación nocturna no invasiva; SS, cirugía de escoliosis. (De Colombo I, Scoto M, Manzur AY, et al: Congenital myopathies, Neurology 84:28-35, 2015, Fig. 4.)

GENÉTICA

Al menos hay cinco genes implicados en este trastorno y representan aproximadamente el 80% de los pacientes. Estos incluyen mutaciones de la miotubularina (*gen MTM1*) con manifestaciones graves ligadas al X; de la dinamina 2 (*DNM2*), de aparición autosómica dominante o esporádica; mutaciones de la anfifisina 2 (*BIN1*) y de la titina (*TTN*) con una herencia autosómica recesiva, y del receptor 1 de la rianodina (*RYR1*), de aparición autosómica recesiva o esporádica.

La *herencia recesiva ligada al cromosoma X* es el rasgo más común en esta enfermedad cuando afecta a varones. Las madres de los lactantes afectados están clínicamente asintomáticas, pero en su biopsia muscular se pueden encontrar mínimas alteraciones. Mediante ligamiento genético en el cromosoma X se ha localizado la enfermedad en el locus Xq28, un locus diferente al del gen Xp21 de las distrofias musculares de Duchenne y de Becker. Se ha identificado una delección en el gen responsable *MTM1*. Este codifica una proteína denominada miotubularina. Este gen pertenece a una familia de genes similares que codifican varios tipos de fosfatidilinositol-3-fosfatases, enzimáticamente activas e inactivas, que forman dímeros. *MTM1*, dinamina y anfifisina 2 se localizan en la pared del túbulo T en tríadas. Esta región crucial es donde el potencial de acción libera una señal al receptor de rianodina para liberar calcio. La patogenia se debe a alteraciones en la regulación de la actividad enzimática y en la unión a otras proteínas, inducida por interacciones de los dímeros. Aunque está implicado un único gen, cinco mutaciones puntuales diferentes y muchos alelos diferentes, así como duplicaciones extensas, pueden producir la misma enfermedad clínica. Las mutaciones de la proteína dinamina 2 producen una forma autosómica dominante de miopatía centronuclear y pueden representar más de la mitad de todos los pacientes con miopatía centronuclear, aunque estos casos habitualmente son leves y pueden no manifestarse clínicamente hasta la vida adulta como una debilidad lenta progresiva y una seudohipertrofia muscular generalizada.

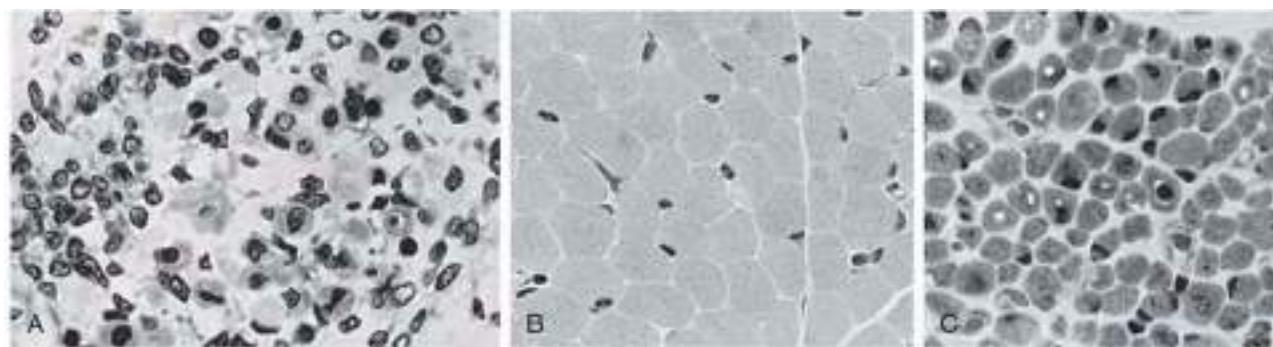


Fig. 626.3 Sección transversal del músculo de un feto humano de 14 semanas (**A**), un recién nacido a término normal (**B**) y un recién nacido a término con una miopatía miotubular recesiva ligada al cromosoma X (**C**). Las miofibras tienen un núcleo central grande en el feto y en la miopatía miotubular, y los núcleos se encuentran en la periferia de la fibra muscular tanto en el recién nacido a término como en el adulto (hematoxilina-eosina, $\times 500$).

Tabla 626.5 Miopatías congénitas específicas: signos clínicos distintivos

MIOPATÍA	HIPOTONÍA NEONATAL Y DEBILIDAD	FORMA GRAVE CON MUERTE NEONATAL	DEBILIDAD FACIAL	PTOSIS	DEBILIDAD MUSCULAR EXTRAOCULAR
Enfermedad con núcleos centrales	+	0	\pm	0	0
Miopatía nemalínica	+	+	+	0	0
Miopatía miotubular (miopatía centronuclear)	+	+	+	+	+
Desproporción congénita del tipo de fibras	+	\pm	\pm	0	+

+, signo frecuente; \pm , signo variable; 0, no característico.

De Volpe JJ: *Neurology of the newborn*, ed 5, Philadelphia, 2008, Elsevier Saunders, p. 820.

También se conocen otras formas de miopatía centronuclear menos frecuentes; algunas son autosómicas recesivas y afectan a ambos sexos, y otras, de carácter esporádico de causa genética desconocida. Las formas recesivas a veces se dividen en una forma de inicio precoz con o sin oftalmoplejía y una forma de inicio tardío sin oftalmoplejía.

TRATAMIENTO

En la actualidad solo se dispone de tratamiento de soporte y paliativo. La escoliosis progresiva puede tratarse mediante una amplia fusión posterior. Los estudios genéticos y neuropatológicos de la miopatía centronuclear (miotubular) ligada al X han conducido a una terapia génica eficaz en ratones y en perros: los animales son más ambulantes y mejoran la debilidad, y la terapia génica da como resultado la expresión a largo plazo del transgén miotubular con un rendimiento muscular y función neurológica normal en ausencia de patología muscular. Se están realizando ensayos en humanos de la terapia génica para la miopatía centronuclear ligada al cromosoma X.

PRONÓSTICO

Cerca del 75% de los neonatos con afectación grave de la enfermedad ligada al X fallecen en las primeras semanas o pocos meses de vida. Los que sobreviven no presentan una evolución progresiva, pero tienen incapacidades físicas, raras veces caminan y presentan hipotonía grave. Las formas de comienzo tardío y especialmente las autosómicas dominantes tienen un pronóstico mucho mejor, a menudo con una debilidad estática leve. El tratamiento mediante terapia génica puede cambiar drásticamente este pronóstico.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

asociada a diversos trastornos no relacionados, como la miopatía nemalínica y la enfermedad de Krabbe (leucodistrofia de células globoideas), que aparece en una fase temprana de la enfermedad antes de manifestarse la neuropatía, la distrofia muscular congénita con deficiencia de meroquina (ocasionalmente), la hipoplásia cerebelosa y otras malformaciones cerebrales, el síndrome alcohólico fetal, algunas glucogenosis, el déficit múltiple de sulfatasa, el síndrome de Lowe, la miopatía de espina rígida y algunos casos infantiles de distrofia miotónica congénita. Por tanto, la DCTFM debe considerarse un síndrome. Se han confirmado varias mutaciones genéticas específicas, incluidas *TPM2*, *TPM3*, *MYH7*, *ACTA1* y *LMNA*.

PATOGENIA

La asociación de la DCTFM con hipoplásia cerebelosa sugiere que la patogenia puede deberse a una influencia suprasegmentaria anormal sobre la unidad motora en desarrollo durante la fase de diferenciación histoquímica del músculo entre las 20 y las 28 semanas de gestación. El tipo de fibras musculares y su crecimiento están determinados por la inervación y pueden mutar incluso en los adultos. Aunque la DCTFM realmente no se corresponde con ningún estadio normal del desarrollo, parece ser un trastorno embrionario de la diferenciación y el crecimiento del tipo de fibras.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como proceso aislado, no asociado a otras enfermedades, la DCTFM es habitualmente un trastorno *no progresivo* que se manifiesta al nacer. Los pacientes presentan hipotonía y debilidad muscular generalizada, pero la debilidad generalmente no es grave. Un 25% de los pacientes pueden tener *contracturas* al nacimiento. Es habitual que el lactante tarde en conseguir el control cefálico y que presente un retraso del desarrollo motor. La marcha libre generalmente se consigue entre los 18 y los 24 meses. Debido a la hipotonía, puede producirse subluxación de las caderas. La masa muscular está disminuida. La atrofia muscular y la hipotonía son desproporcionadas en relación con la debilidad muscular y el niño puede tener más fuerza de la que se espera durante la exploración. La miocardiopatía es una complicación rara. La debilidad respiratoria generalmente es leve, pero puede demostrarse en el 30% de los recién nacidos y los lactantes pequeños. La disfagia es poco frecuente, excepto si la DCTFM es secundaria a distrofia miotónica, miopatía nemalínica o una enfermedad metabólica sistémica con encefalopatía añadida.

626.2 Desproporción congénita del tipo de fibras musculares

Harvey B. Sarnat

La desproporción congénita del tipo de fibras musculares (DCTFM) se presenta como una miopatía congénita aislada, aunque también se desarrolla

La facies de los niños con DCTFM con frecuencia hace sospechar el diagnóstico, sobre todo cuando el niño es derivado para valorar un retraso del desarrollo e hipotonía. El cráneo es dolicocefalo y existe debilidad muscular facial. El paladar generalmente es muy ojival. Los músculos del tronco y las extremidades son hipotróficos. El fenotipo es muy similar al de la miopatía nemalínica, que también puede asociar una DCTFM como parte del fenotipo clínico. Los pacientes no refieren mialgias. La evolución clínica generalmente no es progresiva o solo lentamente progresiva a menos que esté asociada con otras miopatías congénitas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los resultados de la CK sérica, el electrocardiograma, el estudio electromiográfico y la velocidad de conducción nerviosa son normales en la DCTFM aislada. Cuando se asocian otras enfermedades, las pruebas de laboratorio mostrarán las características específicas de dichos trastornos. Los estudios genéticos específicos están indicados si hay antecedentes familiares.

DIAGNÓSTICO

La DCTFM se diagnostica mediante una biopsia muscular que muestra una desproporción tanto en el tamaño como en el cociente relativo del tipo histoquímico de fibras: las fibras tipo I son uniformemente pequeñas y más numerosas que las fibras tipo II, que son hipertróficas. No se observa degeneración de las fibras musculares ni otras alteraciones miopáticas. La biopsia es diagnóstica al nacer. La tabla 626.5 enumera las características que distinguen la DCTFM de otras miopatías congénitas. La atrofia selectiva o incluso la hipoplasia de miofibras de tipo II no son DCTFM, aunque a veces se han etiquetado como *DCTFM inversa*.

GENÉTICA

Muchos casos de DCTFM simple son esporádicos, aunque en algunas familias está bien documentada una herencia autosómica recesiva y en otras se sospecha un rasgo autosómico dominante. Las formas hereditarias tienen una base genética heterogénea. Se ha documentado una mutación en el gen del receptor de la insulina en el locus 19p13.2. Se ha visto una translocación, t(10;17) en una familia. También se ha descrito transmisión ligada al cromosoma X en el locus Xp23.12-p11.4 y en el locus Xq13.1-q22.1. Las mutaciones del gen *LMNA* producen DCTFM familiar, claramente una mutación de la línea germinal con transmisión autosómica mendeliana. En tres familias diferentes con DCTFM se ha demostrado una mutación de cambio de sentido en heterocigosis en el gen de la α -actina del músculo esquelético (*ACTA1*), pero es posible que este defecto genético ocurra en una minoría de casos; la alteración genética más frecuentemente encontrada son las mutaciones en *TPM3* o *TPM2*. Las duplicaciones extensas del gen *TPM3* pueden producir una DCTFM. Las mutaciones de novo en *MYH7* conducen a la omisión de exón. En la DCTFM asociada con hipoplasia cerebelosa, el efecto epigenético se produce sobre el desarrollo del cerebro, y la expresión muscular es secundaria.

TRATAMIENTO

No se dispone de tratamiento farmacológico. La fisioterapia puede ser útil en algunos pacientes para reforzar los músculos que no se ejercitan lo suficiente con las actividades diarias. Las contracturas congénitas leves con frecuencia responden bien a ejercicios suaves que aumenten la amplitud de movimiento, y raramente requieren yesos o cirugía. La relativa rareza de las miopatías congénitas de inicio temprano, como la DCTFM, y la diversidad del genotipo dificultan las terapias genéticas específicas, pero la identificación de mecanismos moleculares específicos y nuevas estrategias de modificación genética son una base para la terapia futura.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

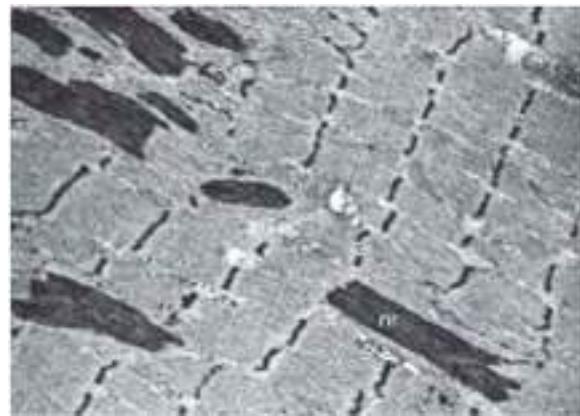


Fig. 626.4 Microfotografía electrónica de un músculo del paciente mostrado en la figura 626.6. Se observan los cuerpos nemalínicos (nr) en muchas miofibrillas. Son idénticos en composición a las bandas Z normales (z) ($\times 6.000$).

por actina, α -actinina, tropomiosina 3 y la proteína nebulina. La formación de los cuerpos nemalínicos puede constituir una reacción inusual de las fibras musculares a una lesión específica, porque estas estructuras en bastón raramente se han encontrado en otras enfermedades. Son muy abundantes en la miopatía congénita conocida como *enfermedad nemalínica*. La mayor parte de los bastones se encuentran en el interior de las miofibrillas, pero en ocasiones se observan bastones intranucleares mediante microscopía electrónica. Se observan bastones intranucleares fundamentalmente en neonatos con debilidad grave, normalmente indican mutaciones de *ACTA1* y pueden coexistir con los bastones citoplasmáticos más habituales. La miopatía nemalínica producida por mutaciones de *ACTA1* es una dentro del espectro de las actinopatías.

Las mutaciones en la tropomiosina 2 (*TPM2*) pueden producir una miopatía congénita *relacionada* con la miopatía nemalínica, denominada miopatía en casquete, en la cual se observan focalmente en la periferia de las fibras acúmulos de miofilamentos distorsionados. Pueden coexistir con cuerpos nemalínicos miofibrillares. Se demuestra un mosaicismo somático en la miopatía nemalínica relacionada con *TPM2* con estructuras en casquete.

Las mutaciones en los genes Kelch BTB específicos del músculo (*KBTBD13*, *KLHL40*, *KLHL41*) causan miopatía nemalínica con posibles características en la biopsia muscular. Las mutaciones autosómicas dominantes *KBTBD13* se identifican en familias con miopatía y núcleos de nemalina. Las mutaciones autosómicas recesivas *KLHL40* y *KLHL41* se describen en la miopatía nemalínica de inicio temprano grave con fenotipos de acinesia fetal y fracturas congénitas (v. cap. 626.10).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se conocen formas prenatales, neonatales, infantiles, juveniles y de inicio en la edad adulta de la enfermedad. Hay un grado muy variable de debilidad muscular, que va desde presentaciones dentro del espectro de *acinesia fetal* hasta adultos levemente afectados. Todas las características definitorias de las miopatías congénitas pueden ocurrir en diferentes contextos; aunque no existe una correlación clara entre genotipo y fenotipo, puede haber indicios clínicos de mutaciones específicas. Las formas prenatales y neonatales son graves y generalmente fatales por fallo respiratorio desde el nacimiento. La forma infantil se caracteriza por hipotonía y debilidad generalizadas, puede cursar con afectación de la musculatura bulbar y respiratoria y las masas musculares son muy hipotróficas (fig. 626.5). El cráneo es dolicocefalo y el paladar muy ojival o incluso hendido. Los músculos de la mandíbula pueden estar demasiado débiles para mantener la boca cerrada (fig. 626.6). La madre puede referir disminución de movimientos fetales durante la gestación, y los neonatos pueden sufrir hipoxia y disfagia; en ocasiones presentan artrrogriposis (v. cap. 626.10). Los niños con las formas neonatal grave e infantil de miopatía nemalínica tienen una facies y un fenotipo que pueden ser indistinguibles de los de la *distrofia miotónica neonatal*, pero sus madres no tienen alteraciones fenotípicas faciales.

En la miopatía nemalínica relacionada con *NEB*, que es la forma más común, los pacientes generalmente debutan en la infancia o la niñez, y hay una afectación axial y bulbar desproporcionada en comparación con la debilidad de las extremidades. A pesar de preservar la deambulación, la escoliosis y la afectación respiratoria son generalizadas. La afectación muscular distal puede ser una característica de presentación en algunos pacientes. La miopatía nemalínica relacionada con *ACTA1* suele ser grave, y

626.3 Miopatía nemalínica

Goknur Haliloglu

Los cuerpos nemalínicos (bastones; nemalínico deriva del griego *nema*, que significa «filamento») son estructuras anormales similares a inclusiones en forma de bastón en las fibras musculares. Son difíciles de demostrar en la histología con la tinción convencional de hematoxilina-eosina, pero se observan fácilmente con tinciones especiales. No son cuerpos de inclusión extraños, sino un exceso de material de las bandas Z, con una ultraestructura similar a la de estas bandas (fig. 626.4). Químicamente, los bastones están compuestos



Fig. 626.5 Espalda de una niña de 13 años de edad con la forma juvenil de la miopatía nemalínica. Los músculos paraespinales están muy hipotróficos y la escápula alada es evidente. La masa muscular de las extremidades también está muy disminuida tanto proximal como distalmente.



Fig. 626.6 Forma infantil de la miopatía nemalínica en un niño de 6 años de edad. La debilidad facial y la atrofia muscular generalizada son graves. La cabeza es dolicocéfala. La boca generalmente está abierta debido a que los maseteros son tan débiles que solo pueden mantener la mandíbula elevada contra la gravedad unos segundos.

los fenotipos adicionales incluyen: 1) debilidad escapuloperoneal y distal progresiva en una única familia grande con herencia autosómica dominante, lo que demuestra atrofia muscular sin cuerpos nemalínicos; 2) una presentación congénita grave con características miofibrilares en la biopsia muscular; 3) fenotipo LGMD; 4) distrofia muscular congénita autosómica recesiva con una columna rígida, y 5) miopatía de cuerpos de cebra. La miocardiopatía no es una característica de la miopatía nemalínica relacionada con *NEB*; sin embargo, se ha informado en alguna rara ocasión en pacientes con mutaciones *ACTA1*.

La forma juvenil es la más leve y no se asocia con fallo respiratorio, pero el fenotipo, incluida la afectación facial, es similar. Las presentaciones de inicio en edad adulta son en forma de debilidad proximal lentamente progresiva con afectación axial y, aunque no son sintomáticas en la infancia y la adolescencia, estos pacientes informan retrospectivamente de dificultades con actividades deportivas en la infancia.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El nivel sérico de CK es normal o discretamente elevado. La biopsia muscular es diagnóstica. Además de los cuerpos nemalínicos característicos, también muestra una DCTFM o al menos un predominio de las fibras tipo I. En algunos pacientes se observan uniformemente fibras tipo I con pocas o ninguna fibra tipo II. En algún caso grave con síntomas progresivos se ha encontrado degeneración miofibrilar focal y un incremento de las enzimas lisosómicas. La presencia de cuerpos nemalínicos intranucleares, demostrables mediante microscopía electrónica, se correlaciona con manifestaciones clínicas más graves. Las características distintivas patológicas potenciales de las mutaciones de *KLHL40* son los cuerpos miliares y las mutaciones de leiomodina 3 (*LMOD3*); estos últimos son una franja de filamentos delgados que irradian de los cuerpos de nemalina y cuerpos de nemalina emparejados interconectados por filamentos delgados. Dado que se pueden encontrar cuerpos nemalínicos en otras miopatías, su presencia en la biopsia muscular no es patognomónica en ausencia de manifestaciones clínicas que apoyen el diagnóstico. La miopatía nemalínica esporádica de inicio tardío (MNEIT) se puede asociar con una gammaglobulina monoclonal, infección por VIH y varios trastornos autoinmunes, y debe diferenciarse de las causas genéticas porque es una condición potencialmente tratable.

GENÉTICA

Pueden darse formas autosómicas dominantes, autosómicas recesivas y dominantes ligadas al X en mujeres. La miopatía nemalínica puede ser producida por mutaciones en al menos 10 genes, incluidos *ACTA1* (α -actina del músculo esquelético), *NEB* (nebulina), *TPM3* (α -tropomiosina de las fibras lentes), *TPM2* (β -tropomiosina), *CFL2* (cofilina del músculo esquelético), *LMOD3* (leiomodina 3), *KBTBD13* (repeticiones Kelch y dominio BTB contenido 13), *KLML40* y *KLML41* (miembros de la familia similar a Kelch). Todos estos genes implicados en la miopatía nemalínica codifican las proteínas que constituyen los filamentos de las miofibrillas o regulan los filamentos finos, organizando y dando estabilidad. En general, las mutaciones recesivas en *NEB* y las mutaciones dominantes de novo en *ACTA1* son más comunes y representan aproximadamente el 50% y el 25% de los casos, respectivamente. La miopatía de nemalina *TNNT1*, conocida por ser específica para las poblaciones de amish, también se identifica en otras poblaciones. Las mutaciones en las proteínas Kelch específicas del músculo son cada vez más reconocidas. La miopatía nemalínica *KBTBD13* se caracteriza por tener una herencia autosómica dominante y variabilidad fenotípica. Las miopatías nemalínicas *KLHL40* y *KLHL41* representan el extremo más grave del espectro clínico, con presentación en el útero, acinesia fetal, artrogrirosis, fracturas congénitas y características específicas en las muestras de biopsia muscular (v. cap. 626.10). Las proteínas Kelch-BTB actúan como E3-ubiquitina ligasas y median el recambio proteico. En estudios en animales y en cultivos de células se demostró que *KLHL40* estabiliza la leiomodina 3 (*Lmod3*) y que la ausencia de *KLHL40* reduce *Lmod3* y *Neb*, lo que se confirmó posteriormente en muestras de biopsias musculares de algunos pacientes con *KLHL40*. Esto condujo a la identificación de mutaciones en el gen que codifica para la leiomodina 3, una proteína especialmente presente en el extremo de los filamentos finos musculares. La miopatía nemalínica *LMD3* se caracteriza por un fenotipo grave con, nuevamente, posibles características distintivas en las biopsias musculares.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

No existe cura, y el manejo es principalmente de soporte y sintomático. Los niños que sobreviven generalmente terminan dependiendo de una silla de ruedas y son incapaces de realizar movimientos contra la gravedad. Están afectados los músculos tanto proximales como distales. Puede presentarse artrogrirosis congénita y pueden ocurrir fracturas, lo cual conlleva un peor pronóstico. Puede ser necesario realizar una gastrostomía por la disfagia crónica. Es importante prestar especial atención a la función respiratoria en pacientes con escoliosis y afectación axial para reconocer los signos y síntomas tempranos del síndrome de hipoventilación nocturna. En la forma juvenil, los pacientes son capaces de deambular y de realizar la mayor parte de las actividades de la vida diaria. La debilidad muscular generalmente no es progresiva, pero algunos pacientes tienen más dificultades con el tiempo o pueden entrar en una fase de debilidad progresiva. La miocardiopatía es

una complicación infrecuente. La muerte suele sobrevenir por insuficiencia respiratoria, con o sin neumonía asociada.

A partir de datos preclínicos en un modelo de ratón con miopatía por nemalina relacionada con *ACTA1* se han probado una variedad de compuestos y suplementos farmacológicos, incluida la L-tirosina, en cinco pacientes con miopatía con nemalina: se ha sugerido un efecto beneficioso, con fatiga reducida y mejoría del baba. Los tratamientos dirigidos a la unión neuromuscular son otra opción; un solo paciente con miopatía nemalínica relacionada con *KLHL40* tuvo una respuesta beneficiosa sostenida a la piridostigmina inhibidora de la acetilcolinesterasa, un resultado que corresponde a experiencias en otras miopatías congénitas, principalmente miopatías centronucleares. Los medicamentos dirigidos a los filamentos finos y sus interacciones, los inhibidores de miostatina para promover el crecimiento muscular y la regulación positiva de la α -actina cardiaca en la miopatía nemalínica relacionada con *ACTA1* se están investigando en modelos animales.

Al margen de los recientes avances en el conocimiento de los conceptos fisiopatológicos y en el tratamiento, en familias con un paciente índice y un diagnóstico genético preciso deben plantearse el consejo genético y el diagnóstico prenatal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.



Fig. 626.7 Miopatía de núcleos centrales. Fotografía de gemelos, uno de los cuales tiene la enfermedad. Tenga en cuenta la debilidad de las extremidades superiores proximales. (De Cohen ME, Duffner PK, Heffner R: Central core disease in one of identical twins, J Neurol Neurosurg Psychiatry 41:659-663, 1978.)

626.4 Miopatías nucleares

Goknur Haliloglu

Las miopatías nucleares son las formas más comunes de miopatías congénitas: *miopatía centronuclear* (MCN), *miopatía multimini-nuclear* (MmN) y *miopatía central atípica* (MCA). Los núcleos son regiones dentro de las fibras musculares en las que solo se encuentra citoplasma granular amorfo, con ausencia de miofibrillas y orgánulos. Los núcleos carecen de mitocondrias que contienen proteínas sarcoméricas desordenadas. La histoquímica muestra una falta de actividad enzimática de todos los tipos dentro de estos núcleos, así como una ausencia de proteínas contráctiles (actina y miosina) que forman los miofilamentos finos y gruesos. Las áreas longitudinalmente extensas en el área central de miofibra, desprovistas de actividad enzimática oxidativa, representan núcleos centrales, y múltiples áreas más pequeñas de actividad reducida que afectan a segmentos más cortos de miofibra son características de multinúcleos y mininúcleos. En la microscopía electrónica, los núcleos se caracterizan por una estructura sarcomérica anormal, que incluye transmisión en banda Z, desorganización miofibrilar completa y acumulación de material en la banda Z. Aunque en algunas familias se han descrito variantes de núcleos centrales, llamados mininúcleos y multinúcleos, se cree que representan el mismo proceso básico de la enfermedad. Las características patológicas pueden evolucionar, con cambios y alteraciones que se hacen más evidentes con el tiempo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro fenotípico de las miopatías centrales varía de leve a grave. La hipotonía, la laxitud articular, el retraso del desarrollo motor, la debilidad de la cintura escapular o la muscular axial, las complicaciones ortopédicas, como las luxaciones recurrentes de hombro o rotuliana, la luxación o displasia congénita de cadera o las deformidades del pie pueden ser características de su presentación. En niños mayores, la MCN es un diagnóstico diferencial importante de escoliosis toracolumbar progresiva. También hay variabilidad intrafamiliar, con algunos individuos que se presentan solo con rigidez muscular, mialgia por esfuerzo o rabdomiólisis.

La resolución genética de las miopatías centrales ha llevado a presentaciones clínicas específicas de mutaciones y correlaciones fenotipo-genotipo.

Miopatía centronuclear

La miopatía centronuclear (MCN) se asocia más comúnmente con mutaciones del gen de rianodina 1 (*RYR1*), que ha sido descrito como la causa genética predominante de los trastornos neuromusculares no distróficos. Estos trastornos varían desde MCN con herencia autosómica dominante y subgrupos de enfermedad multimini-nuclear heredada recesivamente (MmN), miopatía centronuclear (MCN) (v. cap. 626.1) y DCTFM (v. cap. 626.2) hasta el rasgo de susceptibilidad a la **hipertermia maligna** (HTM). HTM es un rasgo alélico heredado de forma dominante, descrito como una predisposición farmacogenética a una reacción grave y potencialmente mortal en respuesta a agentes anestésicos halogenados y

relajantes musculares despolarizantes. Se sospecha HTM en un individuo con miopatía congénita cuando 1) hay antecedentes familiares positivos de HTM; 2) ha habido dificultades previas con la anestesia, y 3) el paciente tiene una mutación *RYR1* documentada.

La MCN relacionada con la herencia dominante asociada a *RYR1* se caracteriza por debilidad muscular de leve a moderada que se presenta desde la infancia hasta la niñez (fig. 626.7). El espectro clínico varía desde la secuencia de deformación de la acinesia fetal hasta formas adultas más leves. La distribución de la debilidad es típicamente proximal, afectación más marcada en cintura escapular y de musculatura axial. La luxación congénita de la cadera, la escoliosis y la laxitud articular generalizada son comunes. A diferencia de las formas recesivas con un fenotipo clínico más grave, no hay afectación muscular extraocular. La afectación bulbar, respiratoria y cardiaca es poco frecuente. La mialgia puede ser prominente. A excepción de los pacientes con un inicio neonatal grave, la mayoría de los pacientes con MCN logran una deambulación independiente. La MCN tiende a ser estable durante largos períodos, con un posible curso progresivo lento en la edad adulta. La HTM relacionada con *RYR1* es alélica al MCN, y algunos pacientes con MCN también pueden ser susceptibles a la hipertermia maligna. La fig. 626.8 muestra una familia con una mutación recesiva *RYR1* en el paciente índice y su padre asintomático, que porta un gen dominante *RYR1-HTM*. Las características y los fenotipos recientemente identificados debido a mutaciones *RYR1* se resumen en la tabla 626.6.

Las mutaciones de *RYR1* relacionadas con HTM también se han descrito como una causa común de fenotipos inducidos y episódicos, como la rabdomiólisis por esfuerzo, que representan hasta el 30% de las presentaciones en individuos sanos durante toda la vida (v. cap. 625). Las presentaciones de inicio tardío en la edad adulta resaltan la relevancia de las miopatías congénitas para la práctica neuromuscular en adultos. Se debe considerar un antecedente genético predisponente si los episodios son familiares, recurrentes, fuera de contexto respecto al ejercicio realizado o precedidos por otros síntomas, como calambres, mialgia y debilidad. La rabdomiólisis relacionada con *RYR1* puede ocurrir hasta 72 horas después del ejercicio y puede simular una miositis viral; a diferencia de otras miopatías metabólicas, el ayuno no parece ser un factor desencadenante.

Debido a la expresión de receptores de rianodina diferentes a los del músculo esquelético estriado, se reconocen las *presentaciones musculares no esqueléticas de miopatías relacionadas con RYR1*. Se describen *anomalías hemorrágicas leves* en pacientes con hipertermia maligna que portan mutaciones *RYR1* de ganancia de función al alterar la función de las células del músculo liso vascular. Un defecto hemorrágico en un modelo animal y en un paciente se revirtió mediante tratamiento con el antagonista de RyR1 dantroleno, lo que sugiere un papel terapéutico para los trastornos hemorrágicos relacionados con *RYR1* y, potencialmente, para otros trastornos hemorrágicos, también. Otro fenotipo observado es la grave afectación del SNC en un adolescente que sufrió un episodio de

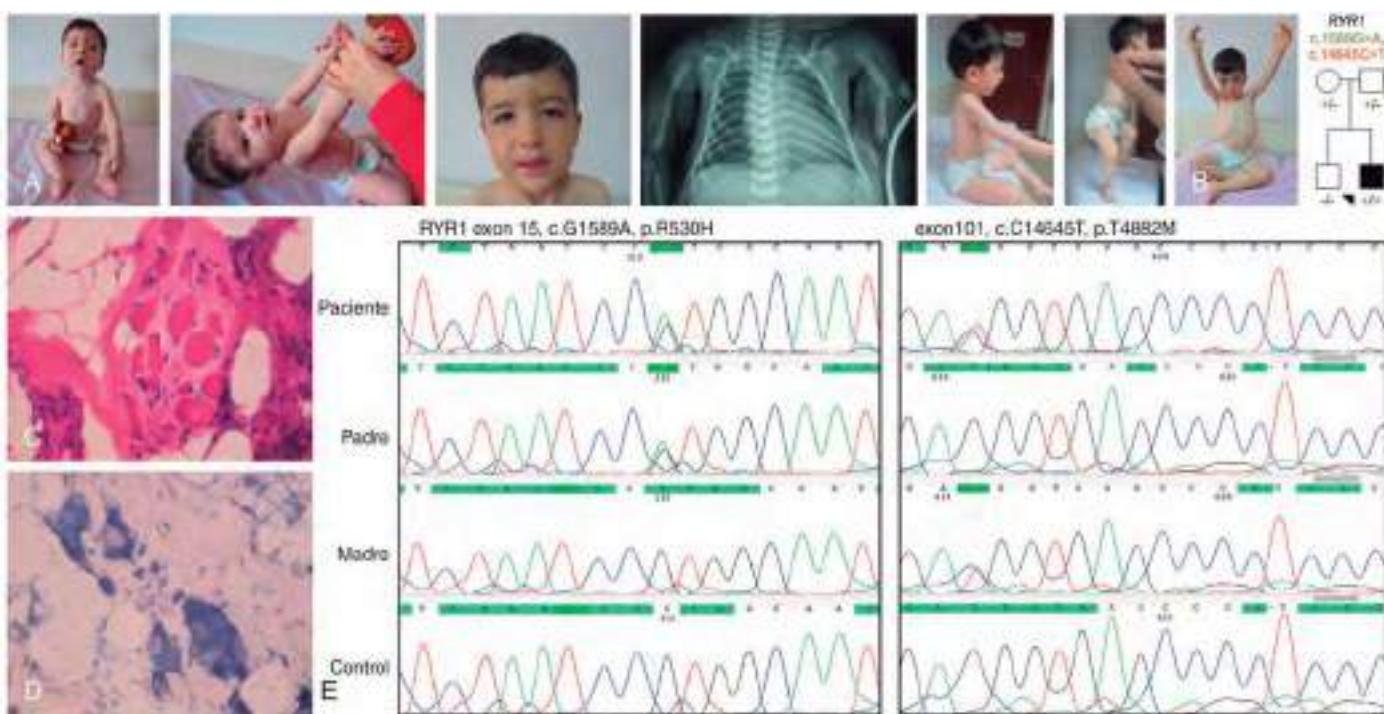


Fig. 626.8 Paciente índice que presenta retraso del desarrollo e hipotonía a la edad de 19 meses. Tenga en cuenta las fracturas bilaterales del húmero al nacer. Tenía un diagnóstico previo de osteogénesis imperfecta. Tiene debilidad facial, una cara miopática y afectación de los músculos flexores del cuello con caída de la cabeza; su capacidad motora máxima es sentarse sin apoyo. **A**, No puede sostenerse sobre sus pies. **B**, A los 4 años de edad, el paciente no puede caminar. Biopsia muscular a la edad de 19 meses, que demuestra cambios miopáticos con mayor infiltración de tejido graso y fibroso (HE) (**C**) y núcleos centrales (NADH) (**D**). El paciente índice es portador de una mutación recesiva en *RYR1*, y su padre es portador de una mutación dominante de susceptibilidad a la hipertermia maligna *RYR1* (**E**).

Tabla 626.6 Características y fenotipos clínicos relacionados con la miopatía de núcleos centrales (MCN) relacionada con la mutación de la rianodina 1 (*RYR1*)

FENOTIPOS RELACIONADOS CON <i>RYR1</i> DE INICIO TEMPRANO	FENOTIPOS RELACIONADOS CON <i>RYR1</i> DE INICIO TARDÍO
Las mutaciones dominantes generalmente se presentan con hipotonía congénita, debilidad y luxación de cadera al nacer. Los hitos motores se retrasan; finalmente se logra una deambulación independiente. La debilidad tiende a afectar a la cintura escapular y los cuádriceps con preservación de los músculos faciales y extraoculares	Susceptibilidad a hipertermia maligna (HTM)
Las mutaciones recesivas tienen una tendencia de presentación más temprana y más grave en comparación con la mayoría de los pacientes con mutaciones dominantes; sin embargo, también están asociadas con una amplia gama de fenotipos clínicos y características patológicas	Síndrome de King-Denborough
Los fenotipos recesivos pueden ser agrupados como grupos clínicos con y sin oftalmoparesia	Rabdomiolisis inducida por el ejercicio
Se describen mutaciones dominantes y recesivas con una presentación neonatal grave que conduce a la muerte	Parálisis periódica
La miopatía centronuclear (MCN) relacionada con <i>RYR1</i> se presenta con un grado variable de oftalmoparesia externa, frecuentemente asociada con debilidad facial	Miopatía axial de inicio tardío
Las características histopatológicas pueden parecerse a la distrofia muscular congénita (DMC) de desproporción del tipo de fibras congénitas (DCTFM)	

hipertermia maligna. Las sorprendentes similitudes en términos de afectación cerebelosa observadas entre este paciente y las víctimas de un golpe de calor indicaron un posible vínculo entre la rabdomiolisis por esfuerzo relacionada con *RYR1* y el síndrome neuroléptico maligno. Algunos de los fármacos psicofarmacológicos, como la olanzapina, deben considerarse como agentes desencadenantes en pacientes con mutaciones *RYR1* y rabdomiolisis por esfuerzo. Una pregunta emergente es la *afección cardiaca* en las miopatías relacionadas con *RYR1*. Se ha descrito muerte súbita inexplicada, miocardiopatía dilatada presumiblemente debida a una infección viral, válvula aórtica bicúspide y bradicardia sinusal; se debe considerar la evaluación cardiológica para definir un fenotipo cardíaco asociado con miopatías relacionadas con *RYR1*.

Miopatía multiminuclear

La miopatía multiminuclear (MmN) generalmente se hereda de forma recesiva, y el fenotipo clínico depende del fondo genético subyacente. Las presentaciones pueden variar y superponerse entre la forma clásica más común y reconocible, una forma neonatal grave, una forma con oftalmoplejía externa y una forma moderada con afectación de la mano. El *fenotipo clásico* debido a mutaciones recesivas de selenoproteína N1 (*SEPN1*) puede resumirse como debilidad axial, rigidez espinal temprana, escoliosis y deterioro respiratorio (fig. 626.9). El inicio es temprano, con afectación predominante de los músculos del cuello. Los bebés que no pueden levantar la cabeza, a pesar de poder caminar de forma independiente, pueden presentar *miopatía aislada del cuello* o *síndrome de cabeza caída*. Una cara miopática, paladar



Fig. 626.9 Pacientes con un fenotipo típico de enfermedad multimininuclear relacionada con *SEPN1* (DMm) a las edades de 10 años (A), 12 años (B), 7 años (C) y 8 años (D). Obsérvese el fenotipo asténico, atrófico, con síndrome de la columna rígida, debilidad en los músculos flexores del cuello y diversos grados de escoliosis.

hendido u ojival, voz aguda, dificultades para alimentarse y falta de crecimiento pueden ser características acompañantes. Estos pacientes pueden ser muy similares entre sí, con un fenotipo de músculo asténico y atrófico y retraso en el crecimiento, y son estudiados y remitidos principalmente con un diagnóstico preliminar de enfermedad celíaca. Los músculos proximales de la cintura escapular y la parte interna del muslo se ven más afectados. La debilidad axial se reemplaza con contracturas de los músculos extensores de la columna en el tiempo, lo que conduce a una *deformidad de la columna rígida*. Por lo general, en la segunda década de vida hay una escoliosis progresiva, desviación lateral del tronco y deterioro respiratorio que en general es desproporcionado respecto a la debilidad del músculo esquelético. La MmN debe considerarse en el diagnóstico diferencial de enfermedades que se presentan con *insuficiencia respiratoria crónica neuromuscular temprana* (p. ej., debilidad muscular respiratoria de inicio crónico mientras el paciente aún está ambulante). La afectación respiratoria puede conducir a insuficiencia cardíaca secundaria. La oftalmoplejía no es una característica de esta forma clásica, pero se ha reconocido excepcionalmente en las últimas etapas de la enfermedad en pacientes con un curso severo.

Los fenotipos MmN debidos a *mutaciones recesivas de RYR1* se caracterizan por un deterioro respiratorio leve pero uno bulbar prominente en comparación con aquellos con la forma clásica. La oftalmoplejía externa, los episodios recurrentes de parálisis periódica, la debilidad distal y el desgaste que afecta principalmente las manos, la artrrogiposis, la criptorquidia y las características dismórficas también se han descrito en el espectro de la MmN relacionada con *RYR1*. La miocardiopatía hipertrófica asociada a la deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena corta y las miocardiopatías primarias debidas a mutaciones en los genes de la cadena pesada de miosina 7 (*MYH7*) o titina (*TTN*) se han descrito en la MmN. Aunque no se ha reportado en la MmN relacionada con *SEPN1*, existe un riesgo potencial de HTM en la MmN relacionada con *RYR1*.

PRUEBAS DE LABORATORIO

El diagnóstico de las miopatías centrales puede ser un desafío y requiere la combinación de una evaluación e interpretación clínicas (reconocimiento de fenotipos) y de laboratorio (histopatológica, imagen muscular, genética) detallada. El valor de CK en suero es normal, excepto durante las crisis de hipertermia maligna, que pueden ocasionar rabdomiolisis o necrosis aguda de miofibra extensa (v. cap. 629.2). Las imágenes musculares (eco-

grafía y resonancia magnética) pueden servir como una herramienta no invasiva para describir la afectación muscular selectiva característica. El reconocimiento de estos patrones puede ayudar a distinguir las formas típicas de MCN heredadas de forma dominante y la MmN relacionada con *SEPN1* de una variedad de enfermedades neuromusculares. El diagnóstico de una miopatía central basada en hallazgos patológicos puede ser sencillo; sin embargo, la imagen típica puede evolucionar con el tiempo, con biopsias musculares tempranas que no muestran casi ningún cambio o cambios mínimos. La formación del núcleo es un hallazgo inespecífico y puede observarse en el proceso de denervación, tenotomía, condiciones metabólicas o incluso probando saludables después del ejercicio excéntrico. Las fibras musculares «comidas por polillas» descritas en las distrofias musculares pueden parecerse a los mininúcleos en la MmN. La presencia de núcleos sin debilidad asociada, como se ha reportado en algunas personas con HTM, no es suficiente para dar un diagnóstico de miopatía central. Los núcleos y otras anomalías estructurales específicas para otras miopatías estructurales, como los cuerpos nemalínicos o los núcleos centralizados, pueden coexistir. Las distrofias musculares debidas a mutaciones de lamina A/C (*LMNA*), miopatías relacionadas con el colágeno VI, miopatías metabólicas (enfermedad de Pompe), miopatías miofibrilares en pacientes con miocardiopatía y síndromes miasténicos congénitos pueden simular miopatías centrales basadas en características clínicas y/o patológicas y deben considerarse en el diagnóstico diferencial.

Debido a las extremas superposiciones clínicas y patológicas entre las enfermedades musculares de inicio temprano, ha habido un cambio en las vías de diagnóstico tradicionales. Teniendo en cuenta todos estos problemas, el diagnóstico de miopatías centrales, como otras miopatías congénitas, requiere un esfuerzo combinado por parte del médico, el patólogo y el genetista molecular.

GENÉTICA

Las miopatías con núcleos centrales se transmiten con carácter autosómico dominante o autosómico recesivo, o mutaciones dominantes *de novo*. Están causadas por alteraciones del mismo gen en el locus 19q13.1. Este gen codifica el receptor de la rianodina (*RYR1*), un receptor tetramérico de un canal de calcio no dependiente de voltaje en el retículo; es prevalente en el retículo sarcoplásmico y sobre todo en la unión del túbulito T con las cisternas del retículo sarcoplásmico. Contiene el canal mediante el cual el

calcio es liberado entre los miosfilamentos. Las mutaciones del gen *RYR1* también son la causa de la **hipertermia maligna (HTM)**. En las miopatías centronucleares se sabe que las mutaciones autosómicas recesivas de *RYR1* son una causa frecuente y, recientemente, también se ha descrito a un paciente con una mutación dominante de novo de *RYR1* (v. cap. 629.2). Los pacientes que presentan miopatía congénita, ptosis, oftalmoplejía externa y núcleos internos prominentes, además de otros hallazgos estructurales, son candidatos con mucha probabilidad para mutaciones *RYR1*. Cabe destacar que la enfermedad central recesiva puede estar asociada con la inactivación del alelo normal en un tejido específico, un fenómeno epigenético. Ciertas mutaciones de cambio de sentido se pueden asociar con HTM autosómica dominante, y el tratamiento del portador asintomático del alelo que produce susceptibilidad a HTM debe tratarse en consecuencia.

Las mutaciones en el gen de la β -miosina lenta (*MYH7*), las mutaciones de titina (*TTN*) autosómica recesiva y las mutaciones recesivas del gen de la célula satélite (*MEGFI10*) son otras causas identificadas de miopatía central. Este último se caracteriza por *miopatía de inicio temprano, arreflexia, dificultad respiratoria y disfagia* (EMARRD). Se ha descrito un solo paciente que presentaba miopatía congénita grave y oftalmoplejía y variantes recesivas en el gen que codifica la subunidad α -1 del receptor de dihidropiridina (*CACNA1S*), un gen en el que se sabe que las mutaciones dominantes están asociadas con **parálisis periódica hipopotasémica** y HTM. Se requieren estudios funcionales para vincular las mutaciones de *CACNA1S* con las miopatías congénitas.

La miopatía MmN está causada principalmente por mutaciones recesivas en *SEPN1* y *RYR1*. La selenoproteína N es una proteína de membrana integral localizada en el retículo endoplásmico y que se expresa en varios tejidos, incluidos el músculo esquelético, el corazón, los pulmones y la placenta. También tiene una expresión elevada en el diafragma; esto podría explicar el hallazgo de insuficiencia respiratoria restrictiva temprana en algunos pacientes. Las mutaciones en *SEPN1* también causan DCTFM (v. cap. 626.2) y distrofia muscular de la columna rígida (v. cap. 627).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento para las miopatías centrales es sintomático y debe ser, en general, paralelo a las pautas de atención estándar consensuadas en las miopatías congénitas. Las complicaciones ortopédicas, la rehabilitación y los problemas de alimentación deben manejarse en consecuencia. La escoliosis y otras deformidades esqueléticas requieren atención especial porque pueden desarrollarse rápidamente y progresar con una gravedad desproporcionada respecto a la debilidad de las extremidades. En comparación con otras miopatías congénitas, el tratamiento de la luxación congénita de cadera y la displasia en el MCN tiene un mayor número de fracasos.

La MCN se asocia constantemente con **hipertermia maligna (HTM)**, que puede preceder al diagnóstico de MCN. Todos los pacientes y portadores asintomáticos deben recibir asesoramiento sobre una reacción adversa potencialmente fatal a los anestésicos volátiles y a los relajantes musculares. Se debe considerar la **consulta anestésica preoperatoria** en pacientes que se sabe que estarán sujetos a anestesia general. Se recomienda usar un **brazalete de alerta médica** en caso de emergencia. El tratamiento de HTM requiere dantroleno y medidas adicionales de atención de apoyo. Es de destacar que el dantroleno profiláctico no se recomienda antes de la anestesia, incluso en los casos en que se ha establecido MHS.

Puede haber un inicio insidioso de afectación muscular respiratoria, particularmente en pacientes con mutaciones MmC y *SEPN1*. Los pacientes pueden tener síntomas después de una enfermedad intercurrente o de anestesia, o incluso de sedación en el momento de un procedimiento de biopsia muscular. La atención multidisciplinaria requiere evaluación por parte de los neumólogos. Se debe preguntar sobre los signos y síntomas de los **trastornos respiratorios del sueño, el síndrome de hipoventilación nocturna**. Las pruebas de función respiratoria en posición sentada y supina y la polisomnografía son necesarias para introducir ventilación no invasiva con presión positiva de manera más oportuna. Los pacientes con enfermedad grave de inicio temprano pueden requerir ventilación mecánica invasiva. Las complicaciones cardíacas son poco frecuentes en el MCN, pero los estudios de electrocardiografía y ecocardiografía basales son apropiados en la mayoría de los casos. La disfunción ventricular derecha secundaria y la insuficiencia cardíaca pueden complicar la situación en pacientes con insuficiencia respiratoria.

Se ha reportado una mejora subjetiva de la fuerza muscular y de los resultados de las pruebas funcionales en pacientes con MCN que están tomando agonistas β -2 (salbutamol, albuterol). Los enfoques terapéuticos actuales y futuros incluyen: 1) modificación de la función *RYR1*, 2) corrección de anomalías oxidativas asociadas, 3) uso de compuestos farmacológicos que mejoren la contractilidad muscular y/o la transmisión neuromuscular,

y 4) corrección de un defecto genético específico. La N-acetilcisteína (NAC), como antioxidante, puede servir como una opción de tratamiento potencial para las miopatías relacionadas con *RYR1* y *SEPN1*, y los primeros ensayos clínicos en humanos están actualmente en curso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

626.5 Miopatías miofibrilares

Goknur Haliloglu y Harvey B. Sarnat

Las miopatías miofibrilares (MFM) son trastornos neuromusculares *progresivos*, raros, hereditarios o esporádicos, diagnosticados en función de características morfológicas distintas. Existe una amplia gama de heterogeneidad clínica y genética dentro de las MFM, que también se subagrupan como *miopatías con agregados de proteínas*. Se describe una variedad de presentaciones fenotípicas debido a la afectación cardiaca, esquelética y del músculo liso. Los hallazgos histopatológicos centrales pueden definirse como la desintegración focal de miofibrillas predominantemente a nivel del disco Z, la acumulación de productos de degradación miofibrilar y la expresión ectópica de una gran cantidad de proteínas. La disolución de miofibrillas comienza en el disco Z, y algunos sarcómeros de miofibra presentan desorganización o disolución de miofibrillas adyacentes a otras áreas de sarcómeros normales dentro de la misma fibra. Las agregaciones anormales de proteínas, la congofilia intensa de muchas estructuras hialinas, los núcleos internalizados, la división de fibras, las vacuolas, las lesiones similares al núcleo, un aumento de leve a severo en el colágeno endomisial y el aumento de la variabilidad del tamaño de la fibra, que va desde fibras muy hipotróficas hasta fibras hipertróficas, se encuentran entre las características comunes. Estas zonas están asociadas con la transmisión de los discos Z, y existe una expresión de una gran cantidad de proteínas en los agregados, incluyendo distrofina, sarcoglucanos, ubiquitina, filamentos intermedios de desmina, $\alpha\beta$ -crystalina y varias proteínas del disco Z, como miotilina y filamina C. La *disfunción mitocondrial* en forma de distribución mitocondrial anormal es un hallazgo frecuente. Aunque se requiere un estudio inmunocitoquímico y ultraestructural detallado del tejido de la biopsia muscular para el diagnóstico, y puede proporcionar pistas sobre el gen causal subyacente, el diagnóstico final del subtipo MFM depende de las pruebas genéticas moleculares. La sobreexpresión o regulación positiva de proteínas normales, como la desmina o la $\alpha\beta$ -crystalina en miofibra, puede ser una característica adicional en muchas otras afecciones neuromusculares, por lo que la MFM debe usarse cuando estas acumulaciones se deben a la mutación en la respectiva proteína. Los subtipos de MFM se clasifican, según la proteína afectada, como desminopatía, $\alpha\beta$ -crystalinopatía o miopatía BAG3.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y SUBTIPOS DE MFM SEGÚN SU SUSTRATO GENÉTICO

La mayoría de las MFM no son sintomáticas en la infancia, pero, ocasionalmente, los niños mayores y los adolescentes muestran síntomas tempranos de debilidad no específica proximal y distal. Las MFM generalmente se presentan a mediados de la edad adulta, con una debilidad lentamente progresiva que afecta los músculos proximales y distales. La presentación distal suele ser más pronunciada que la debilidad proximal. Los síntomas sensoriales, la rigidez muscular, el dolor y los calambres pueden ser síntomas adicionales. Las personas afectadas pueden mostrar signos de *neuropatía periférica* y *miocardiopatía*. Las formas autosómicas recesivas se presentan con un curso temprano y más grave en comparación con las formas autosómicas dominantes. También existe una gran variabilidad interfamiliar e intrafamiliar en la expresión clínica de la enfermedad. El grado de implicación y el patrón de progresión varían entre los individuos afectados.

Los subtipos de MFM con características clínicas principales se resumen en la **tabla 626.7**. La afectación cardíaca a veces puede ser el síntoma inicial y único, especialmente en desminopatías. Episodios sincopales, defectos de conducción (bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo de rama derecha, hemibloqueo anterior izquierdo), problemas de ritmo (arritmia ventricular), miocardiopatía (dilatada, restrictiva, hipertrófica), ductus arterioso persistente e insuficiencia cardíaca congestiva se encuentran entre las presentaciones cardíacas. La afectación de los músculos faciales, axiales y del cuello, los signos bulbares, las dificultades para tragar y comer, la deformidad de la columna rígida, la insuficiencia respiratoria temprana y las cataratas de inicio temprano pueden ser pistas adicionales para el diagnóstico. La afectación del músculo liso puede presentarse en forma de malabsorción intestinal y seudoobstrucción.

Tabla 626.7 Subtipos de miopatías miofibrilares (MFM)

GEN/PROTEÍNA	ENFERMEDAD	PATRÓN DE HERENCIA	EDAD DE INICIO	PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS
DES/desmina	Desminopatía Desminopatía	Dominante, de novo Recesivo	Edad adulta temprana/ media Infancia/Niñez	Debilidad distal > proximal, cardiopatía, insuficiencia respiratoria
CRYAB/αβ-cristalina	αβ-cristalinopatía αβ-cristalinopatía	Dominante Recesivo	Edad adulta media Infancia	Debilidad distal > proximal, cardiopatía, insuficiencia respiratoria, cataratas Rigidez y debilidad axial y de extremidades, fallo respiratorio
MYOT/miotilina	Miotilinopatía Miotilinopatía	Dominante Recesivo	Edad adulta media/tardía Edad adulta temprana/media	Debilidad distal y proximal, cardiopatía, e insuficiencia respiratoria en una minoría de pacientes Debilidad distal y proximal, arritmia
ZASP/ZASP	ZASPopatía	Dominante	Edad adulta temprana/media	Debilidad distal > proximal, cardiopatía, y neuropatía en una minoría de pacientes
FLNC/filamina C	MFM-filaminopatía	Dominante	Edad adulta media	Debilidad proximal > distal, insuficiencia respiratoria, y cardiopatía en un subconjunto de pacientes
BAG3/BAG3	Miopatía BAG3	De novo	Infancia	Debilidad proximal y distal, insuficiencia respiratoria, miocardiopatía hipertrófica, neuropatía periférica
FHL1/FHL1	Miopatía de cuerpos reductores, miopatía FHL1	Ligada al X	Infancia, edad adulta (raro)	Retraso en la adquisición de hitos motores, debilidad proximal > distal, escoliosis, contracturas, pérdida rápida de la deambulación, insuficiencia respiratoria; curso más leve en pacientes adultos
TTN/titina	Miopatía hereditaria con desarrollo precoz de insuficiencia respiratoria (HMERF)	Dominante	Edad adulta temprana-tardía	Debilidad distal, proximal y del cuello, insuficiencia respiratoria precoz
PLEC/plectina	Epidermólisis ampollosa simple con distrofia muscular (EBS-MD)	Recesiva	Ampollas en la piel desde el nacimiento, miopatía en la infancia, edad adulta.	Debilidad proximal y distal, miocardiopatía, cataratas, epidermólisis, anomalías de uñas y dientes, anomalías cerebrales
ACTA1/α-actin	MFM-actinopatía	De novo	Infancia	Debilidad de miembros superiores > debilidad de miembros inferiores, insuficiencia respiratoria, contracturas
HSPB8/HSPB8	Miopatía HSPB8	Dominante	Edad adulta temprana/media	Debilidad distal > proximal, neuropatía motora periférica
DNAJB6/DNAJB6	Distrofia muscular de la cintura escapular 1D	Dominante	Edad adulta media	Debilidad distal y proximal
PYROXD1/PYROXD1*	Miopatía PYROXD1	Recesiva	Infancia/primera infancia	Debilidad simétrica proximal y distal lentamente progresiva, reducción generalizada del volumen muscular, debilidad del cuello, escapula alada, debilidad facial de leve a moderada, ptosis leve, paladar ojival, habla nasal, dificultades para tragar, enfermedad pulmonar restrictiva leve, neuropatía axonal leve dependiente de la longitud y evidencia de compromiso cardíaco en la 3. ^a década

*PYROXD1 es una oxidoreductasa nuclear citoplasmática que se localiza en el núcleo y en los componentes sarcoméricos estriados.

Adaptada de Kley RA, Olive M, Schroder R: New aspects of myofibrillar myopathies, *Curr Opin Neurol* 29:628-634, 2016.

Algunos subtipos de MFM pueden estar asociados con el inicio infantil temprano. Un ejemplo de ello es que se ha descrito una miopatía autosómica recesiva exclusiva de los niños nativos de la tribu Cree, que se caracteriza por una hipertonia muscular grave generalizada que no revierte con bloqueantes neuromusculares, por lo que es de origen miopático. La mayoría de los pacientes fallecen en la infancia a causa de insuficiencia respiratoria, debida a la afectación del diafragma. Los hallazgos de la biopsia muscular son similares a los de otras MFM (fig. 626.10); la causa es una nueva mutación del gen de la αβ-cristalina. También puede observarse un inicio temprano de la enfermedad en la desminopatía, la miopatía BAG3, la epidermólisis ampollosa simple autosómica recesiva con distrofia muscular (EBS-MD) dentro del grupo de *plectinopatías*, la miopatía hereditaria con insuficiencia respiratoria precoz (HMERF) dentro del grupo de *titinopatías*, las MFM relacionadas con actina y la miopatía PYROXD1.

Los genes de las MFM codifican proteínas que son componentes estructurales y funcionales del sarcómero, el citoesqueleto extrasarcómero o los sistemas de control de calidad de proteínas. PYROXD1 se clasifica como una clase I de piridina nucleótido disulfuro oxidoreductasa, que pertenece a una antigua familia de enzimas que regulan el estado redox de otras proteínas. Se describe una miopatía PYROXD1 de inicio temprano, caracterizada histológicamente por múltiples núcleos internalizados, grandes zonas de desorganización sarcomérica, acumulación de filamentos delgados, bandas Z engrosadas e inclusiones desmina positivas. Existe una histopatología distintiva que combina características de la enfermedad central y mininuclear, y las miopatías centronucleares, miofibrilares y nemalinas en pacientes descritos hasta ahora, lo que indica claramente la superposición entre las miopatías congénitas y las MFM.

En aproximadamente la mitad de las personas afectadas con MFM, el defecto genético sigue siendo desconocido.



Fig. 626.10 Microfotografía electrónica de la biopsia del músculo cuádriceps femoral de una niña nativa de 1 mes de edad con miopatía miofibrilar de los Cree. Dentro de la misma miofibra, algunos sarcómeros están bien formados y otros muestran desorganización de los miofilamentos gruesos y finos y fragmentación de las bandas Z. Las mitocondrias parecen normales ($\times 21.400$).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El diagnóstico de MFM se basa en las características morfológicas comunes observadas en los estudios histológicos musculares. Los estudios inmunocitoquímicos y la microscopia electrónica de músculo pueden proporcionar pistas sobre el gen causante. Se han descrito brevemente los hallazgos patológicos del nervio periférico y del miocardio en un pequeño número de pacientes con MFM; las pruebas no se realizan rutinariamente por motivos clínicos. El nivel de CK en suero puede ser normal o levemente elevado. La electromiografía revela características miopáticas o mióticas y neuropáticas, estudios de conducción nerviosa anormal e irritabilidad eléctrica (potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas, descargas repetitivas complejas y descargas miotónicas). La resonancia magnética muscular puede demostrar diferentes patrones de participación según los subtipos de MFM. El diagnóstico final se basa en la combinación de características clínicas, características de biopsia muscular y resultados de pruebas genéticas moleculares.

El análisis proteómico de los agregados de proteínas tiene rentabilidad para la identificación de biomarcadores de diagnóstico en diferentes subtipos de MFM. La relación de filamina C a miotilina en agregados se describe como un marcador de diagnóstico altamente sensible y específico para la miotilinopatía. La combinación de estudios de inmunofluorescencia con hallazgos proteómicos facilitará aún más la identificación de varias proteínas involucradas en el control de la calidad de las proteínas y su degradación, que también pueden actuar como objetivos terapéuticos.

El diagnóstico diferencial incluye miopatías congénitas, distrofia miotónica, enfermedades mitocondriales y neuropatías periféricas en la infancia.

TRATAMIENTO

No hay tratamiento curativo disponible para las MFM. El tratamiento es de soporte o sintomático. La evaluación cardíaca (electrocardiografía, ecocardiografía y monitorización con Holter de 24 horas) debe realizarse al menos una vez al año. En el caso de anomalías cardíacas o en pacientes con desminopatías se recomienda un seguimiento de cardiología pediátrica dos veces al año. Un marcapasos y un desfibrilador cardioversor implantable (DCI), trasplante cardíaco, soporte respiratorio, fisioterapia de rango de movimiento y dispositivos asistidos se pueden utilizar en consecuencia. Se debe considerar el examen con lámpara de hendidura para la detección de opacidades oculares. No se conoce un mayor riesgo de hipertermia maligna; sin embargo, esta posibilidad aún no puede ser completamente excluida. Se debe ofrecer asesoramiento genético y diagnóstico prenatal de acuerdo con el patrón de herencia y el defecto genético subyacente.

La generación de modelos celulares y animales que imitan al paciente proporciona una base para la evaluación preclínica y clínica de nuevas estrategias terapéuticas. Los estudios iniciales en animales se basan en evitar el ejercicio extenuante, el tratamiento con un antioxidante-N-acetil-L-cisteína, la modulación de la actividad autófágica y el uso de fármacos antiagregantes como la doxiciclina y el 4-fenilbutirato (una chaperona química aprobada para los trastornos del ciclo de la urea).

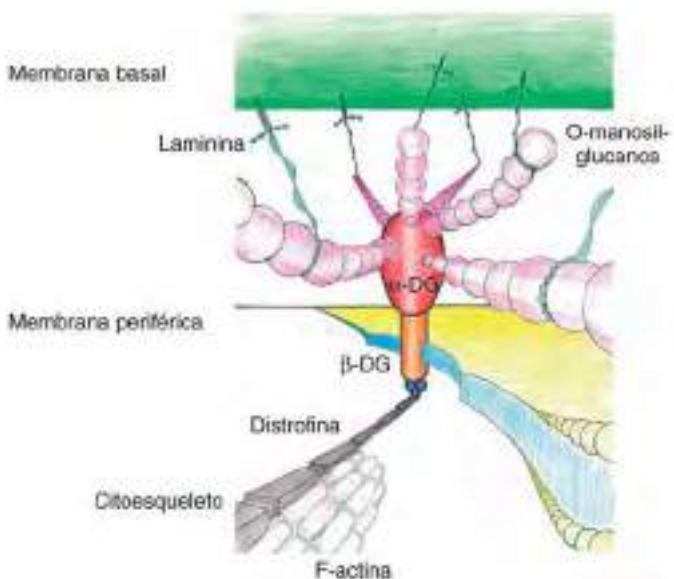


Fig. 626.11 Dibujo esquemático del complejo distrofina-glicoproteína (DGC) y α -distroglicano glicosilado (DG). La α -DG une componentes extracelulares como la laminina, y la β -DG, una glicoproteína transmembrana. A través de la distrofina se une al citoesqueleto de actina. La α -DG está muy glicosilada y sus glucanos juegan un papel en la unión a la laminina. (De Taniguchi-Ikeda M, Morioka I, Iijima K, Toda T: Mechanistic aspects of the formation of α -dystroglycan and therapeutic research for the treatment of α -dystroglycanopathy: a review, Mol Aspects Med 51:115-124, 2016.)

626.6 Malformaciones cerebrales y desarrollo muscular

Goknur Haliloglu y Harvey B. Sarnat

Los lactantes con **hipoplásia cerebelosa** presentan hipotonía y retraso del desarrollo, especialmente en habilidades motoras gruesas. En ocasiones es necesario realizar una biopsia muscular para excluir una miopatía congénita. La muestra de biopsia puede mostrar un retraso de la maduración del músculo, el predominio de un tipo de fibras o una DCTFM. Otras malformaciones del cerebro también pueden asociarse a patrones histoquímicos anormales, pero es menos probable que las lesiones supratentoriales alteren el desarrollo muscular que las lesiones del tronco del encéfalo o del cerebro. Es probable que los impulsos descendentes anormales a lo largo de las vías bulbomedulares alteren los patrones de descarga de las neuronas motoras inferiores que determinan la diferenciación histoquímica del músculo a las 20-28 semanas de gestación. El haz corticoespinal no participa porque todavía no es funcional durante este período de la vida fetal.

Existen una variedad de distrofias musculares asociadas a los fenotipos cerebral y ocular, lo que sugiere la existencia de mecanismos comunes que afectan al desarrollo muscular, cerebral y ocular. Es evidente que, en algunos de estos casos, la proteína anormal implicada en la patogenia se expresa en estos tejidos y es clave para la estabilización del músculo, la migración de las neuronas centrales y el correcto desarrollo tisular del ojo.

Las **distrofias relacionadas con el α -distroglicano (α DG-RD)** son un grupo de enfermedades musculares con un amplio espectro fenotípico y genético, que incluyen varias distrofias musculares congénitas (v. cap. 627.6), con grave afectación cerebral en forma de lisencefalía en empedrado (síndrome de Walker-Warburg, enfermedad de Fukuyama y enfermedad muscular-ocular-cerebral de Santavuori) en el espectro de distrofia muscular de la cintura y extremidades (LGMD) (v. cap. 627.4).

El complejo distrofina-glicoproteína forma un vínculo crítico entre la matriz extracelular y el citoesqueleto y en el tejido muscular estabiliza la membrana muscular. El distroglicano simplemente interactúa con las proteínas en la matriz extracelular y el citoesqueleto a través de la distrofina (fig. 626.11). La α DG es una glicoproteína transmembrana, y se requiere una glicosilación postraduccional extensa (manosilación ligada a O) para su correcto funcionamiento, para mediar la unión a las proteínas de la membrana basal (cadena α -2 de laminina, perlecano, agrina), neurexina en el

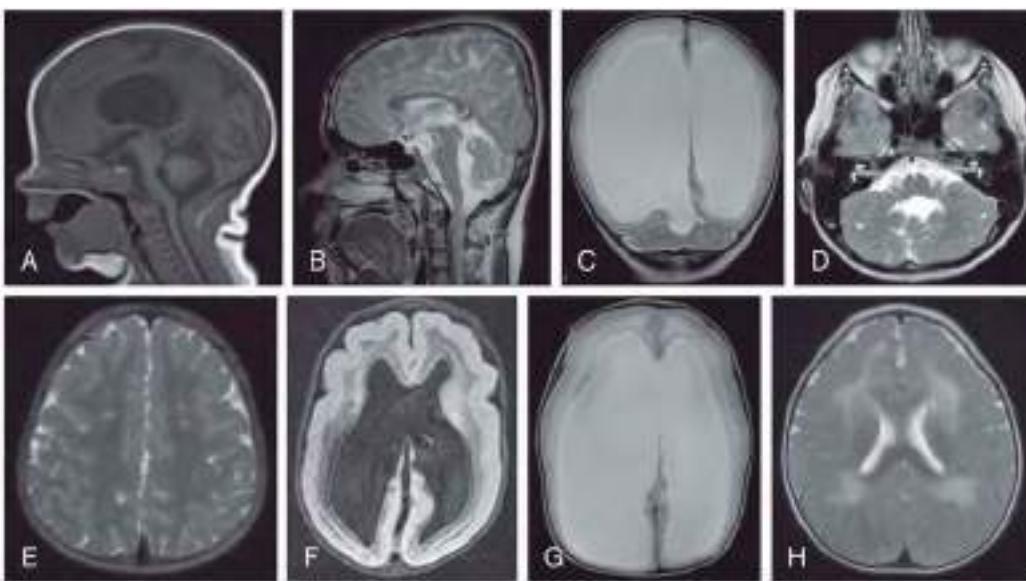


Fig. 626.12 La imagen sagital T1W muestra el tronco encefálico hipoplásico y «retorcido» y la hipoplasia cerebelosa (POMGnt1) (A). Imagen sagital T2W que revela el aplanamiento pontino dorsal (B) (POMK). La imagen coronal T2W muestra una gran ventriculomegalia, hipoplasia cerebelosa y lisencefalía cortical en empedrados (ISPD) (C). Imagen axial T2W que muestra microquistes cerebelosos (FKRP) (D). La imagen axial T2W revela polimicrogiria frontal bilateral (E). La imagen axial FLAIR muestra lisencefalía (POMGnt1) (F). La imagen axial T2W revela lisencefalía en empedrado (G). La imagen axial T2W muestra lesiones cerebrales periventriculares de la sustancia blanca (H).

cerebro, pikachurina en el ojo y hendidura (por interacción con dominios globulares [G] de laminina).

Los defectos de la O-glicosilación de α DG se consideran fundamentales para la patogénesis de α DG-RD. La eliminación de distroglucano o sus glicosiltransferasas da como resultado defectos de migración en forma de lisencefalía en empedrado tipo II y una variedad de malformaciones oculares que afectan tanto la retina como la cámara anterior, como son el glaucoma y las cataratas.

Los estudios en animales muestran que el distroglucano glicosilado es necesario para la orientación y el desarrollo adecuados de varios tractos axonales. El distroglucano se requiere no solo para la integridad de las membranas basales a lo largo de las cuales se extienden las vías axonales en desarrollo, sino también porque se une directamente al dominio laminina G de Slit, y organiza la distribución de Slit in vivo. Mantiene un entorno de crecimiento y funciona como un andamio extracelular que controla los eventos de guía del axón al organizar la disponibilidad de señales de crecimiento y guía axonales en objetivos intermedios críticos. La mala regulación de la señalización de Slit-Robo implicada en la orientación axonal y la conectividad neuronal se refleja en pacientes con α DG-RD.

En términos clínicos, la clasificación es difícil porque hay pacientes con alteraciones más leves, como microcefalia, hipoplasia cerebelosa con o sin quistes, dificultades de aprendizaje con características normales de neuroimagen y fenotipo CMD o LGMD, y con función cognitiva normal. Las características de la neuroimagen en la resonancia magnética cerebral se pueden resumir como complejo en empedrado (de lisencefalía en empedrado tipo II a paquigiria focal o polimicrogiria), hipoplasia del mesencéfalo, tectum relativamente grueso, colículos fusionados, hendidura pontina ventral, hendidura pontomesencefálica, anomalías de la foliación cerebelosa, quistes cerebelosos, quistes hidrocefalia, quistes hidrocefalia, quistes hidrocefalia, quistes hidrocefalia, quistes hidrocefálicos, encefalocele occipital y afectación irregular y confluyente de la materia blanca con una alta intensidad de señal en imágenes T2 y FLAIR (fig. 626.12). Un **alto nivel de CK en plasma** en presencia de las características de imagen mencionadas anteriormente simplemente diferencia un trastorno muscular de otras causas genéticas de malformaciones corticales del desarrollo. Una reducción o ausencia del marcado con anticuerpos que reconocen los epitopos glicosilados de α DG en la biopsia muscular es una característica patológica de α DG-RD.

Hay una lista cada vez mayor de genes involucrados en las α DG-RD. Hasta la fecha se ha encontrado que están involucradas en la glicosilación de α DG mutaciones en hasta 19 glicosiltransferasas y proteínas accesorias (DAG1, POMT1, POMT2, POMGnt1, POMGnt2, LARGE, FKRP, FKTN, ISPD, GTDC2, B3GNT1, B3GALP2, B3GALN2, TMEM5, SGK196, DPM1, DPM2, DPM3, DOLK). La disponibilidad de paneles de genes específicos y

las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) aumentarán aún más el rendimiento diagnóstico en este espectro.

Los **trastornos congénitos de la glicosilación**, tanto la N- como la O-glicosilación (mutaciones en DPM1, DPM2 y DPM3), se superponen con los de las α DG-RD y pueden presentarse con niveles séricos altos de CK, déficit cognitivo, microcefalia, dificultades en la alimentación, epilepsia mioclónica e hipoplasia cerebelosa.

Otro ejemplo es una forma de **CMD que se superpone con el síndrome de Marinesco-Sjögren (MSS)** y con la **distroglucanopatía** debido a mutaciones de INPP5K en pacientes con talla baja, discapacidad intelectual y cataratas, descrita como un continuo de α DG-RD. INPP5K codifica el polifosfato-5-fosfatasa K de inositol, que se ha demostrado que regula la diferenciación de mioblastos y el procesamiento de proteínas a través de su interacción con las chaperonas del retículo endoplásmico.

Los genes identificados hasta ahora, que funcionan en el retículo endoplásmico y/o el aparato de Golgi, apuntan a un mecanismo común que implica una interacción entre las células y la matriz extracelular circundante en malformaciones cerebrales y en el desarrollo muscular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

626.7 Amioplastia

Harvey B. Sarnat

La ausencia congénita de algún músculo aislado es frecuente y a menudo asimétrica. Una aplasia frecuente es la del **músculo palmar menor** en el compartimento anterior del antebrazo, que falta en el 30% de los sujetos normales y se compensa completamente con los otros flexores de la muñeca. La ausencia unilateral del **músculo esternocleidomastoideo** es causa de torticolis congénita. La ausencia de un **músculo pectoral mayor** forma parte de la **anomalía de Poland**.

Cuando no se desarrolla la inervación, como ocurre en los miembros inferiores en los casos graves de **mielomeningocele**, puede producirse una falta de desarrollo de los músculos. En la **agenesia sacra**, las somitas anormales que no consiguen formar los cuerpos vertebrales también pueden originar un fracaso de la formación de los músculos de la misma placa mesodérmica defectiva, un trastorno de inducción que da lugar a una amioplastia segmentaria. Los músculos esqueléticos de las extremidades no pueden diferenciarse a partir de los miómeros embrionarios cuando no se forman los huesos

largos. La ausencia de un hueso largo, como el radio, se asocia a una aplasia o hipoplasia variable de los músculos asociados, como el *palmar mayor*. La atrofia neurógena del músculo en fase terminal en ocasiones también se denomina **amioplastia**, pero este término es semánticamente incorrecto.

La **amioplastia generalizada** suele dar lugar a la muerte fetal, y los niños que nacen raramente sobreviven. A partir de estudios genéticos en ratones se sospecha que este proceso se debe a una mutación en uno de los genes miógenos, pero esto no ha sido probado en seres humanos. Se estima que 400 diagnósticos distintos pueden conducir a artrogriposis congénita. Las dos categorías más grandes son la amioplastia y la artrogriposis distal, que combinadas constituyen el 50-65% de todos los diagnósticos dentro del subconjunto de artrogrirosis. La amioplastia, la más común, no es claramente un síndrome genético hereditario de contracturas características de las extremidades superiores e inferiores. Las artrogriposis distales, por el contrario, tienen una anomalía genética subyacente, que en muchos casos parece apuntar a los músculos de contracción rápida del feto en desarrollo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

626.8 Disgenesia muscular (síndrome miopático de Proteus)

Harvey B. Sarnat

El **síndrome de Proteus** es un trastorno del crecimiento celular que afecta a los tejidos ectodérmicos y mesodérmicos, lo que representa un mosaicismo celular. El defecto genético es una mutación del gen *AKT1*, de la misma familia genética que *AKT3*, el cual produce hemimegalencefalía; de hecho, muchos niños con síndrome de Proteus también presentan hemimegalencefalía como otro crecimiento excesivo de tejido, no una asociación separada. Estos genes participan en la diana de la vía de la rapamicina (mTOR) en los mamíferos. El síndrome de Proteus también se caracteriza por un crecimiento asimétrico de las extremidades, lesiones cutáneas verrugosas, angiomas de diferentes tipos, engrosamiento de los huesos y crecimiento excesivo de los músculos, sin debilidad. Puede manifestarse mediante crisis epilépticas refractarias en el periodo neonatal, en raras ocasiones. En el examen histológico se observa una *disgenesia muscular* única. Hay zonas de músculo anómalo adyacentes a las zonas de músculo normal y no siguen los límites anatómicos.

El síndrome de Proteus se reconoce como una variedad fenotípica del *síndrome de nevus epidérmico*, junto con el nevus sebáceo lineal de Jadassohn, el síndrome de CLOVES y otros, como un mosaicismo somático poscigótico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

626.9 Hipotonía congénita benigna

Harvey B. Sarnat

La hipotonía congénita benigna no es una enfermedad, sino un término que describe a los lactantes o niños con hipotonía no progresiva de origen desconocido. La hipotonía no se asocia generalmente a debilidad muscular ni a retraso del desarrollo, aunque algunos niños adquieren las habilidades motoras groseras más lentamente de lo normal. Los reflejos de estiramiento muscular son normales o hipoactivos. No existen anomalías de los pares craneales y la inteligencia es normal.

El **diagnóstico** es de exclusión (v. tabla 625.2) tras demostrar que no hay alteraciones en los estudios de laboratorio y que la biopsia muscular y las pruebas de imagen cerebral, con especial atención al cerebro, son normales. En algunos casos leves, la biopsia muscular es aplazada al seguir la evolución clínica a lo largo del tiempo, aunque el diagnóstico en estos lactantes es más provisional. No se ha identificado una base genética molecular conocida para este síndrome en la mayoría de los casos, pero se reconoce una forma rara con una mutación *RYR1* e hipertermia maligna. El diagnóstico diferencial se recoge en la tabla 625.3.

El **pronóstico** generalmente es bueno; no requiere tratamiento específico. No se desarrollan contracturas. La fisioterapia puede ayudar a alcanzar los hitos motores (marcha independiente) antes de lo esperado. La hipotonía persiste durante la vida adulta. El trastorno no siempre es tan «benigno» como indica su nombre, porque una complicación frecuente es la luxación

recurrente de las articulaciones, sobre todo de los hombros. La movilidad excesiva de la columna puede dar lugar a lesiones por distensión, compresión o compromiso vascular de las raíces nerviosas o de la médula espinal. Esto constituye un riesgo especial en los pacientes que hacen gimnasia o que se convierten en artistas de circo gracias a la flexibilidad de las articulaciones sin sufrir debilidad muscular o dolor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

626.10 Artrogrirosis

Goknur Haliloglu

Véase también el capítulo 702.

Artrogrirosis (arthro, articulación; gryp, curva), artrogrirosis multiplex congénita (multiplex, múltiple; congénita, presente al nacer) y contracturas congénitas múltiples son términos descriptivos utilizados indistintamente para definir contracturas en dos o más partes diferentes del cuerpo. La artrogrirosis es un signo más que un diagnóstico; cualquier cosa que interfiera o limite el movimiento fetal normal puede conducir a contracturas congénitas. Las contracturas generalmente 1) involucran las extremidades, pero también pueden incluir la mandíbula, el cuello y la columna vertebral; 2) son de naturaleza no progresiva, y 3) mejoran con el tiempo con fisioterapia temprana e intervenciones ortopédicas.

Aunque cada tipo específico es raro, la incidencia de artrogrirosis es de 1 caso cada 3.000-5.000 nacimientos vivos, de acuerdo con estudios basados en la población.

MOVIMIENTO FETAL Y RELACIÓN CON LA ARTROGRIPOSIS

El principal factor subyacente en todas las formas de artrogrirosis es la disminución o la falta de movimiento fetal (*acinesia/hipocinesia fetal*), y la gravedad clínica está directamente relacionada con el inicio. Un inicio temprano y una larga duración de la disminución de los movimientos conducen a un fenotipo más grave al nacer. El primer trimestre es un periodo crítico en términos de desarrollo motor progresivo. Hay una evolución del patrón de movimiento; se cree que la actividad fetal temprana es generada por redes de patrones centrales en la médula espinal y es mediada por la retroalimentación de las fibras musculares inmaduras de los miotomas, y cambia a un patrón más específico debido al desarrollo de las partes supraespinales del cerebro. El desarrollo de articulaciones, espacios articulares y movimientos comienza a las 5½, 7 y 8 semanas de edad embrionaria, respectivamente. Por tanto, la disminución del movimiento fetal más allá de las 10 semanas es un signo de mal desarrollo y/o disfunción del sistema nervioso central o periférico fetal temprano. Los movimientos generales con una inclinación lateral relativamente simple y estereotípica de la cabeza y el tronco se pueden notar ya a las 7 semanas de embarazo (embrionario, 5 semanas). Se desarrollan en una dirección craneocaudal y de proximal a distal, con una propagación desde los hombros y las caderas primero, hasta las extremidades superiores, y luego las inferiores (7-9 semanas). En ese momento, también comienza la apertura de la mandíbula. Los movimientos aislados de brazos y piernas pueden verse a las 8-9 semanas y a las 10 semanas, respectivamente. A las 11 semanas de embarazo se desarrolla una gama completa de movimientos de las extremidades (extensión, flexión, rotación, abducción y aducción de cada extremidad). En el desarrollo, la succión y deglución fetal se describen a principios del segundo trimestre. Los movimientos de respiración fetal comienzan alrededor de las 12-14 semanas, y a las 20 semanas se vuelven más regulares. Los movimientos faciales se reconocen a finales del segundo trimestre, y entre 24 y 35 semanas muestran una progresión del desarrollo desde movimientos faciales sin aparente relación hacia una «gestalt» facial fetal.

Los modelos animales demostraron el vínculo del movimiento embrionario y de la contracción muscular con la formación de la articulación. La contracción de la musculatura tiene un papel principal en el mantenimiento de las células progenitoras articulares comprometidas con su destino y para la correcta cavitación y formación de las articulaciones. Un modulador clave de la formación articular, la β -catenina, se activa de manera dependiente de la contracción. Además, un fenotipo muscular reducido también tiene un efecto diferencial en los centros de osificación, con disminuciones significativas en la formación de hueso. El desarrollo muscular, la contracción espontánea temprana, la inervación y la formación de articulaciones y huesos parecen ser procesos de desarrollo interdependientes complejos que finalmente permiten el movimiento y mantenimiento normal de las extremidades. Aunque no

se ha investigado en detalle, la respiración y/o deglución fetal normal y la maduración pulmonar y gastrointestinal pueden verse afectadas por los mismos procesos de desarrollo.

La disminución del movimiento se asocia con una respuesta compensatoria del tejido conectivo, la *colagenosis* (un aumento del tejido conectivo alrededor de las articulaciones), que limita los movimientos articulares y aumenta las contracturas. Cualquier esfuerzo por movilizar las articulaciones puede conducir a fracturas menores de superficies articulares anormales. La disfunción muscular diafragmática e intercostal resulta en la pérdida de movimientos torácicos ritmicos y conduce a una caja torácica pequeña y al fallo de la maduración de los alveolos y el surfactante, lo que lleva a hipoplasia pulmonar. A las 15 semanas de gestación, el desarrollo del pulmón se detiene en la fase canalicular, que también es un punto crítico para el desarrollo conjunto. La falta de tensión producida por los músculos en los sitios de fijación normal puede conducir a anomalías craneofaciales, con debilidad facial que conduce a una apariencia de carpa en el labio superior.

Los trastornos patológicos con inicio durante el desarrollo intrauterino se limitan a alteraciones primarias en células del asta anterior, raíces, nervios periféricos, placas motoras o músculos. En lactantes con formas neurogénicas de artrogriposis se ha descrito la afectación de la médula espinal con histología anormal y distribución irregular de las neuronas motoras α en las astas anteriores.

CATEGORÍAS BÁSICAS, ETIOLOGÍAS Y CLASIFICACIONES

La disminución o la falta de movimientos en el útero se reflejan en las características clínicas de las **formas letales de las enfermedades de la neurona motora inferior y la secuencia de deformación de la acinesia/hipocinesia fetal (FADS)**, el **fenotipo Pena-Shokeir**, que representa el extremo severo del espectro de artrogriposis. Este fenotipo puede describirse como restricción del crecimiento intrauterino, contracturas articulares múltiples, extremidades acortadas, cambios craneofaciales (micrognatia, paladar hendido, raíz nasal alta, hipertelorismo ocular), hipoplasia pulmonar, polihidramnios, disminución de la motilidad intestinal, intestino acortado, cordón umbilical corto, cambios en la piel y extremidades cortas. Las fracturas iatrogénicas debidas a osteoporosis de huesos largos en el período prenatal pueden ser una característica adicional. Pueden aislarse o asociarse con anomalías adicionales del sistema orgánico.

Las **enfermedades de la neurona motora inferior**, caracterizadas por la degeneración de las células del asta anterior de la médula espinal y los tractos descendentes, pueden superponerse con artrogriposis y FADS. El prototipo en la infancia es la **atrofia muscular espinal (AME)** (v. caps. 630.2 y 630.3).

El **síndrome de contractura congénita letal (LCCS)** y la **artrogriposis letal con enfermedad de las células del asta anterior (LAAHD)** son dos subtipos independientes de artrogriposis neurogénica, con una notable superposición fenotípica y una heterogeneidad en constante expansión a nivel genético fenotípico y molecular.

La **amioplastia** y la **artrogriposis distal (DA)** son las dos categorías más comunes de afecciones, que representan hasta el 50-65% de los pacientes que presentan artrogriposis.

El tipo más común es la amioplastia (a, no; myo, músculo, y plasia, crecimiento), también se llama artrogriposis clásica. Es una condición esporádica en la cual el tejido muscular de las extremidades es reemplazado por tejido graso. A pesar de los extensos estudios genéticos, hasta la fecha no se ha identificado una etiología cromosómica o de un solo gen. La amioplastia es un diagnóstico de exclusión, por lo que debe distinguirse de otras formas genéticas de artrogriposis que se presentan con una masa muscular disminuida o ausente. El curso natural, el manejo y el asesoramiento genético dependen de un diagnóstico correcto. La incidencia de la amioplastia es de 1/10.000 nacidos vivos. Se describe una discordancia entre gemelos monocigóticos, es decir, al menos el 6,6% de los individuos afectados tienen un gemelo monocigótico no afectado.

El diagnóstico debe considerarse en presencia de contracturas congénitas simétricas y rígidas con una posición característica de las extremidades en el período neonatal (rotación interna de los hombros, extensión fija de los codos, pronación del antebrazo, flexión de la muñeca, camptodactilia y deformidad equinovara grave de los pies (fig. 626.13), acompañada de hipoplasia de las extremidades afectadas, una marcada disminución de la masa muscular de las extremidades, falta de pliegues de flexión en las extremidades, dedos y manos, retraso leve del crecimiento intrauterino, hoyuelos que recubren las articulaciones afectadas, tórax pequeño, nevus flammeus sobre la línea media craneofacial; fracturas de hueso, osteopo-



Fig. 626.13 Apariencia típica de un paciente con amniplasia con rotación interna de los hombros, extensión fija de los codos, muñeca apretada (**A**), displasia de cadera y deformidad del equinovara (**B**).

rosis de los huesos largos, función normal del SNC y sin antecedentes familiares. Puede haber afectación espinal. Los defectos musculares en la pared abdominal, las hernias inguinales, la atresia intestinal, la ausencia de músculos del tronco, el compromiso de los dedos o las bandas de constrictión de las extremidades o dedos pueden acompañar el cuadro clínico debido al compromiso vascular. Existe un rango de afectación desde afectación muy leve a grave, y casi el 15% de los pacientes presentan una afectación pura, aislada, de la extremidad superior o inferior. El diagnóstico de estas formas requiere experiencia y un amplio diagnóstico diferencial. Las contracturas generalmente mejoran con el tiempo con fisioterapia temprana y atención ortopédica (v. cap. 702). Casi el 85% de las personas afectadas son ambulantes a los 5 años, y dos tercios pueden vivir siendo independientes.

La **artrogriposis distal (DA)** es un grupo heterogéneo con una amplia variabilidad fenotípica, que afecta principalmente a las manos y los pies, con preservación de las articulaciones proximales. La prevalencia no se conoce. A menudo se asocia con facies anormales y herencia autosómica dominante, pero también se describen pacientes con patrón de herencia autosómico recesivo y casos esporádicos. Los pacientes generalmente se presentan en un entorno ortopédico. Existe una clasificación ampliada con 11 síndromes diferentes (v. cap. 702, tabla 702.2). Las anomalías de los músculos de contracción rápida se identifican en la mayoría de los pacientes con DA. Las mutaciones en las proteínas musculares sarcoméricas (troponina, tropomiosina y miosina) pueden causar DA o miopatías congénitas. Aparte de esta superposición clínica debida a una mutación genética particular, un fenotipo particular puede estar asociado con mutaciones en diferentes genes. Algunas de las formas de DA demuestran que la expresión embrionaria de algunos de los genes durante la vida fetal, como la cadena pesada de miosina (*MYH3*), afecta las proteínas sarcoméricas y la generación de fuerza en las células musculares. Las mutaciones genéticas dominantes y recesivas relacionadas con la mecanotransducción se identifican en el grupo DA.

Entre más de 400 afecciones descritas dentro de esta categoría compleja (incluidas mutaciones genéticas, anomalías cromosómicas, delecciones y duplicaciones), se han implicado más de 320 genes y se ha identificado un gen responsable en más de 150 de las afecciones. Teniendo en cuenta esta extrema heterogeneidad clínica y genética, se sugiere que las clasificaciones se pueden realizar a diferentes niveles, dependiendo del **área de afectación**, la causa general de la **acinesia/hipocinesia fetal** y el proceso etiológico subyacente a la disfunción del desarrollo, o teniendo en cuenta las características cardinales, como en el caso de la amioplastia y la DA (tabla 626.8). Con la utilidad de las tecnologías de secuenciación de nueva generación y los avances recientes en el diagnóstico molecular, el campo de la artrogriposis se está moviendo hacia sistemas de clasificación basados en genes y en la agrupación de acuerdo con los productos genéticos afectados o asociados y las vías de desarrollo involucradas.

La etiología puede basarse en alteraciones del SNC, nervio, músculo y tejido conectivo, falta de espacio, enfermedad materna, agentes ambientales o compromiso vascular. Todo ello puede provocar una disminución de los

Tabla 626.8 Causas principales de artrogrípesis múltiple congénita

LUGAR DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS PATOLÓGICOS	ENFERMEDAD
Cerebro - tallo cerebral	Microcefalia; trastornos migratorios: lisencefalia-paquigiria (p. ej., síndrome de Zellweger), esquizencefalia, polimicrogiria, agenesia del cuerpo calloso; síndrome alcohólico fetal; infección por citomegalovirus; hipoplasia pontocerebelosa (tipo I); displasia dentato-olivar; angiomas leptomeníngea; procesos encefaloclásticos: destrucción neuronal, porencefalías, hidrancefalia, encefalomalacia multiquistica; hidrocefalia
Células del asta anterior	Agenesia del desarrollo – hipoplasia – disgenesia (amioplastia congénita); trastornos destructivos (eventos isquémicos intrauterinos aparentes); trastornos degenerativos (enfermedad de Werdnig-Hoffmann grave [AME tipo 0 o IA], síndrome de contractura congénita letal, atrofia muscular espinal con hipoplasia pontocerebelosa, atrofia muscular espinal con dificultad respiratoria, atrofia muscular espinal infantil ligada al cromosoma X, columna vertebral no-5q con atrofia muscular de inicio temprano); síndrome de Möbius; atrofia espinal cervical; atrofia espinal lumbar; meningocele lumbosacro; agenesia sacra; otras
Nervio periférico o raíz	Polineuropatía hipomielinativa; polineuropatía axonal; neurofibromatosis
Unión neuromuscular	Niño de madre miasténica; síndromes miasténicos congénitos; síndrome de pterigión múltiple (tipo Escobar); bebé de madre con esclerosis múltiple (?)
Músculo	Distrofia muscular congénita (merosina positiva y merosina negativa); distrofia miotónica congénita; miopatía miotubular; miopatía centronuclear; miopatía nemalínica; miopatía congénita debida a la mutación del canal de sodio; polimiositis congénita; desproporción congénita del tipo de fibras; miopatía por almacenamiento de glucógeno (deficiencia de fosforilasa muscular, deficiencia de fosfofructocinasa); miopatía mitocondrial; síndrome de Freeman-Sheldon
Trastorno primario del tejido conjuntivo o conectivo	Síndrome de Marfan; aracnodactilia contractual; otros trastornos del tejido conectivo; inflamación periarticular intrauterina
Obstrucción mecánica intrauterina	Anormalidad uterina; bandas amnióticas; oligohidramnios; embarazo gemelar; embarazo extrauterino

De Ghosh PS, Volpe JJ: Arthrogryposis multiplex congenita. En Volpe JJ, editor: *Volpe's neurology of the newborn*, ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 31-3.

movimientos intrauterinos. Como enfoque alternativo, se pueden utilizar antecedentes genéticos, esporádicos (amioplastia) y ambientales o categorías neurogénicas, miopáticas, sindrómicas y metabólicas para revisar posibles etiologías.

Para fines prácticos, la clasificación clínica a menudo se basa en la presencia y ausencia de anomalías o malformaciones adicionales de otros órganos o sistemas y en la presencia o ausencia de afectación del SNC, incluida la discapacidad intelectual y la letalidad. De los niños con artrogrípesis, el ~30% tendrá principalmente afectación de extremidades, el ~30% tendrá extremidades afectadas y otras áreas del cuerpo, pero función cognitiva normal, y el ~30% tendrá disfunción del SNC.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En un grupo tan diverso de trastornos con heterogeneidad extrema a niveles etiológico, fenotípico y genético molecular es importante establecer un diagnóstico específico. La historia natural, la evolución, el pronóstico, las intervenciones terapéuticas y el asesoramiento genético/diagnóstico prenatal dependen de un diagnóstico preciso.

El primer paso en el enfoque de diagnóstico es la toma detallada de la historia clínica, incluida la información sobre el embarazo, el parto y los antecedentes familiares, con un análisis del árbol genealógico de al menos tres generaciones (tabla 626.9). Debe revisarse la percepción materna de los movimientos intrauterinos, cualquier diferencia en comparación con embarazos previos, polihidramnios, oligohidramnios, infecciones intrauterinas, exposiciones tóxicas, enfermedades maternas, edad materna y paterna, presentación de nalgas, tipo de parto y cualquier evento que complique el parto. Los recién nacidos con artrogrípesis son propensos a sufrir accidentes hipoxico-isquémicos.

No existe un conjunto estándar de pruebas de laboratorio que pueda servir como herramienta de diagnóstico (tabla 626.10). Las pruebas radiológicas (radiografías, resonancias magnéticas cerebrales y musculares), pruebas electrofisiológicas (electromiografía, velocidades de conducción nerviosa), biopsia muscular, análisis de micromatrices (*microarrays*) cromosómicos (hbridación genómica comparativa de matriz [CGH]) y las pruebas gené-

ticas moleculares deben individualizarse para cada paciente. La aportación de un genetista clínico y un equipo multidisciplinario experimentado tiene gran valor. La documentación del rango de movimiento, la distribución de las contracturas, el tono muscular y la fuerza, y la participación facial con fotografías en serie y/o videos deben ser parte de las visitas de seguimiento. No existe ninguna prueba de laboratorio que pueda sustituir a la experiencia en la toma de decisiones clínicas.

En el caso de un fenotipo reconocido, las pruebas moleculares pueden dirigirse hacia el diagnóstico de trabajo. Dependiendo de la disponibilidad de tecnologías de secuenciación de nueva generación, la tendencia diagnóstica tradicional se ha desplazado a un diagnóstico mediante secuenciación genética. Los paneles de genes específicos para enfermedades pueden servir para un propósito de diagnóstico, porque, además de diversas enfermedades musculares de inicio temprano, también están cubiertas las enfermedades mitocondriales y metabólicas. En una gran cohorte de pacientes que se presentan con acinesia/hipocinesia fetal, artrogrípesis o miopatías congénitas graves, el uso de secuenciación de nueva generación proporcionó un diagnóstico concluyente en 18 de las 38 familias (47%). Los rendimientos de diagnóstico oscilan entre el 20 y el 60%, dependiendo de la homogeneidad de la población de pacientes; sin embargo, a pesar de todos los esfuerzos, casi el 50% de los pacientes con artrogrípesis de origen genético no tienen un diagnóstico molecular preciso.

La evaluación de la autopsia es extremadamente valiosa. Debe incluir un extenso estudio para anomalías viscerales, malformaciones del desarrollo cortical y del número de células del asta anterior y su tamaño en la médula espinal, con especial atención a la afectación irregular y a la presencia o ausencia de tractos en varios niveles de la columna vertebral. También es necesaria la evaluación del nervio periférico, los ojos y el tejido muscular de diferentes grupos musculares y el diafragma. Los ligamentos tendinosos, las bandas fibrosas que reemplazan el músculo y las fusiones cartilaginosas u óseas se pueden evaluar, además de la presencia de otras malformaciones, deformaciones o interrupciones. También es posible el análisis de microarrays de diferentes tejidos, la extracción de ADN y las pruebas moleculares.

Tabla 626.9 Evaluación clínica de la artrogripnosis: pistas para una historia clínica detallada

Embarazo	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad materna, aguda o crónica (diabetes, miastenia gravis, distrofia miotónica, etc.) Infecciones (rubéola, virus zika, virus coxsackie, enterovirus, virus Akabane, etc.) Fiebre ($>39^{\circ}\text{C}$, determinar el momento de la gestación) Náuseas (encefalitis viral, posición del bebé, etc.) Drogas (curare, robaxina, alcohol, fenitoína, drogas adictivas, misoprostol, etc.) Movimiento fetal (polihidramnios, patadas fetales en un lugar, disminución de la rodadura) Oligohidramnios, fuga crónica de líquido amniótico Polihidramnios, anasarca Trauma durante el embarazo (golpe en el abdomen, intento de interrupción, accidente automovilístico, etc.) Otras complicaciones durante el embarazo, como sangrado, amenaza de aborto Diagnóstico prenatal (amniocentesis temprana, estudios de ecografía, etc.)
Historia del parto	<ul style="list-style-type: none"> Presentación (podálica, transversa, etc.) Duración de la gestación Parto traumático (extremidad, SNC, fractura, etc.) Masa intrauterina (gemelos, fibromas, etc.) Estructura o forma uterina anormal Placenta, membranas o longitud o posición anormales del cordón Época del año, ubicación geográfica
Historia familiar	<ul style="list-style-type: none"> Variabilidad marcada dentro de la familia Cambio con el tiempo (degeneración vs. mejora) Aumento de la incidencia de contracturas congénitas en familiares de los grados 2.^o y 3.^o Hiperextensibilidad o hipotonía presente en un miembro de la familia Descartar distrofia miotónica, miastenia gravis en los padres (particularmente madre) Consanguinidad Edad avanzada de los padres (madre o padre) Aumento de muertes fetales o abortos espontáneos Si más de un niño afectado consecutivamente, considere los anticuerpos maternos para el neurotransmisor fetal
Evaluación del recién nacido	<p>Descripción de las contracturas</p> <ul style="list-style-type: none"> Qué extremidades y articulaciones Proximal vs. distal Flexión vs. extensión Cantidad de limitación (movimiento fijo vs. pasivo vs. activo) Posición característica en reposo Gravedad Fusión completa o anquilosis vs. contractura de tejidos blandos <p>Otras anomalías (las contracturas son más obvias, busque otras anomalías)</p> <p>Deformidades</p> <p>Genitales (criptorquidia, falta de labios, micropene, etc.)</p> <p>Extremidades (pterigión, acortamiento, membranas, envoltura del cordón, rótula ausente, cabezas radiales dislocadas, hoyuelos, etc.)</p> <p>Mandíbula (micrognatia, trismo, etc.)</p> <p>Facies (asimetría, puente plano de la nariz, hemangioma, movimiento, etc.)</p> <p>Escoliosis y cifosis (fija o flexible)</p> <p>Hoyuelo (sobre articulaciones o huesos específicos)</p> <p>Piel (hemangioma, defectos, hirsutismo)</p> <p>Dermatoglifos</p> <p>Hernias, inguinal y umbilical, defecto de la pared abdominal</p> <p>Otras características de la secuencia de la acinesia fetal</p> <ul style="list-style-type: none"> Restricción del crecimiento intrauterino Hipoplasia pulmonar Anomalías craneofaciales (hipertelorismo, paladar hendido, punta de la nariz deprimida, puente nasal alto) Intestino corto funcional con problemas de alimentación Cordón umbilical corto
Malformaciones	<p>Ojos (pequeños, opacidades corneales, malformados, ptosis, estrabismo, etc.)</p> <p>SNC (malformación estructural, convulsiones, DI, etc.)</p> <p>Paladar (ojival, hendido, submucoso, etc.)</p> <p>Extremidades (anomalías de deleción, sinostosis radioulnar, etc.)</p> <p>GU (anomalías estructurales de riñones, uréteres y vejiga)</p> <p>Cráneo (craneosinostosis, asimetría, microcefalia, etc.)</p> <p>Corazón (anomalías estructurales congénitas vs. miocardiopatía)</p> <p>Pulmones (hipoplasia vs. debilidad muscular o diafragma hipoplásico)</p> <p>Hendiduras traqueales y laringeas y estenosis</p> <p>Cambios en la vasculatura (hemangiomas, cutis marmorata, extremidades distales frías y azules, etc.)</p> <p>Otras anomalías viscerales</p>

Tabla 626.9 Evaluación clínica de la artrogriposis: pistas para una historia clínica detallada (cont.)

Otras características clínicas	Examen neurológico (detallado) <ul style="list-style-type: none"> • Vigoroso vs. letárgico • Reflejos tendinosos profundos (presente vs. ausente, lento vs. rápido) • Sensorial intacto o no Músculo <ul style="list-style-type: none"> • Masa (normal o disminuida) • Textura (suave vs. firme) • Bandas fibrosas • Fijaciones normales del tendón o no • Cambios con el tiempo
Curso clínico	Cambios con el tiempo Hitos del desarrollo (motor vs. social y lenguaje) Crecimiento de las extremidades afectadas Progresión de contracturas Letal vs. daño en SNC vs. estable vs. mejoría Asimetría Cambios de tronco vs. extremidades Habilidades intelectuales Socialización Problemas de alimentación Respuesta al tratamiento Mejora espontánea Respuesta a la fisioterapia Respuesta a la corrección de las deformidades Qué cirugía y en qué momento Desarrollo de la fuerza motora proporcional al tamaño de la extremidad Reacción anormal a las drogas

DI, discapacidad intelectual; GU, genitourinario; SNC, sistema nervioso central.

De Hall JG: Arthrogryposis (multiple congenital contractures): Diagnostic approach to etiology, classification, genetics, and general principles, *Eur J Med Genet* 57:464-472, 2014.**Tabla 626.10** Pruebas complementarias

Documentación de rango de movimiento y posición con fotografías Radiografías si:	• Anomalías óseas (gráciles, fusiones, carpos y tarsos adicionales o faltantes, etc.) • Desproporciones • Escoliosis • Anquilosis • Luxación (caderas, cabeza radial, rótula, etc.)	Vídeo de movimiento, incluyendo facial, rango de movimiento, repetición de fuerza a intervalos regulares Cultivo viral como anticuerpos apropiados y específicos o niveles de IgM en recién nacidos Biopsia muscular en áreas normales y afectadas en el momento de la cirugía para distinguir las formas miopáticas de las formas neuropáticas (realice estudios de histopatología especial y microscopía electrónica). Si la creatina cinasa está elevada o se da una respuesta muscular inusual, considere la biopsia muscular antes, examine las mitocondrias EMG en área normal y afectada Conducción nerviosa en el área normal y afectada Creatina cinasa si: <ul style="list-style-type: none"> • Debilidad generalizada • Masa muscular disminuida o pastosa • Curso progresivo Examen ocular (opacidades, degeneración retiniana, etc.) Anticuerpos maternos contra neurotransmisores, si miastenia gravis o embarazos afectados recurrentes sin diagnóstico Prueba de ADN de atrofia muscular espinal (AME), según características clínicas Análisis de ADN mitocondrial Cribado metabólico
RM para evaluar el SNC (cerebro y médula espinal) y la masa muscular oscurecida por contracturas Evaluación ecográfica del SNC (cerebro y médula espinal) u otras anomalías, y para establecer el tejido muscular potencial Estudios cromosómicos/matriz CGH si:	• Participación de múltiples sistemas • Anomalías del SNC (ojo, microcefalia, DI, letargo, curso degenerativo) • Alteraciones segmentarias • Considere realizar estudios de fibroblastos si los linfocitos son normales y el paciente tiene DI sin diagnóstico • Pruebas de genes de ADN si la afección se ajusta a un trastorno conocido para el que hay pruebas genéticas • Considere las tecnologías de secuenciación de nueva generación (paneles de genes específicos, secuenciación de exoma completo, secuenciación de genoma completo) si la familia está disponible	CGH, hibridación genómica comparativa; DI, discapacidad intelectual; EMG, electromiografía; IgM, inmunoglobulina M; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central.

De Hall JG: Arthrogryposis (multiple congenital contractures): diagnostic approach to etiology, classification, genetics, and general principles, *Eur J Med Genet* 57:464-472, 2014.



Fig. 626.14 Un niño de 3 meses de edad, nacido con artrogríposis (**A**), tortícolis congénita (**B**), contracturas proximales de la rodilla (**C**) y laxitud distal (**D-F**), un fenotipo clínico compatible con la distrofia muscular congénita de Ullrich.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay una lista cada vez mayor de trastornos que se presentan con artrogríposis. Casi el 50% de las presentaciones de acinesia/hipocinesia fetal son de origen neuromuscular, e involucran todos los puntos a lo largo del eje neuromuscular (neuronas motoras, nervios periféricos, uniones neuromusculares y el aparato regulador y contráctil del músculo esquelético). Los canales iónicos mecanosensibles son otra área de interés.

Respecto a la clínica, desde un punto de vista neuromuscular se pueden reconocer atrofias musculares espinales graves (AME tipo 0), formas de AME atípicas con artrogríposis y fracturas óseas (v. cap. 630.2), enfermedades de la neurona motora inferior (v. cap. 630.3), distrofias musculares congénitas (CMD) con intentos específicos de reconocer formas escleróticas tempranas del fenotipo Ullrich CMD (fig. 626.14) (v. cap. 627.6) y CMD con afectación del SNC, CMD relacionada con el α -distroglucano (fig. 626.15; v. cap. 626.6). En cualquier bebé con contracturas y/o debilidad facial con un labio superior en carpa, el examen de la madre debe realizarse de manera rutinaria para detectar reacciones miotónicas, como primer paso para la CMD (fig. 626.16, video 626.1 y v. cap. 627.3). Con la misma presentación clínica, si la reacción miotónica de la madre es negativa, las miopatías congénitas (fig. 626.17, video 626.2 y v. cap. 626.03) deben incluirse en el diagnóstico diferencial. El síndrome de inactivación del receptor de acetilcolina fetal tiene características clínicas que van desde miopatía leve facial y bulbar hasta artrogríposis, y el *tratamiento materno* puede mejorar el resultado (v. cap. 630.1). Algunos síndromes de pterigión pueden responder al *tratamiento con acetilcolina*.

La prevención o el tratamiento de trastornos metabólicos (acidosis metabólica) o el tratamiento de una enfermedad metabólica hereditaria también pueden tener un impacto positivo en el resultado. El síndrome de glicoproteína deficiente en carbohidratos (CDG), las formas letales perinatales de la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipos IV y VII (deficiencia de fosfofructocinasa), el espectro del síndrome de Zellweger, la deficiencia de adenilosuccinato liasa y ARC (artrogríposis, disfunción renal, colestasis) se encuentran entre las enfermedades de este grupo con una herencia autosómica recesiva.

CONSEJO GENÉTICO Y DIAGNÓSTICO PRENATAL

Se requiere establecer un diagnóstico molecular en un paciente índice con una forma genética de artrogríposis para el asesoramiento genético apropiado y el diagnóstico prenatal. A pesar de la atención materna y de la disponibilidad de la ecografía prenatal, que puede confirmar movimientos anormales y hallazgos posturales desde las 11 semanas, se informó que el 75% de las personas afectadas con artrogríposis no fueron diagnosticadas antes del nacimiento. La ecografía en tiempo real puede visualizar contracturas, la calidad de los movimientos dentro del útero,



Fig. 626.15 Una niña de 3 meses de edad con diagnóstico intrauterino de hidrocefalia y artrogríposis. Reemplazo de derivación ventriculoperitoneal al nacer. Tenga en cuenta las características faciales dismórficas, megalocórnea (**A**), falta de crecimiento, disminución de la masa muscular y debilidad generalizada (**B**). Un nivel alto de CK en suero con malformación del SNC en la RM cerebral condujo al diagnóstico del síndrome de Walker-Warburg con mutación POMT1.

la posición de las articulaciones, la hipoplasia pulmonar, el edema nucal, la masa muscular y el crecimiento óseo al principio del primer trimestre. Los hallazgos prenatales o posnatales de RM se pueden usar como un complemento a la ecografía prenatal, especialmente para la evaluación de malformaciones de CNA acompañantes. La percepción materna de movimientos intrauterinos disminuidos y embarazos de alto riesgo debe evaluarse cuidadosamente. En un esfuerzo por mejorar la tasa de detección y guiar la estrategia para el diagnóstico, se puede aplicar un algoritmo ya desde la primera ecografía prenatal a las 12 semanas, en el primer trimestre (fig. 626.18).

El reconocimiento precoz conduce a una mayor realización de técnicas para descubrir la etiología y el diagnóstico y manejo del embarazo, y ofrece un tiempo para la toma de elecciones informadas, estimulación en el útero o parto temprano de acuerdo con el grado de maduración pulmonar. En caso de detección de contracturas en un estudio prenatal en la ecografía prenatal, los médicos involucrados en el cuidado de la mujer embarazada deben examinarla para descartar distrofia miotónica, a fin de prevenir com-



Fig. 626.16 Artrogrirosis por distrofia miotónica congénita en el periodo neonatal (**A**), a los 3 meses (**B**) y al año (**C**). Obsérvese la hiperextensión grave de las extremidades al nacer (**A**) y la debilidad facial caracterizada por el labio superior con carpa (**B** y **C**), signos que deberían conducir al examen físico de la madre. Ver también el video 626.1.

plicaciones graves. Debido a las altas tasas de infertilidad, antes de introducir técnicas de reproducción artificial debe considerarse la distrofia miotónica. Como resultado de la anticipación genética, el diagnóstico de la madre puede retrasarse hasta el momento de dar a luz a un bebé gravemente afectado con artrogrirosis (v. cap. 627.3). La artrogrirosis con antecedentes de miasenia gravis en la madre debe evaluarse en consecuencia, porque el aborto espontáneo, la muerte fetal o la muerte neonatal pueden complicar el cuadro (v. cap. 630.1).

Se han descrito anomalías cromosómicas y patrones de herencia autosómica recesiva, autosómica dominante, ligada al cromosoma X y mitocondrial en los trastornos relacionados con la artrogrirosis, y se debe proporcionar asesoramiento genético en consecuencia. Si no se realiza un diagnóstico específico, el riesgo de recurrencia empírico se define como del 3% y es ligeramente mayor (7%) para las artrogriosis que además tienen afectación del SNC.

MANEJO

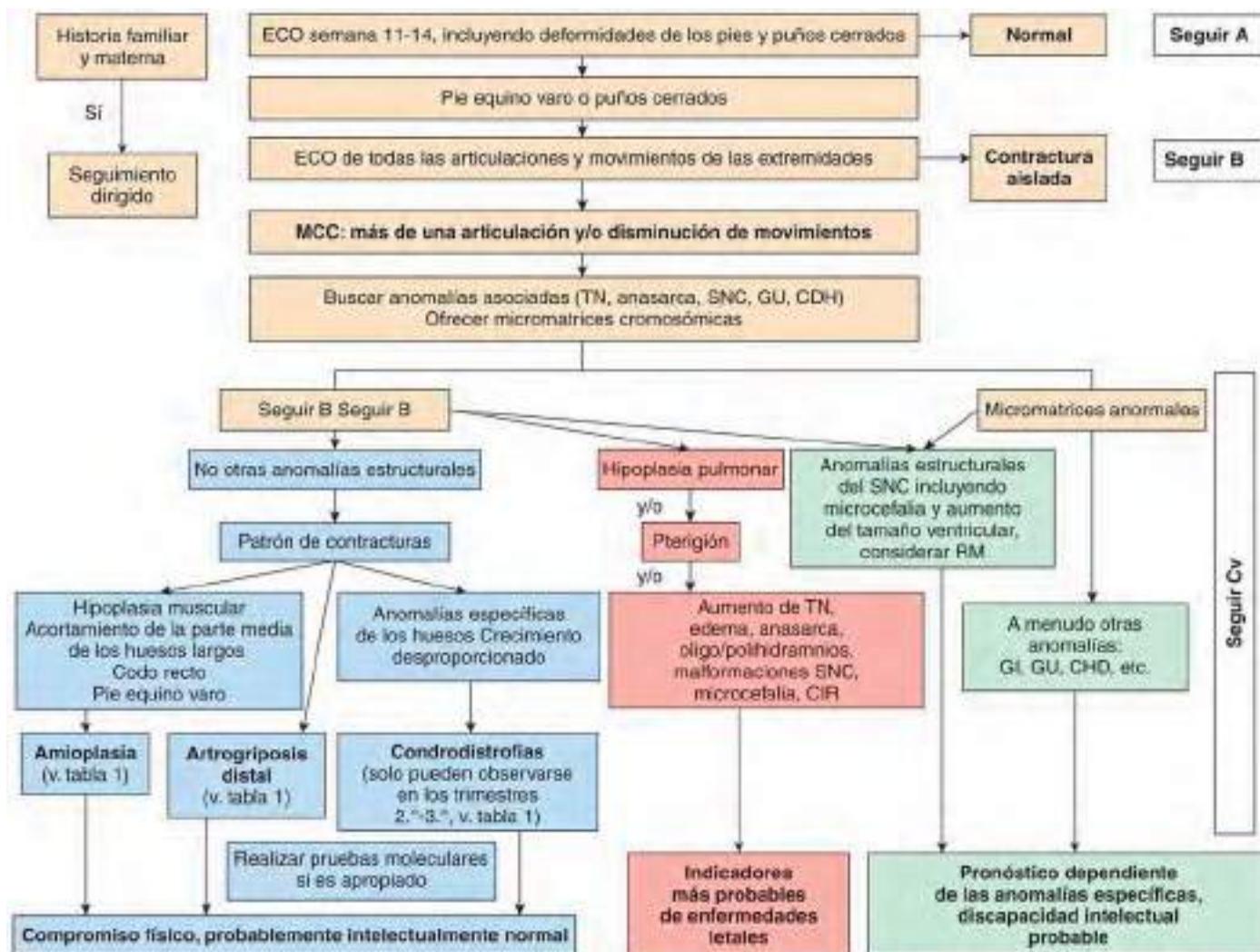
Cada individuo afectado con artrogrirosis es único, y el curso natural de la enfermedad depende de la etiología y el manejo subyacentes. Un abordaje de equipo multidisciplinario (pediatras, especialistas en ortopedia pediátrica, cirujanos plásticos, médicos de rehabilitación, terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas, genetistas, neurólogos) es esencial en la atención estándar (v. cap. 702). El manejo está cambiando a un abordaje clínico multidisciplinario que brinda atención integral centrada en el paciente de manera coordinada.

En términos de amioplastia se requiere un seguimiento para identificar los resultados del tratamiento, como el desarrollo de artritis degenerativa, la necesidad de ortesis para deambular o la posibilidad de tener sobrepeso en la edad adulta. Se sugiere que las citocinas y otros factores liberados en respuesta a intervenciones terapéuticas tempranas facilitan el alargamiento de los tejidos blandos periartriculares patológicos y aumentan el movimiento articular. El objetivo principal de la gestión en DA es preservar la función muscular. Las complicaciones relacionadas con la anestesia debido a la apertura limitada de la mandíbula, la función pulmonar restrictiva y el riesgo de hipertermia maligna deben considerarse en el contexto de múltiples cirugías.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).



Fig. 626.17 Artrogrirosis, insuficiencia respiratoria y fracturas al nacer (**A-C**), con antecedentes familiares de consanguinidad y lactante afectado de forma similar a la edad de 3 meses con rasgos dismórficos, compromiso facial grave (labio superior en carpa), protuberancia frontal, epicanto (**D**), deformidad del pectus excavatum y debilidad generalizada severa (**E**). La biopsia muscular reveló cuerpos nemalínicos intracitoplasmáticos (**F**), lo que condujo a un diagnóstico de miopatía KHL40-nemalínica. Ver también el video 626.2.



Capítulo 627

Distrofias musculares

Diana X. Bharucha-Goebel

El término *distrofia* significa crecimiento anormal y deriva del griego *trophe*, que significa nutrición. Una distrofia muscular se distingue de otras enfermedades neuromusculares por cuatro criterios obligatorios: *es una miopatía primaria; tiene una base genética; la evolución es progresiva, y, en algún momento de la enfermedad, las fibras musculares degeneran y mueren*. Esta definición excluye trastornos neurogénicos como la atrofia muscular espinal, miopatías no hereditarias como la dermatomiositis, miopatías congénitas no progresivas ni necrosantes como la desproporción congénita del tipo de fibras musculares y miopatías metabólicas hereditarias no progresivas.

Algunas miopatías metabólicas pueden cumplir la definición de distrofia muscular progresiva, pero tradicionalmente no se clasifican dentro de las distrofias (deficiencia de carnitina en músculo).

Es posible que muchas de las distrofias musculares puedan reclasificarse posteriormente como miopatías metabólicas una vez se conozcan mejor los defectos bioquímicos. Las distrofias musculares son un grupo de trastornos no relacionados que se transmiten mediante rasgos genéticos diferentes y difieren en su expresión y evolución clínicas. Las mutaciones identificables en algunos genes pueden conducir a un espectro de fenotipos clínicos, que varían en edad de inicio, gravedad y presencia de comorbilidades. Algunas distrofias musculares son más graves y/o pueden manifestarse desde el nacimiento o poco después del nacimiento, típicamente se definen como *distrofias musculares congénitas*, mientras que otras pueden aparecer en la infancia o incluso en la edad adulta. Existe un rango de gravedad que va desde la muerte precoz en el periodo neonatal hasta aquellas que progresan gradualmente durante décadas, generalmente con una esperanza de vida normal. Algunas categorías de distrofias, como las distrofias musculares de cinturas (LGMD), no son una enfermedad homogénea, sino síndromes que engloban diferentes entidades clínicas y un número putativo de genes.

627.1 Distrofias musculares de Duchenne y de Becker

Diana X. Bharucha-Goebel

La **distrofia muscular de Duchenne** (DMD) es la enfermedad neuromuscular hereditaria más frecuente y afecta a todas las razas y grupos étnicos. Clínicamente se caracteriza por debilidad progresiva, afectación cognitiva e hipertrofia de pantorrillas con proliferación del tejido conjuntivo y fibrosis progresiva en el músculo. Su incidencia es de 1:3.600 varones nacidos vivos. Esta enfermedad se hereda con carácter recesivo ligado al cromosoma X. El gen anormal se encuentra en el locus Xp21 de dicho cromosoma y es uno de los genes más grandes. La **distrofia muscular de Becker** (DMB) es fundamentalmente la misma enfermedad que la DMD, con un defecto genético en el mismo locus, pero las manifestaciones clínicas son más leves y la evolución más prolongada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es raro que los lactantes con DMD tengan síntomas al nacer o en los primeros meses de vida, aunque algunos pueden tener una hipotonía leve. Las habilidades motoras, como darse la vuelta, sentarse y ponerse de pie, generalmente se alcanzan a las edades adecuadas, pero puede haber un ligero retraso. No tienen una facies característica porque la debilidad muscular facial es un fenómeno tardío; puede observarse una sonrisa «transversal» u horizontal. La marcha generalmente se consigue a una edad normal, alrededor de los 12 meses, pero puede observarse de forma sutil una debilidad muscular de la cintura pélvica desde los 2 años de edad. Los niños que comienzan a andar pueden adoptar una postura lordótica cuando permanecen de pie para compensar la debilidad glútea. El signo de Gowers puede verse a los 3 años, pero casi siempre es evidente hacia los 5-6 años (v. fig. 608.5). La marcha en Trendelenburg (balanceo) aparece en este momento también. Las manifestaciones más frecuentes en la infancia pueden ser el retraso de la adquisición de la marcha independiente, caídas, marcha de puntillas, dificultad para correr o subir escaleras, retraso del desarrollo y, con menor frecuencia, hipertermia maligna después de una anestesia.

El periodo de tiempo durante el cual el paciente con DMD permanece con deambulación autónoma varía mucho. Los pacientes pueden mostrar mayores dificultades con la deambulación, debido a la debilidad proximal de las extremidades inferiores, y verse aún más afectados por contracturas progresivas del tobillo y la marcha de puntillas. Habitualmente, la edad de la pérdida completa de la deambulación varía de los 10 a los 14 años. La edad a la que se produce la pérdida de la deambulación independiente ha aumentado con el tiempo con la llegada de las pautas de atención clínica que recomiendan el uso de corticoesteroides (p. ej., prednisona o deflazacort) en niños con DMD (consulte la sección sobre el tratamiento a continuación). Con correcciones ortésicas, fisioterapia y, en ocasiones, cirugía menor (alargamiento del tendón de Aquiles), la mayoría de ellos son capaces de caminar hasta los 12 años de edad. El mantenimiento de la deambulación no solo es importante para la preservación de la autonomía en las actividades de la vida diaria (que tiene beneficios psicosociales para el paciente y su familia), sino que también proporciona beneficios adicionales para retrasar la progresión de la escoliosis (que generalmente empeora después de la pérdida de la deambulación) y el mantenimiento de la salud pulmonar.

La progresión inexorable de la debilidad muscular continúa durante la segunda década. La función de los músculos distales suele estar bien preservada y permite a los niños utilizar los cubiertos, escribir o usar el teclado de un ordenador. A medida que la enfermedad progresa en la adolescencia, la fuerza de las extremidades superiores disminuye aún más y los pacientes pueden tener mayores dificultades para llevar las manos a la boca de forma independiente, fatiga con la escritura y empeoramiento de las contracturas, incluso en las manos y los dedos. La afectación muscular respiratoria se manifiesta con frecuencia por debilidad e ineficacia de la tos, infecciones pulmonares frecuentes y disminución de la reserva respiratoria. Los primeros síntomas pulmonares a menudo incluyen ronquidos y apnea del sueño. Los padres o pacientes pueden informar de un aumento de la frecuencia de dolores de cabeza, dificultad para despertarse por las mañanas y un aumento de la fatiga durante el día como signos de trastornos del sueño. La debilidad faríngea puede provocar episodios de aspiración, regurgitación nasal de los líquidos y una voz de tipo nasal. La función de los músculos extraoculares no se ve alterada. La incontinencia por debilidad del esfínter anal y uretral es un fenómeno infrecuente y muy tardío.

Las **contracturas** afectan más a menudo a los tobillos, las rodillas, las caderas y los codos. A medida que progresa la debilidad de las extremidades superiores, también se observan contracturas en la rotación lateral del cuello, los hombros y los dedos. La **escoliosis** es frecuente en pacientes

con DMD. La deformidad torácica más adelante compromete la capacidad pulmonar y comprime el corazón. También puede provocar más molestias y, si es lo suficientemente grave, presenta riesgo de luxación de cadera. La escoliosis progresa más rápidamente después de que el niño pierda la marcha. Sin embargo, en la era del uso de los corticoesteroides puede haber un efecto protector adicional sobre el desarrollo y la tasa de progresión de la escoliosis. El aumento de tamaño de las pantorrillas (seudohipertrofia) y la atrofia de los músculos de los muslos son signos clásicos. El aumento de volumen muscular está causado por hipertrofia de algunas fibras musculares, infiltración del músculo por grasa y proliferación del colágeno. Después de las pantorrillas, la localización más frecuente de la hipertrofia muscular es la lengua, seguida por los músculos del antebrazo. Las anomalías del músculo se demuestran utilizando técnicas de resonancia magnética muscular para evaluar la señal, el contenido de agua, las fracciones de grasa e incluso los perfiles de espectroscopía RM (fig. 627.1). No existen fasciculaciones en la lengua. La musculatura esfínteriana voluntaria raramente se ve afectada.

Si las contracturas en el tobillo no son intensas, los reflejos aquileos están conservados hasta fases terminales. Los reflejos rotulianos pueden estar presentes hasta los 6 años de edad, pero son menos vivos que los aquileos y finalmente desaparecen con la progresión de la debilidad. En las

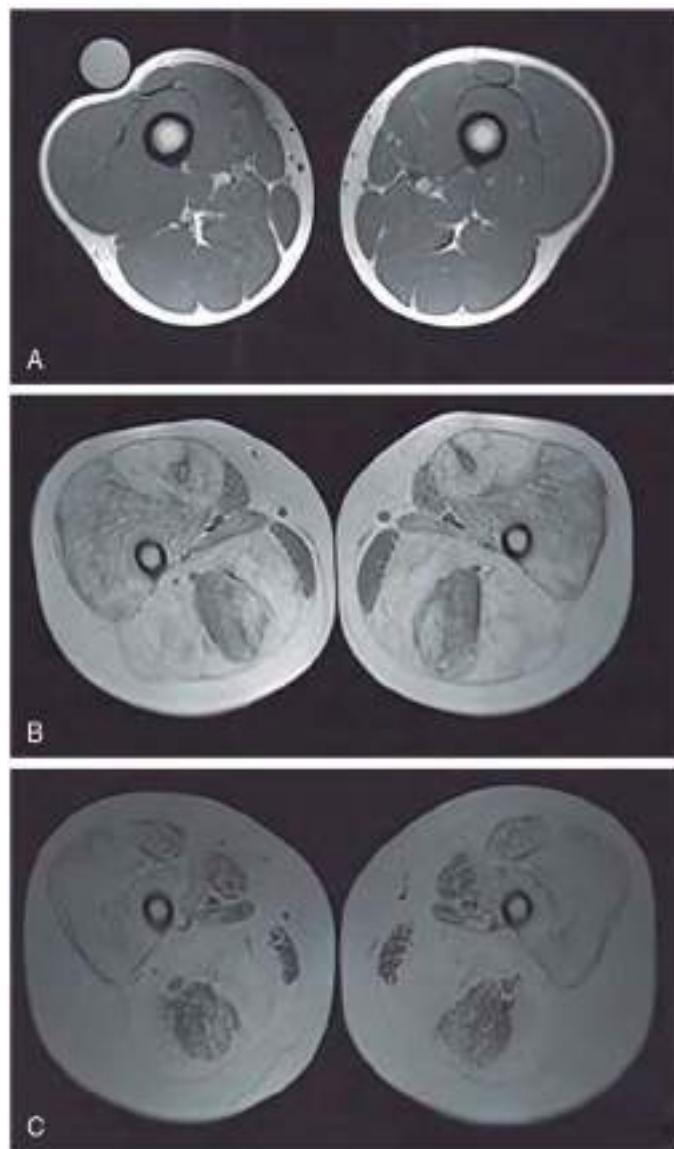


Fig. 627.1 Imágenes de resonancia magnética axial T1 del muslo en un varón sano de 14 años (**A**), un varón ambulante de 9 años con DMD (**B**) y un varón ambulante de 14 años con DMD (**C**), que muestra el aumento de la infiltración grasa y la atrofia muscular en los pacientes con DMD. (Por cortesía del Dr. Ami Mankodi, Neurogenetics Branch, NINDS/NIH.)

extremidades superiores, el reflejo braquiorradial suele ser más vivo que el reflejo bicipital o tricipital.

La **miocardiopatía**, incluyendo taquicardia persistente y fibrosis miocárdica, ocurre en la mayoría de los pacientes con DMD. La gravedad de la afectación cardiaca no se relaciona necesariamente con el grado de debilidad muscular esquelética. En pacientes con DMD, la progresión de la miocardiopatía ocurre típicamente después de la pérdida de la deambulación independiente. Sin embargo, los pacientes con DMB pueden desarrollar un empeoramiento de la miocardiopatía e incluso desarrollar insuficiencia cardíaca grave a pesar de seguir siendo ambulantes. Puede haber disfunción del músculo liso, particularmente del tracto gastrointestinal, aunque es un síntoma menor, con frecuencia no valorado de forma adecuada.

La mayoría de los pacientes tienen **afectación cognitiva**, aunque solo un 20-30% tienen un CI menor de 70. Existe un rango de afectación de la discapacidad intelectual con algunos pacientes que requieren educación especializada y tienen dificultades con la lectura y la escritura, y otros menos afectados que solo pueden requerir alguna tutoría o asistencia adicional. El grado de gravedad de la discapacidad intelectual no parece correlacionarse con la gravedad de la miopatía, pero puede estar relacionado con la ubicación de las mutaciones en el gen de la distrofina. La epilepsia es ligeramente más frecuente que en la población pediátrica general, aunque no es una característica destacada de la DMD. Puede desarrollarse un comportamiento de tipo autista en algunos pacientes. La distrofina se expresa en el cerebro y en la retina, al igual que en el músculo estriado o en el músculo cardíaco, pero el nivel es menor en el cerebro que en el músculo. Esta distribución puede explicar algunas de las manifestaciones del sistema nervioso central. Se han detectado neuropatológicamente anomalías en la arquitectura cortical y en la arborización dendrítica; mediante RM se ha demostrado atrofia cortical en fases tardías de la enfermedad. Los pacientes con DMD y DMB ocasionalmente pueden presentar mialgias que a menudo son inducidas por el ejercicio o el esfuerzo. La calcinosis del músculo es rara.

El fallecimiento de los pacientes con DMD ocurre al final de la veintena. Las causas de la muerte pueden ser insuficiencia respiratoria durante el sueño, insuficiencia cardíaca intractable, neumonía o, en ocasiones, aspiración y obstrucción de la vía respiratoria.

En la **DMB**, el inicio suele ser después de los 5 o 7 años de edad, y los niños son capaces de caminar hasta el final de la adolescencia o incluso bien entrada la edad adulta. La seudohipertrofia de las pantorrillas, la miocardiopatía y la elevación de los niveles séricos de creatina cinasa (CK) son similares a los de los pacientes con DMD. Dado el aumento del nivel de actividad en pacientes con DMB, las manifestaciones cardíacas, que incluyen taquicardia, dificultad para respirar o fatiga, pueden ser evidentes antes en ellos e incluso cuando todavía tienen una deambulación independiente. Los problemas de aprendizaje son menos frecuentes. El inicio de la debilidad muscular es más tardío en la DMB que en la DMD. La esperanza de vida en pacientes con DMB es típicamente de 40 a 50 años, con complicaciones cardíacas y pulmonares que con frecuencia conducen a la morbilidad.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El nivel sérico de CK está siempre elevado en la DMD, incluso en las fases presintomáticas y al nacer. La concentración sérica habitual es de 15.000-35.000 UI/l (normal: <160 UI/l). Un nivel sérico de CK normal es incompatible con el diagnóstico de DMD, aunque, en las fases terminales de la enfermedad, el valor de la CK sérica puede ser considerablemente más bajo de lo que era en los años previos, porque existe menos músculo susceptible de degeneración. Otras enzimas lisosómicas del músculo, como la aldolasa y la aspartato aminotransferasa, también están elevadas, pero son menos específicas.

La valoración cardíaca mediante ecocardiografía y electrocardiograma (ECG) es esencial y debe monitorizarse. La recomendación de valoración cardiológica es cada dos años a partir del momento del diagnóstico y luego anualmente cuando el niño muestra manifestaciones cardíacas o alcanza la edad de 10 años. Despues de establecer el diagnóstico de DMB, los pacientes deben ser derivados a un cardiólogo pediátrico que esté familiarizado con el manejo de pacientes con DMD para el seguimiento cardiológico a largo plazo. La resonancia magnética cardíaca puede detectar cambios como la fibrosis muscular en el corazón incluso antes que los cambios que se observan en la ecocardiografía.

El electromiograma (EMG) muestra hallazgos miopáticos característicos, pero no es específico de la DMD. No se encuentran signos de denervación. Las velocidades de conducción motora y sensitiva son normales.

DIAGNÓSTICO

La evaluación genética para DMD generalmente comienza con el análisis de la delección/duplicación del gen de la distrofina, utilizando análisis de dosis. Si es negativo, se realiza la secuenciación del gen de la distrofina mediante

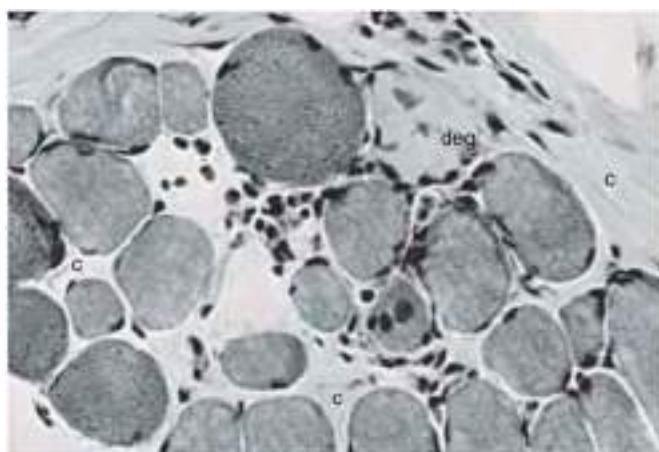


Fig. 627.2 Biopsia muscular de un niño de 4 años con distrofia muscular de Duchenne. Se observan fibras musculares tanto atróficas como hipertróficas y algunas fibras degeneradas (deg). Hay aumento del tejido conjuntivo (c) situado entre las fibras musculares (hematoxilina-eosina, ×400).

la secuenciación de nueva generación. Si el análisis genético sigue siendo negativo para una mutación en el gen de la distrofina, pero la sospecha es alta por las características clínicas y los niveles de CK en suero, entonces, la biopsia muscular con inmunohistoquímica de distrofina puede ser útil. Mediante técnicas inmunohistoquímicas sobre las preparaciones de músculo congelado se pueden detectar diferencias de la gran molécula de distrofina entre el dominio del bastón carboxilo-terminal (que se fija al sarcolema) y el dominio N terminal o amino-terminal (que se fija al miofilamento de actina), y se puede orientar el pronóstico del curso clínico como enfermedad de Duchenne o de Becker. Se producen formas clínicas más graves cuando la molécula de distrofina se trunca a nivel del carboxilo-terminal que cuando se trunca en el amino-terminal. También puede determinarse la cantidad de distroglicanos y de otras proteínas regionales sarcolémicas, como la merosina y los sarcoglicanos, que pueden estar disminuidos de forma secundaria. Se podrían realizar más pruebas genéticas, que pueden incluir la secuenciación de ARN del músculo para intentar identificar una mutación que altere el splicing (p. ej., una que pueda no identificarse en la secuenciación de nueva generación).

La **biopsia muscular** es diagnóstica y muestra cambios característicos (figs. 627.2 y 627.3). Entre los cambios miopáticos se incluyen proliferación del tejido conjuntivo endomisial, fibras musculares con degeneración y regeneración diseminadas, focos de infiltrados de células inflamatorias mononucleares como reacción a la necrosis de las fibras musculares, cambios leves de la arquitectura en fibras musculares todavía funcionales y muchas fibras densas. Estas fibras hipercontraídas probablemente derivan de la necrosis segmentaria a otro nivel, lo que permite la entrada de calcio por el lugar de ruptura de la membrana sarcolémica y desencadena una contracción de toda la longitud de la fibra muscular. Las calcificaciones en las fibras musculares se correlacionan con un déficit secundario de β-distroglucano.

La decisión de realizar la biopsia muscular para establecer el diagnóstico en ocasiones presenta problemas. Cuando existen antecedentes familiares de la enfermedad, particularmente en el caso de un hermano afectado cuyo diagnóstico ha sido confirmado, un paciente con características clínicas típicas de DMD y altas concentraciones de CK sérica probablemente no necesita ser sometido a biopsia. El resultado de las pruebas genéticas (análisis de la delección/duplicación del gen de la distrofina y secuenciación) también puede influir en la decisión de realizar la biopsia muscular. Cuando se trata del primer caso en una familia, incluso cuando las características clínicas son típicas, se requiere confirmación diagnóstica para asegurarse de que no existe otra miopatía que simule una DMD. Los músculos más frecuentemente biopsiados son el vasto lateral y el gastrocnemio.

ETIOLOGÍA GENÉTICA Y PATOGENIA

A pesar de la herencia recesiva ligada al cromosoma X, en la DMD, aproximadamente el 30% de los casos presentan nuevas mutaciones o de novo, y la madre no es portadora. El estado de portadora en la mujer generalmente no se manifiesta por debilidad muscular, pero debido a la inactivación sesgada del cromosoma X, alrededor del 8% de las mujeres portadoras *manifiestan* cierta debilidad, aunque típicamente es más leve de la que se observa en varones. Estas mujeres sintomáticas se explican por la hipótesis de Lyon,

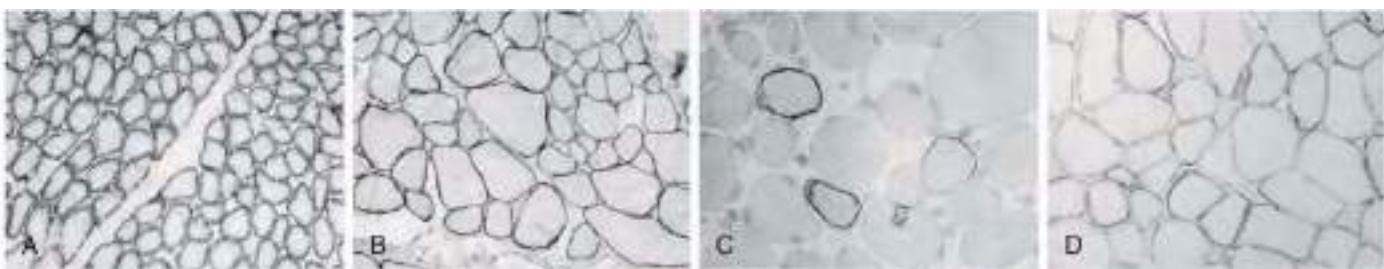


Fig. 627.3 Demostración de distrofina mediante técnicas inmunohistoquímicas en las biopsias musculares de un varón recién nacido a término sano (**A**), un niño de 10 años con distrofia muscular de cinturas (**B**), un niño de 6 años con distrofia muscular de Duchenne (**C**) y un niño de 10 años con distrofia muscular de Becker (**D**). En condiciones normales, y también en las distrofias musculares no ligadas al cromosoma X en las que no está afectada la distrofina, la membrana sarcolémica de cada fibra se tiñe intensamente, incluyendo la de las fibras atróficas e hipertróficas. En la distrofia de Duchenne, la mayoría de las fibras musculares no expresan distrofina detectable, pero algunas fibras aisladas conocidas como fibras recuperadas muestran una inmunotinción casi normal. En la distrofia muscular de Becker, la molécula de distrofina anormal se expresa como una tinción más débil del sarcolema, cuya reactividad varía no solo entre las fibras musculares, sino también a lo largo de la circunferencia de cada fibra ($\times 250$).

según la cual el cromosoma X normal se inactiva y el que presenta la delección del gen se encuentra activo (v. cap. 97). El cuadro clínico completo de DMD se ha observado en varias mujeres con síndrome de Turner, en las que el único cromosoma X debe portar la delección del gen Xp21.

El estado de portadora asintomática de DMD se asocia a valores séricos elevados de CK en el 50% de los casos. El incremento generalmente se encuentra en el nivel de cientos o unos pocos miles de unidades, pero no alcanza los valores extremos observados en los varones afectados. Las mujeres prepúberales que son portadoras de DMD también tienen valores séricos elevados de CK, con niveles más altos a los 8-12 años de edad. Si la madre de un varón afectado tiene niveles normales de CK, es improbable que su hija pueda ser identificada como portadora mediante la determinación de la CK. La biopsia muscular de las mujeres portadoras sospechosas puede detectar un 10% adicional en el que la CK sérica no está elevada; el diagnóstico genético específico utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre periférica es definitivo. Cerca del 40% de las mujeres portadoras pueden presentar miocardiopatía o fibrosis (como se ha observado en las pruebas de imagen cardíacas de estas mujeres), incluso en ausencia de debilidad del músculo esquelético.

El gen ubicado en el locus Xp21.2 codifica una proteína citoesquelética de 427 kDa conocida como *distrofina*. Este gen contiene 79 exones de secuencia codificante y 2,5 Mb de ADN. Esta proteína subsarcolémica se fija a la membrana sarcolémica sobre las bandas A y M de las miofibrillas y consta de cuatro regiones o dominios diferentes: el dominio amino-terminal contiene 250 aminoácidos y se relaciona con el lugar de unión de la N-actina a la α -actinina; el segundo dominio es el más grande, con 2.800 aminoácidos, y contiene muchas repeticiones que le dan una forma característica de bastón; un tercer dominio rico en cisteína se relaciona con la terminación carboxilo de la α -actinina; y el último dominio carboxilo-terminal de 400 aminoácidos es específico de la distrofina y de una proteína relacionada con la distrofina codificada por el cromosoma 6. La ausencia de distrofina en el sarcolema altera el citoesqueleto de la membrana y produce de forma secundaria la pérdida de otros componentes del citoesqueleto.

Los defectos moleculares en las distrofinopatías son de varios tipos: delecciones intragénicas, duplicaciones o mutaciones puntuales de nucleótidos. Cerca del 65% de los pacientes tienen delecciones; en torno al 10% muestran duplicaciones, y otro 10% aproximadamente presentan mutaciones puntuales o reajustes más pequeños. En menos del 1% de los casos, una mutación intrónica profunda puede conducir a una alteración del splicing y, por tanto, puede afectar el marco de lectura. La localización o el tamaño de la anomalía intragénica no siempre se correlaciona bien con la gravedad fenotípica; tanto en la forma de Duchenne como en la de Becker, las mutaciones se encuentran principalmente cerca de la mitad del gen, lo que implica delecciones en las regiones de los exones comprendidos entre 45 y 55. Las variaciones fenotípicas o clínicas se explican por la alteración del código de lectura de la transcripción del ARNm, que da lugar a moléculas de distrofina inestables y truncadas y a la forma clásica grave de DMD; las mutaciones que preservan el código de lectura permiten la traducción de secuencias de codificación que producen una distrofina semifuncional, lo que se expresa clínicamente como una DMB. Una forma incluso más leve de comienzo en el adulto, anteriormente conocida como **miopatía del cuádriceps**, también está causada por una molécula anormal de distrofina. El espectro clínico de las distrofinopatías no solo incluye las formas clásicas de Duchenne y de

Becker, sino que varía desde una distrofia muscular neonatal grave hasta niños asintomáticos con una elevación persistente de los niveles séricos de CK superior a 1.000 UI/l.

El análisis de la proteína distrofina requiere una biopsia muscular y se muestra mediante la prueba Western blot o en preparaciones tisulares mediante métodos inmunohistoquímicos con sueros antidistrofina, utilizando la fluorescencia o la microscopía óptica (v. fig. 627.3). En la DMD clásica se encuentran niveles <3% del valor normal; en la distrofia muscular de Becker, el peso muscular de la distrofina está reducido un 20-90% respecto al normal en el 80% de los pacientes; en el 15% de ellos, la distrofina tiene un tamaño normal, aunque está reducida en cantidad, y el 5% tienen una proteína anormalmente grande debido a la presencia de excesivas duplicaciones o repeticiones de codones. La inmunorreactividad selectiva de las diferentes partes de la molécula de distrofina en las secciones del material de biopsia muscular distingue las formas de Duchenne y de Becker (fig. 627.4). La visualización de estas delecciones y duplicaciones también puede hacerse a partir de muestras de sangre mediante la prueba rápida de PCR, que identifica hasta un 98% de las delecciones mediante la amplificación de 18 exones, aunque no puede detectar las duplicaciones. El diagnóstico puede, por tanto, confirmarse a nivel molecular en el material de la biopsia muscular o en sangre periférica, aunque un tercio de los varones con distrofia de Duchenne o de Becker pueden tener una prueba de PCR falsamente negativa en sangre; todos los casos de distrofinopatía pueden detectarse mediante biopsia muscular.

Los mismos métodos de análisis del ADN en las muestras sanguíneas pueden aplicarse para la detección de portadoras en las mujeres de riesgo en la familia, como hermanas y primas, y para determinar si la madre es portadora o si se produjo una nueva mutación en el embrión. El diagnóstico prenatal es posible desde la semana 12 de gestación a partir de muestras de las vellosidades coriónicas para el análisis del ADN mediante Southern blot o PCR; en casos de fetos con DMD abortados, el músculo muestra una tinción anormal de distrofina por inmunohistoquímica.

TRATAMIENTO

Actualmente no existe tratamiento curativo para esta enfermedad. Hasta el momento, la base del manejo de la DMD ha sido el tratamiento de soporte y la atención preventiva. Puede hacerse mucho para tratar las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los niños afectados.

Se ha demostrado que los glucocorticoides (prednisona o deflazacort) disminuyen la pérdida de la fuerza muscular y aumentan el tiempo que el paciente mantiene una deambulación independiente, y pueden tener beneficios adicionales en la progresión de la escoliosis. El inicio de los esteroides está indicado cuando un niño alcanza una meseta en el desarrollo y/o una regresión en el desarrollo motor en comparación con sus compañeros. Esto generalmente ocurre entre los 4 y 6 años de edad. Las dosis recomendadas son 0,75 mg/kg/día de prednisona o 0,9 mg/kg/día de deflazacort. Los protocolos alternativos para la administración de esteroides incluyen la dosificación solo durante el fin de semana, regímenes de días alternos o regímenes de 10 días de tratamiento y 10 días de descanso; el régimen diario ha sido el régimen preferido, sobre la base de estudios comparativos. Las complicaciones a largo plazo incluyen aumento de peso, osteoporosis, retraso de la pubertad, retraso del crecimiento, acné, intolerancia a la glucosa

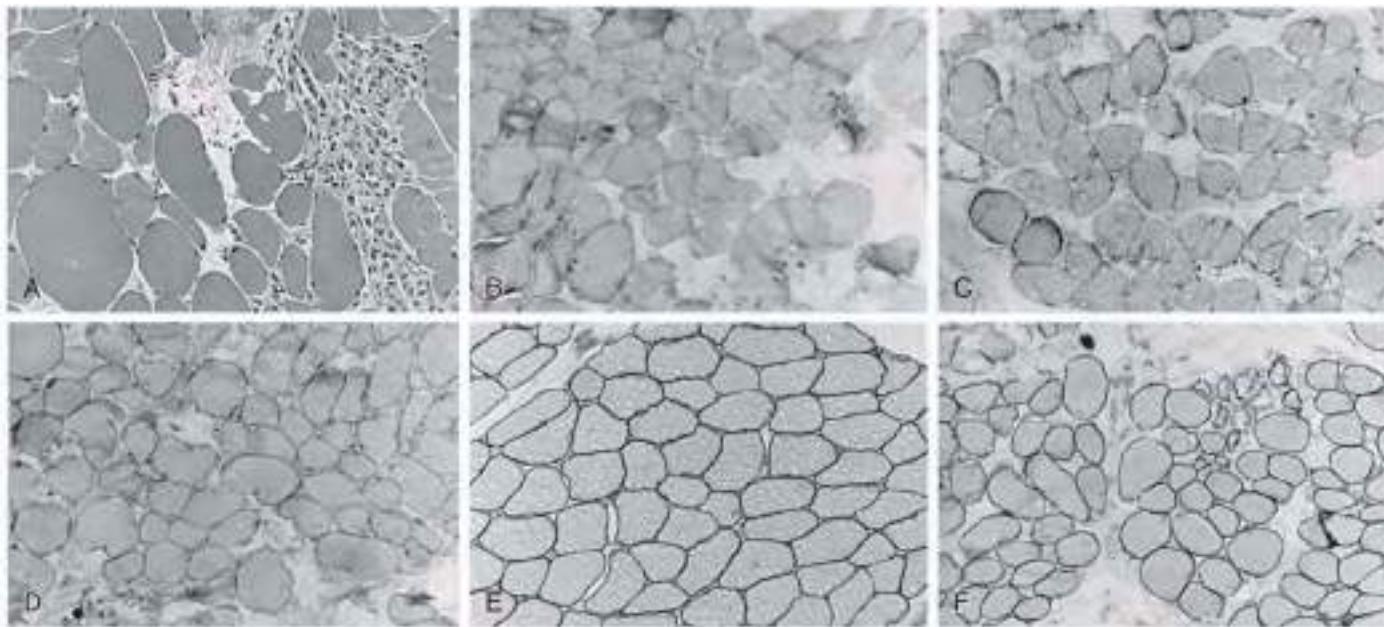


Fig. 627.4 Biopsia del músculo cuádriceps femoral de un niño de 4 años con distrofia muscular de Becker. **A**, Las fibras musculares varían considerablemente de tamaño; se observan tanto fibras atróficas como hipertróficas. A la derecha existe una zona de degeneración y necrosis con infiltración de macrófagos, similar a la distrofia muscular de Duchenne (hematoxilina-eosina, $\times 250$). La inmunorreactividad con anticuerpos dirigidos contra la molécula de distrofina en el dominio del bastón (**B**), carboxilo-terminal (**C**) y amino-terminal (**D**) muestra en todos los casos una expresión deficitaria de distrofina, pero no totalmente ausente; la mayoría de las fibras conservan algo de distrofina en todas las zonas del sarcólema, pero no alrededor de toda su circunferencia en la sección transversal. Otra posibilidad es que haya una tinción más débil de distrofina comparada con el músculo control incubado simultáneamente de otro niño sano de edad similar (**E**). **F**, La expresión de merosina es normal en este paciente con distrofia de Becker, tanto en las fibras musculares grandes como pequeñas, y está ausente solo en las fibras con necrosis intensa. Compárese con la distrofia muscular de Duchenne clásica ilustrada en las figuras 627.3C y 627.8.

y cataratas. Dadas las mejoras con los esteroides en las habilidades motoras, así como potencialmente en la salud pulmonar, ortopédica y cardiaca, se recomiendan para niños con DMD.

Exondys51 (eteplirsen) es un oligonucleótido antisentido que omite el exón 51 que se une al ARN y salta sobre el exón defectuoso, restaura el marco de lectura y produce, así, una proteína distrofina más corta pero potencialmente funcional. Esto solo se aplica a pacientes con mutaciones susceptibles de esta reparación (~13% de los pacientes). Se administra como una infusión intravenosa semanal. El ataluren permite la lectura de codones de parada prematuros (10-15% de los pacientes) de una mutación sin sentido, lo que resulta en la producción de una distrofina funcional. Puede tener beneficios en pacientes con cierto nivel de progresión de la enfermedad. La omisión de exones adicionales y estrategias de reemplazo de genes se encuentran actualmente en ensayos clínicos.

El **manejo cardíaco** inicialmente incluye inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina o betabloqueantes. Otros agentes utilizados son los antagonistas de la aldosterona (p. ej., aldactona o eplerenona). El momento óptimo para el inicio de los medicamentos cardíacos está bajo revisión continua; aunque la mayoría inician el tratamiento cardíaco de manera clásica cuando se produce una caída en la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo a <55%, algunos centros abogan por el inicio del tratamiento antes de que se detecten las alteraciones del ecocardiograma. Esto se basa en datos más recientes que muestran en la RM cambios en el corazón que preceden a las alteraciones del ecocardiograma y un efecto potencialmente cardioprotector con agentes como los inhibidores de la ECA. Debido a los riesgos potenciales de reacciones de hipertermia hipertiroides-mica o maligna a la anestesia, se recomienda evitar agentes como anestésicos inhalados o relajantes musculares.

Las **infecciones pulmonares** deben tratarse inmediatamente. Los pacientes deben evitar el contacto con niños que tienen infecciones respiratorias u otras enfermedades contagiosas. Se deben administrar las vacunas habituales y la vacuna frente al virus de la gripe. Cuando se sospechan trastornos respiratorios del sueño, los pacientes deben someterse a estudios de sueño y se debe considerar el uso de BiPAP. Los dispositivos adicionales, como un dispositivo de asistencia para la tos, la succión y las terapias nebulizadas pueden ayudar en la limpieza de las vías aéreas a medida que se desarrolla debilidad al toser.

Es importante mantener un buen **estado nutricional**. La DMD no es una enfermedad por déficit vitamínico y deben evitarse las dosis excesivas

de vitaminas. La ingesta adecuada de calcio es importante para minimizar la osteoporosis en los niños confinados a una silla de ruedas. Sin embargo, debido al uso crónico de corticoesteroides combinado con la pérdida de la deambulación, los niños con DMD tienen un mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis, lo que los pone en mayor riesgo de fracturas, incluso con lesiones o caídas menores. Las exploraciones de DEXA deben realizarse en pacientes con DMD y los niveles de vitamina D deben optimizarse. Algunos pacientes con baja densidad ósea pueden requerir terapias adicionales como el pamidronato. Debido a la disminución del gasto calórico en niños no ambulantes y al uso de corticoesteroides, estos pacientes tienden a comer excesivamente y a aumentar de peso. La obesidad disminuye la capacidad funcional del paciente con miopatía, porque parte de la limitada reserva de fuerza muscular se consume en movilizar el peso del exceso de tejido adiposo subcutáneo. Puede ser necesario instaurar restricciones dietéticas bajo supervisión.

La **fisioterapia** retrasa pero no siempre previene las contracturas. En ocasiones, las contracturas pueden ser útiles para la rehabilitación funcional. Por ejemplo, si las contracturas evitan la extensión del codo más allá de 90 grados y los músculos del miembro superior no tienen fuerza suficiente para superar la gravedad, las contracturas del codo son funcionalmente beneficiosas para fijar el brazo elevado y permitir al paciente comer y escribir. La corrección quirúrgica de la contractura del codo puede ser técnicamente factible, pero el resultado puede ser contraproducente. Los métodos de estiramiento y fortalecimiento pueden ser útiles según la ubicación de la contractura y su nivel de gravedad. Las intervenciones quirúrgicas deben considerarse con precaución y con el visto bueno del neurólogo, fisioterapeuta y/o especialistas en medicina física y rehabilitación involucrados en el cuidado del niño. La fisioterapia contribuye poco a reforzar los músculos porque los pacientes generalmente ya están utilizando toda su reserva para la función diaria y el ejercicio no puede fortalecer más los músculos afectados. En realidad, el ejercicio excesivo puede acelerar el proceso de degeneración de las fibras musculares.

Debería mantenerse una vigilancia especial en la observación de una escoliosis progresiva, la cual debería ser tratada pronto por ortopedas utilizando fijadores externos o corsés, y, en alguna ocasión, por cirujanos. La escoliosis progresiva una vez el paciente pierde la deambulación independiente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

627.2 Distrofia muscular de Emery-Dreifuss/laminopatías

Diana X. Bharucha-Goebel

La distrofia muscular de Emery-Dreifuss es una forma de distrofia muscular causada por mutaciones que afectan a proteínas de envoltura nuclear. Primero se describió como un raro trastorno recesivo ligado al X causado por mutaciones en el gen *EMD* que codifica la emerina. El locus habitual de su alteración genética asociada se encuentra en el brazo largo de la gran región Xq28, que incluye otras mutaciones que causan la miopatía miotubular, la adrenoleucodistrofia neonatal y la forma Bloch-Sulzberger de la incontinencia pigmenti; se encuentra alejado del gen de la DMD en el brazo corto del cromosoma X. Posteriormente se encontraron *mutaciones dominantes* en el gen *LMNA* ubicado en el cromosoma 1q21 que codifica la proteína de envoltura nuclear A/C en pacientes afectados de ambos性. Esta forma puede manifestarse tanto como una distrofia muscular congénita o como una con un inicio posterior en la adolescencia o en la edad adulta, y representa un amplio espectro fenotípico. Además de las manifestaciones motoras, que son variables, también existe el riesgo de muerte súbita por fibrilación ventricular, que en algunos casos puede ocurrir incluso en la infancia.

Las manifestaciones clínicas varían desde una distrofia muscular congénita con debilidad grave, insuficiencia respiratoria y contracturas desde la infancia, o niños con debilidad y un *síndrome de caída de la cabeza* hasta las formas EDMD más clásicas. En las formas EDMD de inicio en la infancia, los síntomas pueden comenzar entre los 5 y los 15 años de edad, pero muchos pacientes sobreviven hasta la edad adulta tardía debido a la lenta progresión del curso de la enfermedad. No aparece seudohipertrofia de los músculos. Las contracturas de los codos, los tobillos, y los músculos extensores del cuello se desarrollan precozmente y los músculos presentan atrofia, con una distribución escapulohumeroperoneal. No existe típicamente debilidad muscular facial; esta enfermedad se distingue por ello clínicamente de los síndromes escapulohumeral y escapuloperoneal autosómicos dominantes de origen neurogénico. No hay miotonía. La función intelectual es normal. La *miocardiopatía dilatada* es grave y con frecuencia es la causa de la muerte, con más frecuencia por defectos de la conducción y fibrilación ventricular súbita que por insuficiencia cardiaca intratable. El ictus es otra complicación, secundaria a las arritmias cardíacas. La insuficiencia respiratoria es más grave en las formas tempranas y puede requerir ventilación mecánica, especialmente en los pacientes con inicio congénito grave. El valor de la CK sérica está solo elevado entre ligera y moderadamente, lo que permite diferenciar esta enfermedad de otras distrofias musculares recesivas ligadas al cromosoma X.

En la biopsia muscular se observan necrosis de las fibras musculares y fibrosis endomisial inespecíficas. La presencia de muchas fibras centronucleares y de atrofia histoquímicamente selectiva de las fibras musculares tipo I puede causar confusión con la distrofia miotónica.

GENÉTICA

El gen defectivo en la forma ligada al cromosoma X se denomina *EMD* o *EDMD* y codifica una proteína, la emerina. En contraposición a otras distrofias en las que el gen defectivo se expresa en la membrana sarcoleámica, la emerina se expresa en la membrana nuclear interna; esta proteína estabiliza la membrana nuclear frente a los mecanismos de estrés que ocurren durante la contracción muscular. Interactúa con los genes *nesprina-1* y *nesprina-2*, fundamentales para la integridad de la membrana nuclear interna. En aproximadamente el 25% de los casos se produce una delección completa de *EDMD*, que es el resultado de una inversión en la región Xq28. La ausencia total de emerina se demuestra tanto por Western blot como por inmunoreactividad en secciones tisulares. Otro gen, *LMNA*, en el locus 1q21, está ligado a la envoltura nuclear y codifica laminas A y C, lo que a veces se denomina *laminopatía*. Esta mutación genética produce un fenotipo clínico similar a los defectos de *EMD*, excepto que están afectados ambos sexos y se transmite tanto como un rasgo autosómico dominante como recesivo. La mayoría de las delecciones de *EMD* son mutaciones nulas, mientras que más del 80% de las alteraciones de *LMNA* se deben a mutaciones de cambio de sentido y el resto son mutaciones sin sentido o de cambio del marco de lectura. También puede haber mutaciones en la proteína desmina, que puede expresarse de forma anómala en la biopsia muscular. Las mutaciones homocigóticas sin sentido en estos genes de *lamina A/C* son letales debido a trastornos de conducción y miocardiopatía. Todavía hay muchos pacientes con un fenotipo clínico de *EDMD*, donde el defecto genético subyacente sigue siendo desconocido.

DIAGNÓSTICO

En los casos sospechosos, puede demostrarse la deficiencia de emerina no solo en la biopsia muscular mediante técnicas inmunorreactivas y de Western blot sino también en diversos tejidos, incluidos linfocitos circulantes en la sangre periférica, células exfoliadas de la mucosa bucal y fibroblastos cutáneos. La emerina está ausente en proporciones variables en mujeres portadoras. La histología muscular en pacientes con *LMNA* es típicamente *inespecífica* con cambios distroficos o miopáticos leves, con variabilidad en el tamaño de la fibra, aumento en el tejido conectivo y fibras necróticas. También están disponibles los test genéticos de los genes específicos. Se debería llevar a cabo una evaluación cardíaca cuidadosa en los pacientes, que incluya un electrocardiograma, un ecocardiograma y al menos una monitorización con Holter durante 24 horas. Deberían medirse los niveles de CK porque pueden estar moderadamente elevados; aunque es inespecífico, aporta un valor basal para comparar con mediciones futuras. La RM de los músculos del glúteo y de las extremidades inferiores puede ser útil, particularmente en las mutaciones de *LMNA*. El EMG no da un diagnóstico definitivo, aunque aporta una serie de medidas para seguir la progresión de la miopatía. La biopsia muscular es diagnóstica desde el inicio de los síntomas. En el diagnóstico diferencial, el síndrome similar al de Emery-Dreifuss con contracturas articulares, debilidad leve y síntomas cardíacos de comienzo tardío es producido por mutaciones en *FHL1* de la *miopatía miofibrilar*, aunque están ausentes los cuerpos reducidos.

El tratamiento debe ser de soporte, con especial atención a los defectos de la conducción cardíaca, que pueden requerir medicación o un marcapasos. En el momento actual se pueden implantar desfibriladores automáticos, que pueden prevenir la muerte súbita en algunos pacientes con distrofia muscular de Emery-Dreifuss. En pacientes con arritmias cardíacas o una disminución grave de la función ventricular izquierda puede haber un mayor riesgo de eventos tromboembólicos, y pueden considerarse medicamentos antitrombóticos. La atención pulmonar debe incluir la monitorización con pruebas de función pulmonar (PFT), así como la vigilancia de los trastornos respiratorios del sueño si está clínicamente indicada. El manejo ortopédico, el uso de dispositivos ortopédicos o la fisioterapia para tratar de minimizar o ralentizar la tasa de progresión de las contracturas pueden ser beneficiosos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

627.3 Distrofia muscular miotónica

Diana X. Bharucha-Goebel

La distrofia miotónica es la segunda distrofia muscular más frecuente en Norteamérica, Europa y Australia, con una incidencia que varía de 1:20.000 a 1:100.000 en la población general. Se hereda como rasgo autosómico dominante. La *distrofia miotónica clásica (tipo 1)* (DM1; o enfermedad de Steinert) está causada por la expansión de un trinucleótido CTG en el cromosoma 19q13.3, en la región 3' no codificante de *DMPK*, el gen que codifica una serina-treonina proteína cinasa. El *tipo 2* (DM2) se asocia con la expansión inestable de una repetición inestable del tetranucleótido CCTG en el cromosoma 3q21 en un intrón del gen de la proteína 9 captadora de zinc. Se ha identificado una tercera *forma tardía* (DM3) en el locus 15q21-q24.

La distrofia miotónica es un ejemplo de defecto genético que origina una disfunción en múltiples sistemas orgánicos. No solo se ve afectado gravemente el músculo estriado, sino que también están implicados los músculos lisos del tracto digestivo y del útero, está alterada la función cardíaca y los pacientes tienen múltiples y variables endocrinopatías, inmunodeficiencias, cataratas, facies dismórfica, afectación cognitiva y otras alteraciones neurológicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DM1 se hace sintomática a cualquier edad, aunque la DM2 raramente se expresa en la lactancia o en la infancia temprana. En la forma clínica habitual, *excluyendo la forma neonatal grave*, los lactantes con DM1 pueden parecer casi normales al nacer o bien presentar ya atrofia facial e hipotonía como una manifestación precoz de la enfermedad. El aspecto facial es característico y consiste en un labio superior con forma de V invertida, mejillas finas y músculos temporales hundidos y cóncavos (*fig. 627.5*). La cabeza puede ser estrecha y el paladar es oval, porque la debilidad de los músculos temporales



Fig. 627.5 A. Niña de 6 años con distrofia miotónica congénita con 1.975 repeticiones de citosina-timina-guanina (CTG) en el gen *DMPK*. Muestra una facies alargada característica, ptosis izquierda y boca abierta (carpa) con maloclusión dental. La cicatriz de traqueotomía es evidencia de dificultad respiratoria severa que requiere intubación al momento del nacimiento. B. Recién nacido con distrofia miotónica congénita, también con boca abierta, boca abajo y postura de rana de las extremidades inferiores. C. Recién nacido con distrofia miotónica congénita con dificultad respiratoria severa y artrogriposis (A, De Konsman C: Hypotonia, weakness, stroke. En Kriegman RM, Lye PS, Bordoni BJ, et al [eds]: Nelson symptom-based diagnosis, Philadelphia, 2018, Elsevier, 2018, Fig. 29.16. B, De Johnston H: The floppy weak infant revisited, Brain Dev 25:155-158, 2003; C, De Echenne B, Bassez G: Congenital and infantile myotonic dystrophy, Handbook Clin Neurol 113:1387-1393, 2013.)

y pterigoideos durante la vida fetal tardía evita que se ejerzan fuerzas laterales suficientes sobre la cabeza y la cara en desarrollo.

En la DM1, la debilidad a menudo es leve en los primeros años (forma de inicio en la infancia), o incluso puede no ser evidente hasta la adolescencia o la edad adulta temprana (forma de inicio clásica/adulta). Evolutivamente se produce atrofia progresiva de los músculos distales, que afecta particularmente a los músculos intrínsecos de las manos. Las eminencias tenar e hipotenar se encuentran aplanas, y la atrofia de los músculos interóseos dorsales crea un surco profundo entre los dedos. También se atrofian los músculos dorsales del antebrazo y los músculos del compartimento anterior de la parte inferior de las piernas. La lengua es fina y atrófica. La atrofia de los esternocleidomastoides produce un contorno alargado, fino y cilíndrico del cuello. Los músculos proximales también pueden finalmente atrofiarse y aparecen escápulas aladas. La dificultad para subir escaleras y el signo de Gowers son progresivos. Los reflejos de estiramiento muscular generalmente son normales.

La distribución distal de la atrofia muscular en la distrofia miotónica es una excepción a la regla general de que las miopatías tienen un patrón proximal y las neuropatías un patrón distal de distribución. En la distrofia miotónica, la atrofia y la debilidad muscular progresan durante la infancia y la adolescencia y continúan en la vida adulta. Es raro que los pacientes con distrofia miotónica pierdan la capacidad de caminar incluso tardíamente durante la vida adulta, aunque pueden requerir ortesis para estabilizar los tobillos.

La miotonía, un hallazgo característico que comparten pocas miopatías, no aparece en la lactancia y generalmente no es evidente clínica ni incluso electromiográficamente hasta aproximadamente los 5 años de edad. Excepcionalmente, algunos pacientes pueden presentarla a los 3 años de edad. La miotonía es una relajación muy lenta del músculo tras la contracción, independientemente de si la contracción es voluntaria o es inducida por un reflejo de estiramiento o una estimulación eléctrica. Durante la exploración física, la miotonía puede visualizarse pidiendo al paciente que apriete los puños y después abra las manos rápidamente (miotonía por prensión; fig. 627.6), puede inducirse golpeando la eminencia tenar con un martillo de percusión de goma (miotonía por percusión), y puede detectarse observando el movimiento involuntario del pulgar a través de la palma de la mano. La miotonía también puede visualizarse en la lengua presionando el borde de un depresor de madera contra su superficie dorsal y observando un canal profundo que luego desaparece lentamente. La gravedad de la miotonía no es necesariamente paralela al grado de debilidad muscular,



Fig. 627.6 Al paciente se le pidió que apretara ambas manos durante varios segundos y que luego relajara bruscamente los puños: pasaron varios segundos hasta que pudo lograr una relajación completa; es una exploración conocida como miotonía de prensión. (De Hughes BN, Hogue JS, Hsieh DT: Grip and percussion myotonia in myotonic dystrophy type 1, J Pediatr 164:1234, 2014.)

y los músculos con más debilidad con frecuencia tienen solo una mínima miotonía. La miotonía no es un espasmo muscular doloroso. El dolor y la fatiga musculoesqueléticos se informan con bastante frecuencia en pacientes con distrofia miotónica.

El **habla** de los pacientes con distrofia miotónica con frecuencia muestra dificultades para la articulación y es disártrica debido a la afectación de los músculos de la cara, la lengua y la faringe. Tanto la miotonía como la debilidad pueden provocar dificultades en el habla y la deglución de los pacientes. En ocasiones hay dificultades para la deglución y los pacientes más gravemente afectados tienen riesgo de sufrir neumonía por aspiración. En ocasiones se observa oftalmoplejía externa incompleta como consecuencia de la debilidad de la musculatura extraocular.

Debido a la afectación de la musculatura lisa del **tracto gastrointestinal** se produce un enlentecimiento del vaciamiento gástrico, una disminución del peristaltismo y estreñimiento. Algunos pacientes tienen encopresis por debilidad del esfínter anal. Las mujeres con distrofia miotónica pueden tener contracciones uterinas ineficaces o anormales durante el parto.

A diferencia de la mayoría de las distrofias musculares, la **afectación cardíaca** suele manifestarse como bloqueo cardíaco en el sistema de conducción de Purkinje y arritmias (y muerte súbita) más que como miocardiopatía. Las taquiarritmias auriculares y ventriculares también han dado lugar a muertes súbitas en adultos y niños mayores.

Las **anomalías endocrinas** implican muchas glándulas y aparecen en cualquier momento durante la evolución de la enfermedad, de modo que debe hacerse una revisión del estado endocrinológico anualmente. El hipotiroidismo es frecuente, mientras que el hipertiroidismo es excepcional. La insuficiencia suprarrenal puede producir una crisis addisoniana, incluso en la lactancia. La diabetes mellitus es frecuente en pacientes con distrofia miotónica; algunos niños tienen un trastorno de la liberación de insulina en lugar de una producción deficitaria de la misma. El inicio de la pubertad puede ser precoz o, más a menudo, tardío. La atrofia testicular y el déficit de testosterona son frecuentes en adultos y son responsables de una elevada incidencia de infertilidad masculina. La atrofia ovárica es rara. La alopecia frontal también es característica en varones afectados; con frecuencia comienza en la adolescencia.

Las **deficiencias inmunológicas** son frecuentes en la distrofia miotónica. El nivel plasmático de inmunoglobulina G es con frecuencia bajo.

En la distrofia miotónica se observan con frecuencia **cataratas**. Pueden ser congénitas o comenzar en cualquier momento durante la infancia o la vida adulta. Las cataratas precoces se detectan solo mediante exploración con lámpara de hendidura; se recomienda la evaluación periódica por un oftalmólogo. Los potenciales evocados visuales con frecuencia son anormales en los niños con distrofia miotónica y no están relacionados con las cataratas. Estas generalmente no suelen producir alteraciones visuales.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con distrofia miotónica tienen **deterioro intelectual**, pero el retraso mental grave es raro. El resto tienen una inteligencia media o en ocasiones por encima de la media. La epilepsia no es frecuente. La afectación cognitiva y el retraso mental pueden deberse a la acumulación del ARNm mutado de *DMPK* y al producto de la traducción del ARN aberrante en las neuronas corticales cerebrales. Existe una incidencia de autismo mayor de la esperada en niños con DM1.

Un pequeño número de lactantes nacidos de madres con distrofia miotónica sintomática padecen una **forma congénita** grave de distrofia miotónica (v. fig. 627.5). Hasta el momento, todos los pacientes con la forma congénita grave de la enfermedad han sido del tipo DM1. Los síntomas pueden presentarse prenatalmente con polihidramnios y disminución de los movimientos fetales. Al nacer, los pacientes suelen presentar hipotonía marcada, dificultades respiratorias o insuficiencia respiratoria y dificultades de alimentación, y pueden tener manifestaciones ortopédicas adicionales, como deformidades del pie equino varo o contracturas congénitas más extensas (artoartritis congénita múltiple). La atrofia facial es notable. Algunos lactantes requieren nutrición enteral o ventilación asistida por debilidad de los músculos respiratorios o por apnea. Aquellos que precisan ventilación mecánica durante menos de 30 días frecuentemente sobreviven, mientras que los que precisan ventilación más prolongada tienen una tasa de mortalidad de un 25% y una menor probabilidad de supervivencia sin ventilador. Los niños que precisan ventilación mecánica durante menos de 30 días tienen un mejor desarrollo motor y del lenguaje y mayores aptitudes en su vida cotidiana que los que requieren una ventilación más prolongada. Uno o ambos hemidiaphragmas pueden estar afectados. El abdomen se distiende por el gas gástrico e intestinal debido al escaso peristaltismo ocasionado por la debilidad del músculo liso. La distensión abdominal compromete aún más la respiración. La incapacidad para el vaciamiento rectal puede complicar el problema. La miotonía generalmente no está presente en forma congénita durante el período neonatal, pero puede estar presente en la infancia (generalmente después de los 5 años de edad).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El EMG miotónico clásico no se detecta en los lactantes, pero puede encontrarse en los niños preescolares que comienzan a caminar o durante el inicio de la edad escolar. Los niveles séricos de CK y otras enzimas musculares pueden ser normales o estar solo ligeramente elevados, del orden de unos cientos de unidades (nunca de miles).

Debe realizarse un ECG al año durante la primera infancia. La ecografía abdominal puede estar indicada en los lactantes afectados para valorar la función diafragmática, y puede ser necesario realizar radiografías de tórax y de abdomen y estudios adicionales para valorar la motilidad gastrointestinal o estudios de deglución.

Debe realizarse una valoración endocrinológica para determinar la función tiroidea y de la corteza suprarrenal y verificar el metabolismo de los hidratos de carbono (prueba de tolerancia a la glucosa). Deben determinarse las inmunoglobulinas y, si es necesario, han de realizarse estudios inmunológicos.

DIAGNÓSTICO

La prueba diagnóstica primaria es el análisis del ADN en sangre para observar la expansión anormal del triplete CTG o de la repetición CCTG. También se puede realizar el diagnóstico prenatal. La biopsia muscular en los niños mayores muestra muchas fibras musculares con núcleos centrales y una atrofia selectiva de las fibras tipo I, pero las fibras con degeneración generalmente son escasas y están muy diseminadas, y existe poca o ninguna fibrosis del músculo. Las fibras intrafusales de los husos musculares también son anormales. En niños pequeños con la forma común de la enfermedad, la biopsia puede ser normal o, al menos, no mostrar necrosis de las fibras musculares, lo que contrasta con los hallazgos de la DMD. En la forma neonatal grave, la biopsia muscular revela una detención de la maduración en distintas fases del desarrollo en algunos pacientes y desproporción congénita del tipo de fibras musculares en otros. Es probable que la membrana sarcolémica de las fibras musculares no solo tenga propiedades anormales de polarización eléctrica, sino que también sea incapaz de responder a las influencias tróficas de la neurona motora. La biopsia muscular generalmente no es necesaria para el diagnóstico, que en los casos típicos se basa en las manifestaciones clínicas, incluida la historia familiar. La **distrofia miotónica neonatal** que causa artroartritis múltiple y/o hipotonía neonatal grave debe diferenciarse de la amioplasia, de la distrofia muscular congénita con o sin expresión de merosina, de la miastenia grave congénita, de la atrofia muscular espinal y de la artroartritis secundaria a oligohidramnios.

GENÉTICA

El defecto genético de la distrofia miotónica se localiza en el cromosoma 19 en el locus 19q13. Consiste en una expansión del gen *DM* que codifica una serina-treonina cinasa (*DMPK*), con numerosas repeticiones del codón CTG. Las expansiones pueden ser desde 50 hasta >2.000 repeticiones del triplete, y el tamaño normal de los alelos de este gen oscila entre 5 y 37.

Cuanto mayor sea la expansión, mayor será la gravedad de la expresión clínica; las mayores expansiones se observan en la forma neonatal grave. En raras ocasiones, la enfermedad no se asocia a repeticiones detectables, quizás por una corrección espontánea de una expansión previa, pero este es un fenómeno que todavía no se comprende bien. Otro tipo de distrofia miotónica (miopatía miotónica proximal) es una entidad clínica ligada, al menos, a dos loci cromosómicos diferentes de los de la distrofia miotónica clásica, pero también a un locus que comparte una patogenia única común originada por una mutación del ARNm. Los defectos en el corte y empalme del ARN explican la resistencia a la insulina en la distrofia miotónica, así como la miotonía.

La expresión clínica y genética puede ser diferente entre hermanos o entre un padre y un hijo afectados. En la forma neonatal grave de la enfermedad, la madre es el progenitor transmisor en el 94% de los casos, un hecho no explicado únicamente por la elevada frecuencia de infertilidad masculina. Se han comunicado varios casos de transmisión paterna. El análisis genético revela que estos neonatos afectados suelen tener mayor número de repeticiones del codón CTG que los pacientes con la forma clásica de la enfermedad, independientemente de que el transmisor sea la madre o el padre. La distrofia miotónica con frecuencia muestra un patrón de **anticipación**, de manera que cada generación sucesiva tiene mayor afectación clínica que la generación previa. Está disponible el diagnóstico genético prenatal de la distrofia miotónica.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento médico específico, pero se pueden tratar las complicaciones cardíacas, endocrinas, gastrointestinales y oculares. La fisioterapia y el tratamiento ortopédico de las contracturas pueden ser beneficiosos en la forma neonatal de la enfermedad. La miotonía puede mejorar con el ejercicio (fenómeno del calentamiento), y evitar temperaturas extremadamente frías puede ser útil. Se debe realizar una vigilancia cardiaca con un electrocardiograma anual, así como estudios Holter y un ecocardiograma cada 2 años. El implante de un marcapasos debe considerarse para el bloqueo cardíaco, y pueden estar indicados los fármacos antiarrítmicos, aunque raramente son necesarios en niños. Se deben abordar los problemas respiratorios; las estrategias de manejo pueden incluir BiPAP, asistencia para la tos y espirometría incentivada.

Se puede disminuir la miotonía y mejorar la función muscular mediante fármacos que aumentan el umbral de despolarización de las membranas musculares, como la mexiletina, la fenitoína, la carbamazepina, la procainamida y el sulfato de quinidina. Estos fármacos también tienen efectos cardiotrópicos; por ello, se debe realizar una evaluación cardiológica antes de prescribirlos. La dosis de fenitoína y de carbamazepina es similar a la utilizada en la epilepsia (v. cap. 611.6); se deben mantener concentraciones séricas de 10-20 µg/ml de fenitoína y de 5-12 µg/ml de carbamazepina. Si la discapacidad del paciente se debe a debilidad muscular más que a la miotonía, estos fármacos no son útiles. La somnolencia excesiva a veces se maneja con metilfenidato o modafinilo. El ejercicio de bajo impacto a moderado puede ser beneficioso para las mialgias.

Las **precauciones anestésicas** deben considerarse teniendo en cuenta las tasas más altas de complicaciones con la anestesia en pacientes con miotonía. Se debe evitar la succinilcolina debido al riesgo de miotonía y, en cambio, se deben usar relajantes musculares no despolarizantes de acción corta que se modifiquen en términos de dosificación por el grado de desgaste muscular. Para la inducción se debe usar una inducción de secuencia rápida modificada para la intubación. Durante la recuperación, la neostigmina debe usarse con precaución y la extubación debe ocurrir cuando el paciente está más despierto. Después de la sedación, los pacientes deben ser monitorizados de cerca debido al riesgo de aspiración.

OTROS SÍNDROMES MIOTÓNICOS

La mayoría de los pacientes con miotonía tienen una distrofia miotónica. Sin embargo, la miotonía no es específica de esta enfermedad y aparece en otros trastornos más raros.

La **condrodistrofia miotónica (enfermedad de Schwartz-Jampel)** es una enfermedad congénita, poco frecuente, que se caracteriza por hipertrfia y debilidad muscular generalizadas. Las características fenotípicas dismórficas y el aspecto radiológico de los huesos largos recuerdan a la enfermedad de Morquio (v. cap. 107), pero no se detectan mucopolisacáridos anormales. Se acompaña de enanismo, anomalías articulares y blefarofimosis. Algunos pacientes son hijos de padres consanguíneos, lo que sugiere una herencia autosómica recesiva. En algunos casos de enfermedad de Schwartz-Jampel se ha demostrado la deficiencia de una proteína muscular denominada *perlecan*, un gran proteoglicano de heparán sulfato de las membranas basales y el cartílago, que es codificado

Tabla 627.1 Miopatías relacionadas con el canal de cloro

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	MIOTONÍA AUTOSÓMICA DOMINANTE CONGÉNITA DE THOMSEN	MIOTONÍA GENERALIZADA AUTOSÓMICA RECESIVA DE BECKER
Herencia	Dominante	Recesiva
Defecto genético	Cromosoma 7; mutación en el canal de cloruro del músculo esquelético	Cromosoma 7; mutación en el canal de cloruro del músculo esquelético
Edad de inicio	Lactante o primera infancia	Infancia tardía; ocasionalmente comienza antes o comienza en la adolescencia
Miopatía	Hipertrofia muscular frecuente; sin miopatía, aunque las variantes poco comunes solo desarrollan debilidad	El desgaste muscular ocasional y la debilidad pueden ocurrir tarde; la hipertrofia de los músculos ocurre con frecuencia en las piernas
Miotonía	Rigidez generalizada, especialmente después del descanso; mejora con el ejercicio; miotonía marcada de cierre ocular, pero no miotonía paradójica	Rigidez generalizada, especialmente después del descanso; debilidad transitoria marcada después de una relajación completa durante varios minutos; la miotonía ocurre en los ojos; sin miotonía paradójica
Estímulos desencadenantes	Descanso prolongado o mantenimiento de la postura	Descanso prolongado o mantenimiento de la postura
Tratamiento de los síntomas	Ejercicio; tratamiento antimiotónico (p. ej., mexiletina); el estiramiento del tendón de Aquiles ayuda a prevenir la necesidad de cirugía para alargar el tendón del talón	Ejercicio; especialmente evitando el descanso prolongado; tratamiento antimiotónico (p. ej., mexiletina); la debilidad transitoria no mejora después de la mexiletina

De Moxley III RT, Heatwole C: Channelopathies: myotonic disorders and periodic paralysis. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Table 151-3.

Tabla 627.2 Miopatías dependientes de los canales de sodio sin parálisis periódica

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	MIOTONÍA DEL CANAL DE SODIO RESPONDIDORA A LA ACETAZOLAMIDA	MIOTONÍA FLUCTUANTE
Herencia	Dominante	Dominante
Defecto genético	Cromosoma 17; mutación en el canal de sodio del músculo esquelético	Cromosoma 17; mutación en el canal de sodio del músculo esquelético
Edad de inicio	Primera década	Primera o segunda década
Miopatía	Rara	Rara, hipertrofia muscular frecuente
Miotonía	Cara, músculos paraespinales, miotonía paradójica de los párpados, extremidades de apoyo; varía en gravedad y a menudo hay dolor con miotonía	Cara, extremidades, párpados; con frecuencia fluctúa en gravedad; especialmente después del ejercicio
Tratamiento de los síntomas	Acetazolamida, mexiletina; evitar la dieta alta en potasio; monitorizar durante y después de la cirugía la rigidez y la rabdomiólisis	Mexiletina; evitar la dieta alta en potasio; monitorizar durante y después de la cirugía la rigidez y la rabdomiólisis

De Moxley III RT, Heatwole C: Channelopathies: myotonic disorders and periodic paralysis. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's Pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, Philadelphia, 2018, Table 151-4.

por el gen *SJS1* y que puede justificar la hiperexcitabilidad muscular y la condrodisplasia.

El EMG revela una actividad eléctrica continua en las fibras musculares, idéntica a la miotonía o que recuerda mucho a ella. En la biopsia muscular se observan cambios miopáticos inespecíficos que pueden ser mínimos en algunos casos y acusados en otros. El sistema sarcotubular se encuentra dilatado.

La **miotonía congénita (enfermedad de Thomsen)** es un tipo de canalopatía y es el más común de los síndromes de miotonía no distrófica ([tablas 627.1 a 627.4](#)). Se caracteriza por debilidad e hipertrofia muscular generalizada, de forma que los niños afectados recuerdan a los culturistas (apariencia hercúlea). La miotonía es acusada y puede desarrollarse desde los 2-3 años de edad, más precozmente que la distrofia miotónica. La enfermedad es clínicamente estable y aparentemente no progresiva durante muchos años. En la biopsia muscular se objetivan cambios patológicos mínimos, y el EMG muestra miotonía. Se han descrito varias familias con herencia autosómica dominante (enfermedad de Thomsen) o recesiva (enfermedad de Becker, no confundir con la DMB o la DMD). Las mutaciones pueden ser sin sentido, de cambio de sentido o de cambio del marco de lectura. Sin embargo, específicamente, las mutaciones de cambio de sentido que alteran la activación del dímero CLC-1 conducen a las formas heredadas de forma dominante de la enfermedad. Los pacientes con la forma recesiva (enfermedad de Becker) tienden a tener una enfermedad más grave. La forma autosómica dominante y la autosómica recesiva de miotonía congénita han sido localizadas en el mismo locus 7q35. Este gen es importante

para la integridad de los canales de cloruro de las membranas sarcolémicas y de los túbulos T.

La **paramiotonía** es una miotonía relacionada con la temperatura que se agrava con las temperaturas externas frías y mejora con las cálidas. Los pacientes tienen dificultades para nadar en agua fría o caminar si van vestidos inadecuadamente cuando hace frío. La *paramiotonía congénita* (enfermedad de Eulenburg) se debe a un defecto del gen situado en el locus 17q13.1-13.3, el mismo locus identificado en la parálisis periódica hipertotasémica. A diferencia de la miotonía congénita, la paramiotonía es un trastorno del canal de sodio dependiente de voltaje causado por una mutación en la subunidad α . La distrofia miotónica también es una canalopatía del sodio (v. [tabla 627.3](#)).

En las canalopatías del sodio, el ejercicio produce un aumento de la miotonía, mientras que, en las canalopatías del cloro, el ejercicio la disminuye. Este hecho puede probarse con facilidad durante la exploración pidiendo a los pacientes que cierran los ojos con fuerza y los abran varias veces; esto se vuelve progresivamente más difícil en los trastornos de los canales del sodio y progresivamente más sencillo en los trastornos de los canales del cloro.

Los tratamientos para las miotonias no distróficas incluyen la mexiletina como primera línea (tanto para las miotonías del canal de sodio como del canal de cloruro). Se ha demostrado que la mexiletina mejora la rigidez y disminuye la miotonía de la mano. Otras opciones de tratamiento incluyen carbamazepina, fenitoína y gabapentina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 627.3

Miopatías dependientes de los canales de sodio con parálisis periódica

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PARAMIOTONÍA CONGÉNITA		PARÁLISIS PERIÓDICA HIPERPOTASÉMICA CON MIOTONÍA
		HIPERPOTASÉMICA CON MIOTONÍA	
Herencia	Dominante	Dominante	Dominante
Defecto genético	Cromosoma 17; mutación en el canal de sodio del músculo esquelético	Cromosoma 17; mutación en el canal de sodio del músculo esquelético	Cromosoma 17; mutación en el canal de sodio del músculo esquelético
Edad de inicio	Primera década	Primera década	Primera década
Miopatía	Muy rara	Rara	Infrecuente
Miotonía	Miotonía, especialmente paradójica, de los párpados y la mano	Miotonía, especialmente paradójica, de los párpados y la mano	Miotonía, especialmente paradójica, de los párpados
Estímulos desencadenantes	La exposición al frío seguida de ejercicio conduce a una parálisis focal; ocasionalmente el ejercicio provoca rigidez	Carga oral de potasio, descanso después del ejercicio, principalmente por la mañana (debilidad hiperpotasémica), exposición al frío seguida de ejercicio (parálisis focal)	Descanso después del ejercicio, frío, potasio oral
Tratamiento de los síntomas	Mexiletina, ejercicio leve, mantener al paciente caliente	Ejercicio leve, tiazidas, mexiletina	Tiazidas, acetazolamida, restricción de sodio

De Moxley III RT, Heatwole C: Channelopathies: myotonic disorders and periodic paralysis. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Table 151-5.

Tabla 627.4

Canalopatías con parálisis periódica hipopotasémica

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	SÍNDROME DE ANDERSEN: PARÁLISIS PERIÓDICA CON DISRITMIA CARDIACA	PARÁLISIS PERIÓDICA DEL CANAL DE CALCIO	PARÁLISIS PERIÓDICA DEL CANAL DE SODIO	PARÁLISIS PERIÓDICA DEL CANAL DE POTASIO	PARÁLISIS PERIÓDICA CON ENFERMEDAD TIROIDEA
Herencia	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante	Esporádica; ocasionalmente dominante
Edad de inicio	Primera o segunda década	De la primera a la tercera década	De la primera a la tercera década	Todavía no determinada	Tercera década (hombre 20:1)
Miopatía	Típica; también talla baja; características dismórficas; intervalo QT prolongado en electrocardiograma; disritmias ventriculares	Frecuentemente moderadamente tarde; vacuolas frecuentes en biopsia	Todavía no determinada	Todavía no determinada	Infrecuente
Miotonía	No	No	No	No	No
Estímulos desencadenantes	Descanso después del ejercicio, glucosa oral	Comidas altas en carbohidratos, descanso después del ejercicio, frío, estrés emocional/emoción	Comidas altas en carbohidratos, descanso después del ejercicio, frío, estrés emocional/emoción	Por lo general, por ejercicio extenuante seguido de descanso; provocación menos frecuente después de un alto consumo de carbohidratos	Comidas altas en carbohidratos, descanso después del ejercicio, acetazolamida
Tratamiento de los síntomas	Ejercicio leve, glucosa, alto consumo de sodio, acetazolamida, diclorfenamida	Acetazolamida, diclorfenamida, potasio, espironolactona	Acetazolamida, diclorfenamida, potasio, espironolactona	Acetazolamida	Propranolol, restauración del estado eutiroideo, potasio oral, espironolactona

De Moxley III RT, Heatwole C: Channelopathies: myotonic disorders and periodic paralysis. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Table 151-6.

627.4 Distrofias musculares de cinturas

Diana X. Bharucha-Goebel

Las distrofias musculares de cinturas (LGMD) abarcan un grupo heterogéneo de miopatías hereditarias progresivas que afectan principalmente a los músculos de las cinturas pélvica y escapular (tabla 627.5). Los músculos distales, finalmente, también se atrofian y presentan debilidad, y, en algunos subtipos, los músculos distales, como las pantorrillas, pueden tener debilidad de forma temprana durante la enfermedad. En algunas formas clínicas se desarrollan hipertrofia de las pantorrillas y contracturas en los

tobillos, que inducen a confusión con la DMB. Se han descrito más de 30 formas genéticas de distrofia de cinturas, cada una con un locus genético específico que originará la deficiencia de una proteína diferente. Algunas de las enfermedades clasificadas se incluyen tradicionalmente en otros grupos, como los defectos de lamina A/C de la membrana nuclear (v. Distrofia muscular de Emery-Dreifuss) y algunas formas de distrofia muscular congénita. La LGMD1 denota una herencia autosómica dominante y la LGMD2 implica un rasgo autosómico recesivo, pero ningún término define la etiología genética. La LGMD2 consiste principalmente en un grupo de varias *sarcoglucanopatías*, una calpainopatía derivada de una mutación en el gen de la *calpaína 3* (CAPN3), α -distroglicanopatías o disferlinopatías, que

Tabla 627.5 Distrofias musculares de las cinturas

TIPO	HERENCIA	GEN	PROTEÍNA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
LGMD1A	AD	TTID	Miotilina	Miopatía miofibrilar de inicio en el adulto; CK ligeramente elevada; biopsia muscular: vacuolas con borde, inclusiones con forma de bastón y transmisión en banda Z
LGMD1B	AD	LMNA	Lamina A/C	Inicio en las décadas 1. ^a a 4. ^a de la vida; contracturas, debilidad axial +/-, arritmia cardiaca y/o miocardiopatía (potencialmente mortal); CK normal o levemente elevada
LGMD1C	AD	CAV3	Caveolina	Inicio variable: primera década hasta la edad adulta; se presenta con mialgias +/- músculos ondulantes y debilidad proximal; CK elevado x4-25
LGMD1D	AD	DNAJB6	HSP40	Inicio clásico en la edad adulta; debilidad proximal; CK de normal a elevada x5; gradualmente progresiva
LGMD1E	AD	DES	Desmina	Miopatía miofibrilar; miocardiopatía y arritmias cardíacas; CK normal o levemente elevada; biopsia muscular: inclusiones y acumulación de desmina
LGMD1F	AD	TNPO3	Transportina	Inicio variable: de la primera década hasta la edad adulta; debilidad proximal +/- escápula alada; +/- afectación respiratoria
LGMD2A	AR	CAPN3	Calpaína 3	Inicio a la edad de 8-15 años, progresión variable (pérdida variable de deambulación en las décadas 2. ^a o 3. ^a); escápula alada común; músculo cardíaco preservado; CK muy alta
LGMD2B	AR	DYSF	Disferlina	Inicio en la adolescencia o edad adulta temprana; debilidad leve inicialmente; patrón de debilidad de las extremidades-cintura o miopatía de Miyoshi (debilidad de la pantorrilla) al inicio; gradualmente progresivo; músculo cardíaco preservado; con anterioridad, atrofia gástrica
LGMD2C	AR	SGCG	γ -sarcoglucano	Similar a Duchenne, inicio a la edad de 4-7 años; CK muy alta; insuficiencia respiratoria a menudo en la tercera década; + compromiso cardíaco; pérdida de deambulación en la adolescencia
LGMD2D	AR	SGCA	α -sarcoglucano (adhalin)	Similar a Duchenne, inicio a la edad de 2-15 años; pérdida frecuente de deambulación; debilidad del cuádriceps; miocardiopatía rara; CK muy alta
LGMD2E	AR	SGCB	β -sarcoglucano	Fenotipo entre las distrofias musculares de Duchenne y Becker; inicio de la primera década; pérdida de deambulación a la edad de 10-25 años; miocardiopatía ocasional
LGMD2F	AR	SGCD	δ -sarcoglucano	Inicio a la edad de 2-10 años; pérdida de deambulación en las décadas 1. ^a o 2. ^a ; miocardiopatía dilatada; también se describe un fenotipo más leve
LGMD2G	AR	TCAP	Teletonina	Enfermedad rara; inicio en la adolescencia; CK hasta x10 sobre el valor normal
LGMD2H	AR	TRIM32	Motivo tripartito con 32	Visto en la población huterita; inicio de la infancia a la edad adulta; debilidad proximal; lentamente progresiva; deambulación conservada hasta la edad adulta
LGMD2I	AR	FKRP	Proteína relacionada con Fukutina	Distroglucanopatía; fenotipo variable: en las de inicio temprano nunca se deambula, las más leves y tardías comienzan con calambres musculares; miocardiopatía común; +/- insuficiencia respiratoria
LGMD2J	AR	TTN	Titina	Inicio a la edad de 3-10 años; gravedad variable; +/- insuficiencia respiratoria; progresiva pérdida de deambulación (algunos pacientes con el fenotipo de miopatía congénita grave pueden no llegar a deambular nunca); biopsia muscular: tamaño de fibra variable, bastones, núcleos internos
LGMD2K	AR	POMT1	Proteína O-manosil transferasa 1	Inicio de la primera década; debilidad y fatiga leves; progresión lenta; discapacidad intelectual
LGMD2L	AR	ANO5	Anoctamina	Más común en el norte de Europa y Canadá; inicio de la segunda a la tercera década; sin miocardiopatía; se han reportado pacientes con contracciones ventriculares prematuras. Fenotipos de miopatía de las cinturas o de Miyoshi
LGMD2M	AR	FKTN	Fukutina	Inicio temprano, CK alta, progresión en el tiempo; discapacidad intelectual variable; hipoplasia del vermis y polimicrogiria; algunos pacientes desarrollan miocardiopatía dilatada
LNGD2N	AR	POMT2	Proteína-O-manosil transferasa 2	Fenotipo LGMD con o sin discapacidad intelectual
LGMD2O	AR	POMGnT1	**	Es más probable una enfermedad muscular congénita/síndrome de Walker-Warburg o presentación músculo-ojo-cerebro (posible fenotipo LGMD infantil)
LGMD2P	AR	DAG1	Distroglucano	Inicio en la infancia (1. ^a década); CK muy alta; fatiga y debilidad proximal; +/- SNC (discapacidad intelectual), afectación respiratoria y ocular (cataratas)
LGMD2Q	AR	PLEC1	Plectina	Inicio en la infancia, pérdida de la deambulación en la edad adulta
LGMD2R	AR	DES	Desmina	Debilidad de inicio en adultos; debilidad proximal y distal; cardíaco: bloqueo auriculovenricular (puede requerir marcapasos temprano a los 20 años); miocardiopatía (inicio en la infancia o 20 años); con afectación respiratoria
LGMD2S	AR	TRAPP C11	Proteína transportadora del complejo de partículas 11	Inicio de lactante o en la infancia; CK elevada; debilidad proximal; fatiga; +/- convulsiones, espasticidad, movimientos hiperkinéticos, discapacidad intelectual

Tabla 627.5 Distrofias musculares de las cinturas (cont.)

TIPO	HERENCIA	GEN	PROTEÍNA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
LGMD2T	AR	GMPPB	GDP-manosa pirofosforilasa B	Puede manifestarse como LGMD de inicio congénito o de inicio infantil con o sin discapacidad intelectual; convulsiones, cataratas
LGMD2U	AR	ISPD	Dominio de la isopreno sintasa	Puede manifestarse como distrofia muscular congénita o LGMD de inicio en la infancia con o sin discapacidad intelectual; algunos pacientes pierden la deambulación independiente; +/- miocardiopatía; +/- insuficiencia respiratoria
LGMD2V	AR	GAA	α -1,4 glucosidasa	Enfermedad de Pompe (formas infantiles, juveniles o de inicio en adultos): miocardiopatía (más en forma infantil), insuficiencia respiratoria, debilidad. EMG: miopatía irritante (se pueden ver miotonía/distrofias de cono-bastón y reclutamiento miopático)

LGMD, distrofia muscular de cinturas.

**POMGnT1 codifica la proteína O-manosa beta 1,2-N-acetilglucosaminil transferasa 1.

incluyen la miopatía de Miyoshi (que habitualmente no se hace sintomática hasta la adolescencia tardía o la edad adulta).

El inicio de la enfermedad es variable y en algunos pacientes se manifiesta entre los 4 y 5 años de edad (p. ej., sarcoglucanopatías), y en otros se presenta en la adolescencia tardía o edad adulta (p. ej., disferlinopatía o anoctaminopatía). Para muchas LGMD, las manifestaciones clínicas no suelen iniciarse antes de las edades intermedias o tardías de la infancia, e incluso pueden retrasarse hasta el inicio de la vida adulta. El dolor lumbar puede ser el síntoma de presentación debido a la postura lordótica secundaria a la debilidad de la musculatura glútea. En muchos de estos trastornos puede ocurrir la pérdida de la deambulación independiente, que puede ocurrir desde la primera década de la vida hasta la edad adulta temprana, destacando la variabilidad en la tasa de progresión (incluso para la misma enfermedad). Aunque es común la debilidad muscular de los flexores y extensores del cuello, los músculos faciales y lingüales y otros músculos con inervación bulbar raramente están afectados. A medida que progresa la debilidad y la atrofia muscular, los reflejos de estiramiento muscular disminuyen. Puede haber afectación cardiaca en algunos subtipos. La función intelectual generalmente es normal en la mayoría, pero puede estar afectada con distintos grados, especialmente en algunas de las α -distroglucanopatías (p. ej., LGMD debida a mutaciones en POMT2, POMGnT1, GMPPB e ISPD). El diagnóstico diferencial de la distrofia muscular de cinturas se debe realizar con la atrofia muscular espinal juvenil/tipo 3 (enfermedad de Kugelberg-Welander), la miastenia grave y las miopatías metabólicas.

El EMG y la biopsia muscular frecuentemente muestran signos confirmatorios de distrofia muscular, pero ninguno de ellos es específico para poder hacer el diagnóstico definitivo sin otros criterios clínicos o histoquímicos. En algunos casos se observa una deficiencia de α -sarcoglucano (anteriormente denominado *adhalina*), una glicoproteína del sarcolema relacionada con la distrofina; este defecto específico puede observarse en la biopsia muscular mediante técnicas de inmunohistoquímica, así como también otras tres formas de sarcoglucano. La CK sérica suele estar elevada, pero la magnitud de la elevación varía de unas familias a otras. El ECG generalmente no está alterado.

Una proteína mutada del complejo sarcoglucano asociada a la distrofina es responsable de algunos casos de distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva (**sarcoglucanopatía; LGMD tipos 2C, 2E y 2F**). La mayoría de las sarcoglucanopatías se deben a mutaciones del α -sarcoglucano, pero existen LGMD por deficiencias del β -, γ - y δ -sarcoglucano. En el músculo liso normal, el α -sarcoglucano está reemplazado por ϵ -sarcoglucano y los demás son los mismos. Las *distroglucanopatías* son causadas por mutaciones que conducen a la glicosilación anormal del α -distroglucano e, independientemente del gen, todas las mutaciones parecen estar implicadas en una vía común que afecta la función del distroglucano. Histoquímicamente, las distroglucanopatías a menudo muestran defectos (pérdida o reducción) de la inmunorreactividad a uno de los dos anticuerpos, VIA41 y IIH6, que reconocen restos de carbohidratos del α -distroglucano. El grado de reducción puede variar de sutil a grave.

Otro grupo de LGMD (**tipo 2B**) está causado por mutaciones alélicas del gen de la disferlina (DYSF), otro gen que expresa una proteína esencial para la integridad estructural del sarcolema, aunque no está asociado al complejo glicoproteico de la distrofina. DYSF interacciona con la caveolina 3 o la calpaína 3, y la deficiencia de DYSF puede ser secundaria a una deficiencia en los productos de estos otros genes. Las disferlinopatías pueden presentarse con el patrón clásico de LGMD de debilidad proximal, o pueden presentarse con debilidad temprana en la parte inferior de las piernas, específicamente debilidad en la pantorrilla, conocida como miopatía de Miyoshi. El defecto

primario de calpaína 3 (tipo 2A) tiene una amplia variabilidad clínica, con una edad de inicio de 2 a 40 años y una pérdida de deambulación independiente de 5 a 30 años. El compromiso respiratorio puede verse más adelante en la enfermedad, pero es menos grave que en algunas otras LGMD. Ambos tipos son miopatías lentamente progresivas que comienzan en adolescentes o adultos jóvenes y pueden afectar tanto a los músculos distales como a los proximales. La miocardiopatía es rara. En las disferlinopatías se encuentra una elevación crónica de la CK sérica del orden de varios miles de unidades. El examen ultraestructural muestra un engrosamiento de la lámina basal sobre los defectos del sarcolema y sustitución del sarcolema por múltiples capas de pequeñas vesículas. Las fibras musculares en regeneración superan a las fibras degeneradas. Las mutaciones en CAV3 también pueden tener un fenotipo neuromuscular variable que va desde el fenotipo de la cintura escapular (LGMD1C) hasta la miopatía distal, la enfermedad muscular ondulante, la hiper-CK-emia y la intolerancia al ejercicio. También hay informes de pacientes con rabdomiolisis con caveolinopatías. Estos trastornos se denominaban antiguamente *hiper-CK-emia* o *miopatía con contracciones musculares*, y algunas veces esta última se confundía con la miotonía. Una mutación autosómica recesiva del canal de cloro activado por calcio anoctamina 5 puede causar uno de los siguientes fenotipos: un LGMD2L proximal, un fenotipo distal de miopatía de Miyoshi o hiper-CK-emia. Por lo general, se presenta en la edad adulta, y se ve más comúnmente en el norte de Europa y Canadá. No parece haber ninguna miocardiopatía asociada, aunque hay informes de contracciones ventriculares prematuros (PVC).

Existe una superposición genética entre el grupo de las LGMD y las distrofias musculares congénitas, como el síndrome de Walker-Warburg por déficit de POMT, la distrofia muscular de Fukuyama por déficit de FKRP y GMPPB. Los pacientes con mutaciones en estos genes pueden presentar un fenotipo CMD temprano en la infancia o el fenotipo LGMD de aparición posterior, y los pacientes con ambos fenotipos motores pueden o no tener diversos grados de discapacidad intelectual.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

627.5 Distrofia muscular facioescapulohumeral

Diana X. Bharucha-Goebel

La distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD) es la tercera distrofia muscular más común (después de la distrofia muscular de Duchenne y la distrofia miotónica). El modo de herencia generalmente es la transmisión autosómica dominante; con frecuencia se observa anticipación genética en varias generaciones de una misma familia: sus miembros más jóvenes están afectados a una edad más precoz que sus antecesores. El mecanismo genético en FSHD1 autosómico dominante implica delecciones integrales de una repetición en tandem de 3,3 kb (D4Z4) en la región subtelomérica en el locus 4q35. D4Z4 actúa como un aislante dependiente de laminas, exhibe actividades de bloqueo y barrera potenciadora y desplaza los telómeros hacia la periferia nuclear. Normalmente hay 11-100 copias en tandem o repeticiones D4Z4. La existencia de menos repeticiones (<10 unidades repetidas) permite la remodelación de la cromatina y conduce a una disminución de la metilación, lo que activa la expresión de DUX4 (que normalmente está inactiva). Además, la enfermedad solo se manifiestará en los cromosomas

que llevan un sitio de poliadenilato pLAM1 distal a la última repetición de D4Z4. Cuando todos estos factores existen, esto crea un haplotipo o estado «permisivo» que permite la expresión de DUX4, que normalmente se reprime. Aproximadamente del 5 al 10% de las familias con este fenotipo no se asignan al locus 4q35. La FSHD2, aunque clínicamente se superpone con FSHD1, no es causada por la contracción en las repeticiones D4Z4. Sin embargo, en cambio, es causada por mutaciones del gen *SMCHD1* (en el cromosoma 18p) que pueden conducir a la hipometilación de D4Z4. Cuando estas mutaciones existen en el contexto de un haplotipo «permisivo» y la señal de poliadenilación, DUX4 se expresa, compartiendo nuevamente una vía común final para conducir a la misma enfermedad clínica. La prevalencia varía geográficamente en un rango de 1:8.000-20.000. Aunque el inicio clínico es generalmente en la infancia o la vida adulta, los defectos moleculares tempranos que surgen durante la miogénesis se demuestran en el feto humano, y los pacientes pueden debutar en el periodo infantil.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La distrofia facioescapulohumeral se caracteriza por debilidad muscular precoz e intensa de los músculos faciales y de la cintura escapular. La debilidad asimétrica o la debilidad irregular, cuando está presente, debe hacernos sospechar una FSHD. La debilidad muscular facial es diferente a la de la distrofia miotónica; en lugar de una forma en V invertida del labio superior, en la distrofia facioescapulohumeral, la boca es redondeada y aparece contraída debido a la protrusión de los labios. La incapacidad para cerrar los ojos completamente durante el sueño es un signo frecuente de la debilidad muscular facial superior; algunos pacientes tienen debilidad de la musculatura extraocular, aunque la oftalmoplejía no suele ser completa. La distrofia facioescapulohumeral se ha asociado en raras ocasiones a un síndrome de Möbius. La debilidad muscular faríngea y de la lengua puede estar ausente y nunca es tan grave como la afectación facial. Pueden asociarse hipoacusia, a veces subclínica, y vasculopatía retiniana (indistinguible de la enfermedad de Coats), sobre todo en los casos graves de distrofia facioescapulohumeral de inicio infantil precoz.

La escápula alada es un signo evidente, incluso en los lactantes. Se observa un aplanamiento o incluso una concavidad del contorno del deltoides, y los músculos bíceps y tríceps braquial presentan atrofia y debilidad. Los músculos de la cintura pélvica y los muslos también pierden finalmente fuerza y presentan atrofia, de modo que aparecen el signo de Gowers y una marcha en Trendelenburg. Las contracturas en las extremidades son raras. En ocasiones, la debilidad muscular en los dedos de las manos y en las muñecas es el primer síntoma. La debilidad de los músculos tibial anterior y peroneos puede producir un pie caído; esta complicación solo se observa en casos avanzados con una intensa debilidad muscular. La lordosis lumbar y la cifoescoliose son complicaciones frecuentes de la afectación de la musculatura axial. No es habitual observar seudohipertrofia de pantorrillas, pero se ha descrito en algún caso.

Existe una gran variabilidad clínica, incluso dentro de las familias. La distrofia muscular facioescapulohumeral puede ser una enfermedad leve que origina una discapacidad mínima. Las manifestaciones clínicas pueden no producirse en la infancia y demorarse hasta edades intermedias de la vida adulta. En casos más graves, los pacientes pueden debutar precozmente en la vida. Alrededor del 20% de los pacientes perderán la deambulación independiente, y alrededor del 10-15% de los pacientes pueden requerir soporte respiratorio no invasivo o invasivo. Al contrario que en la mayoría de las restantes distrofias musculares, es frecuente que la debilidad sea asimétrica. Aproximadamente el 30% de los pacientes afectados son asintomáticos o muestran solo una discreta escápula alada y disminución de los reflejos miotáticos, de lo que no son conscientes hasta que se realiza el examen neurológico.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los niveles séricos de CK y otras enzimas varían considerablemente. Oscilan desde valores normales o casi normales hasta elevaciones de varios miles de unidades. Debe realizarse un ECG, aunque suele ser normal. El EMG revela potenciales musculares miopáticos inespecíficos. Deben realizarse pruebas de diagnóstico molecular tanto en los casos individuales como en los familiares, para consejo genético.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico mediante genética molecular es la confirmación más específica si la sospecha clínica es alta, con o sin antecedentes familiares de la enfermedad. La biopsia muscular permite distinguir más de una forma de distrofia facioescapulohumeral, lo que es compatible con la evidencia clínica de que el término *distrofia facioescapulohumeral* abarca varias enfermedades diferentes. La biopsia muscular y el EMG también ayudan a diferenciar la

miopatía primaria de una enfermedad neurógena con una distribución similar de afectación muscular. Los hallazgos histopatológicos generales de la biopsia muscular consisten en una proliferación difusa de tejido conjuntivo entre las fibras musculares, intensa variación del tamaño de las fibras con muchas fibras musculares hipertróficas y atróficas, así como fibras aisladas que presentan signos de degeneración y regeneración. También se conoce una variante de distrofia muscular facioescapulohumeral de tipo inflamatorio, caracterizada por infiltrados linfocitarios extensos en los fascículos musculares. A pesar de que esta forma recuerda a las miopatías inflamatorias, como la poliomiositis, no existen datos de que sea una enfermedad autoinmune, y los corticoides y los fármacos inmunosupresores no modifican la evolución clínica. El diagnóstico histopatológico preciso tiene importantes implicaciones terapéuticas. Si se encuentran infiltrados «inflamatorios» de células mononucleares en la biopsia muscular de un lactante menor de 2 años, deberá sospecharse una distrofia facioescapulohumeral o una distrofia muscular congénita, aunque esta última es menos frecuente.

TRATAMIENTO

La función pulmonar se debe seguir de manera rutinaria y, si hay preocupaciones por dolores de cabeza durante el día o aumento de la fatiga, se debe realizar un estudio del sueño para evaluar si hay trastornos respiratorios del sueño o apnea del sueño. El ejercicio aeróbico suave y los regímenes de estiramiento pueden ayudar a prevenir el descondicionamiento o la atrofia por desuso con el tiempo. No se recomienda el entrenamiento de alta intensidad y el entrenamiento de fuerza o levantamiento de pesas, ya que no ayudarán a recuperar la fuerza ni a retrasar la progresión de la debilidad o el desgaste muscular. El pie caído y la escoliosis pueden tratarse mediante medidas ortopédicas. Se puede fijar la escápula a la pared torácica mediante cirugía (cirugía de fijación escapular) en casos seleccionados, lo que mejora la estabilidad del hombro y la abducción del brazo, pero pueden observarse algunas complicaciones, como una plexopatía braquial, un hombro congelado o una fractura de la escápula. Las opciones de rehabilitación adicionales para el soporte escapular incluyen el vendaje neuromuscular. El dolor crónico se puede ver comúnmente en pacientes con FSHD, y puede requerir un tratamiento adicional, que incluye gabapentina, antidepresivos tricíclicos o ejercicio y terapia cognitiva conductual. Se puede mejorar la expresividad facial de estos pacientes mediante cirugía reparadora de los músculos de la cara, con injertos de fascia lata en el músculo cigomático y la porción cigomática del elevador común del ala de la nariz y del labio superior. El ejercicio de los músculos faciales puede ayudar a minimizar la atrofia secundaria por desuso. Se deben realizar exámenes oculares de rutina (pruebas para detectar la enfermedad de Coats) y en niños pequeños afectados se deben realizar audiogramas. En el momento actual no se dispone de un tratamiento farmacológico efectivo clínicamente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

627.6 Distrofias musculares congénitas

Diana X. Bharucha-Goebel

El término *distrofias musculares congénitas* (CMD) hace referencia a un grupo de trastornos hereditarios con inicio temprano (prenatal, neonatal o en la infancia temprana) y características histológicas sugestivas de un proceso distrófico. Se utiliza para referirse a varias enfermedades diferentes que tienen la característica común de que el paciente tiene una afectación grave al nacer o en la infancia temprana y paródicamente siguen un curso clínico más benigno de lo que sugeriría el inicio precoz y los cambios histopatológicos en la biopsia muscular. Un factor diferenciador de las distrofias congénitas, al contrario que las otras distrofias musculares, es una asociación elevada a malformaciones cerebrales, particularmente a trastornos del desarrollo cortical como lisencefalía/paquigiria y polimicrogiria, con frecuencia complicada con una epilepsia grave (fig. 627.7). La mayoría de las CMD tienen una herencia autosómica recesiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En varias enfermedades clínicas y genéticamente distintas agrupadas bajo el término de *distrofias musculares congénitas*, los lactantes con frecuencia tienen contracturas o artrrogiposis al nacer y presentan hipotonía generalizada. En algunos casos, la debilidad en la infancia puede ser menos significativa y los hitos motores iniciales pueden incluso ser normales. Presentan disminución de masa muscular en el tronco y las extremidades. El control de la cabeza a menudo es deficiente debido a la debilidad del

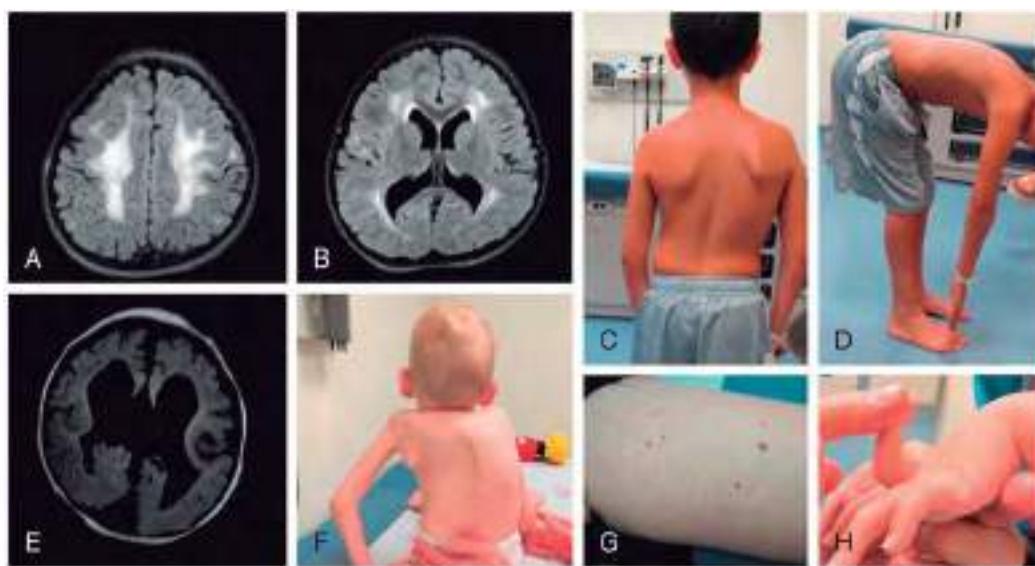


Fig. 627.7 Hallazgos en distrofias musculares congénitas. **A** y **B**, Imágenes de resonancia magnética cerebral axial FLAIR que muestran el aumento de la hipointensidad T2 observada dentro de la sustancia blanca en pacientes con CMD LAMA2. **C**, Escápula alada y escoliosis en pacientes con distrofia muscular SEPN1. **D**, Columna rígida observada en flexión hacia adelante en pacientes con distrofia muscular SEPN1. **E**, RM cerebral en pacientes con enfermedad músculo-ojo-cerebro con cuerpo calloso ausente, malformación de Dandy-Walker y quistes subependimarios. **F**, Cifoscoliosis temprana y grave en un niño con distrofia muscular congénita de Ullrich. **G**, Queratosis pilaris, un hallazgo común de la piel en pacientes con CMD relacionadas con el colágeno VI. **H**, Hiperalaxitud distal vista en pacientes con CMD relacionadas con colágeno VI. (Por cortesía de los Drs. Carsten Bönnemann and Reghan Foley, Neuromuscular and Neurogenetics Disorders of Childhood Section, NINDS/NIH.)

cuello y a la marcada hipotonía axial. Los músculos faciales pueden estar levemente afectados, pero no suele haber oftalmoplejía, debilidad faríngea ni alteración de la succión. Una minoría de los pacientes presentan disfagia grave y requieren alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía. Los reflejos de estiramiento muscular pueden ser hipoactivos o estar ausentes. La artrogriposis distal es frecuente en todas las formas de distrofia muscular congénita (v. cap. 626.10). Las contracturas congénitas que afectan a las articulaciones axiales o proximales (incluyendo, por ejemplo, los codos) son a menudo sugestivas de **distrofia muscular congénita de Ullrich** debido a mutaciones en uno de los tres genes del colágeno VI (*COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*).

Las distrofias musculares congénitas pueden clasificarse según el tipo de proteína alterada por las mutaciones genéticas específicas. Entre las enfermedades de las proteínas de la matriz extracelular se incluyen la CMD asociada a LAMA2 (deficiencia de merosina, mutaciones en *LAMA2* en el locus 6q22-q23) y la CMD asociada a COL6 (la distrofia muscular congénita de Ullrich en la forma más grave de la enfermedad y la miopatía de Bethlem en su forma más leve) (mutaciones *COL6A1*, -*A2* y -*A3* en los loci 21q22 y 2q37). Una proteína del retículo endoplásmico (mutación de *SEPN1* en 1p35) es la base del síndrome de espina rígida. La glicosilación anómala del α -distroglucano produce el síndrome de Walker-Warburg (mutación de *POMT1* en 9q34), la enfermedad músculo-ojo-cerebro de Santavuori (mutación de *POMGnT1* en 1p32), la distrofia muscular de Fukuyama (mutación de *FCMD* en 8q31-33 y 9q31) y la distrofia muscular congénita con deficiencia secundaria de merosina (mutación de *FKRP* en 19q13). Las mutaciones en los genes que afectan la glicosilación del α -distroglucano también pueden conducir a fenotipos de distrofia muscular de cintura y extremidad más leves o de aparición más tardía (con o sin implicación intelectual; v. cap. 627.4). Los defectos de la glicosilación (distroglucanopatías) producen una migración defectuosa de los neuroblastos en el cerebro fetal y también pueden producir una miocardiopatía dilatada. La molécula de distroglucano interactúa tanto con las proteínas de la membrana plasmática (sarcolémica) como con las de la matriz extracelular y de la lámina basal, no solo en el músculo sino también en el cerebro, donde los distroglucanos defectuosos y la mala glicosilación producen una solución de continuidad en la membrana pial limitante, una glía limitante discontinua, lo que da lugar a una lisencefalía en empedrado y una heterotopía glioneuronal de células neuronales migradas en exceso durante la formación de la corteza cerebral.

La distrofia muscular congénita tipo **Fukuyama** es la segunda distrofia muscular más frecuente en Japón (después de la DMD); también se ha descrito en niños de origen holandés, alemán, escandinavo y turco. La variedad de Fukuyama suele acompañarse de miocardiopatía grave y malformaciones cerebrales asociadas a la afectación del músculo esquelético. Los signos y síntomas relacionados con estos órganos son importantes: cardiomegalia e

insuficiencia cardíaca, retraso mental, convulsiones, microcefalia y retraso del desarrollo.

Otras formas de distrofia muscular congénita, diferentes de la enfermedad de Fukuyama, también se acompañan de **alteraciones neurológicas centrales**. La afectación cerebral y cognitiva es la característica más variable; un cerebro aparentemente normal y una inteligencia normal no excluyen el diagnóstico cuando existen otras manifestaciones que sugieren esta miopatía. Las malformaciones cerebrales observadas no son de un solo tipo y varían desde displasias graves (holoprosencfalía, lisencefalía) hasta procesos más leves (agenesia del cuerpo calloso, heterotopía focal de la corteza cerebral y alteraciones de la sustancia blanca subcortical e hipoplasia cerebelosa). Las crisis epilépticas son una complicación frecuente, tan precoces como en el periodo neonatal, y pueden incluir espasmos infantiles y otras formas de epilepsia infantil grave.

La distrofia muscular congénita se asocia de forma constante a disgenesia cerebral en el **síndrome de Walker-Warburg** y en la **enfermedad músculo-ojo-cerebro**. Los hallazgos neuropatológicos consisten en anomalías de la migración de los neuroblastos en la corteza cerebral, el cerebelo y el tronco del encéfalo. Los estudios indican una gran superposición genética entre las formas de distrofia muscular congénita tipo Walker-Warburg, Fukuyama y músculo-ojo-cerebro, que explica fenotipos mixtos y transicionales entre ellas; así, por ejemplo, el gen relacionado con la *fukutina* (*FKRP*) puede originar una presentación como Walker-Warburg o músculo-ojo-cerebro, o el gen *POMGnT1* puede ser responsable de fenotipos diferentes a la forma clásica de Walker-Warburg.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El nivel sérico de CK generalmente está moderadamente elevado desde varios cientos hasta muchos miles de UI/l; en ocasiones, solo se encuentran incrementos que no son significativos. El EMG muestra características miopáticas inespecíficas. El estudio diagnóstico de todas las formas de distrofia muscular congénita debe incluir una valoración cardíaca y una prueba de imagen cerebral. La biopsia muscular es esencial para el diagnóstico, aunque si el índice de sospecha es elevado (p. ej., un defecto genético confirmado en un hermano o un fenotipo claro), las pruebas genéticas específicas pueden evitar la biopsia muscular.

DIAGNÓSTICO

La biopsia muscular permite establecer el diagnóstico desde el periodo neonatal o en adelante. Existe una intensa proliferación del colágeno endomisial que envuelve las fibras musculares aisladas, incluso en el nacimiento, y las rodea en todo su contorno, como se observa también en la sección transversal, y actúa como una envoltura rígida, especialmente durante la

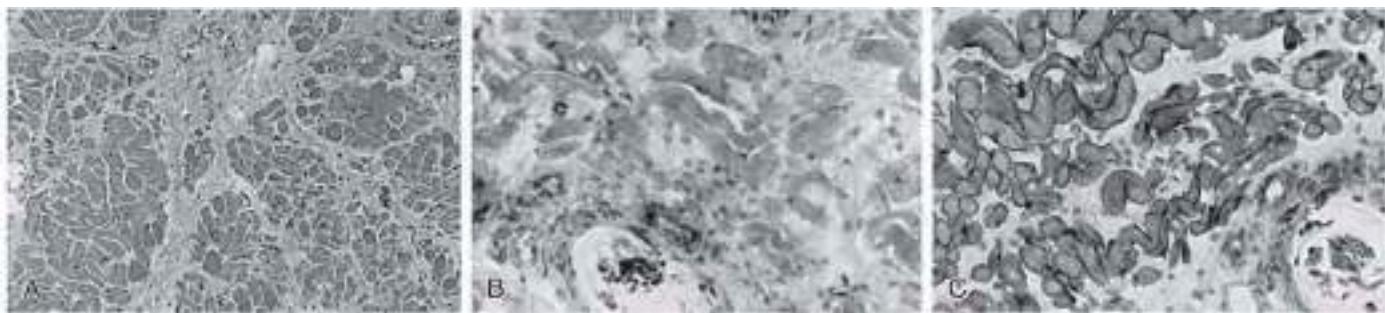


Fig. 627.8 Biopsia del músculo cuádriceps femoral de una niña de 6 meses con distrofia muscular congénita asociada a deficiencia de meroquina (α_2 -laminina). **A**, Histológicamente, el músculo está infiltrado por una gran proliferación de tejido conjuntivo de colágeno; las fibras musculares varían de diámetro, pero las fibras necróticas son raras. **B**, No se observa tinción inmunohistoquímica para la meroquina (α_2 -laminina) en ninguna de las fibras, incluidas las fibras intrafusales del huso muscular observado en la parte inferior. **C**, La expresión de distrofina (dominio del bastón) es normal. Compárese con las figuras 627.3, 627.4 y 627.7.

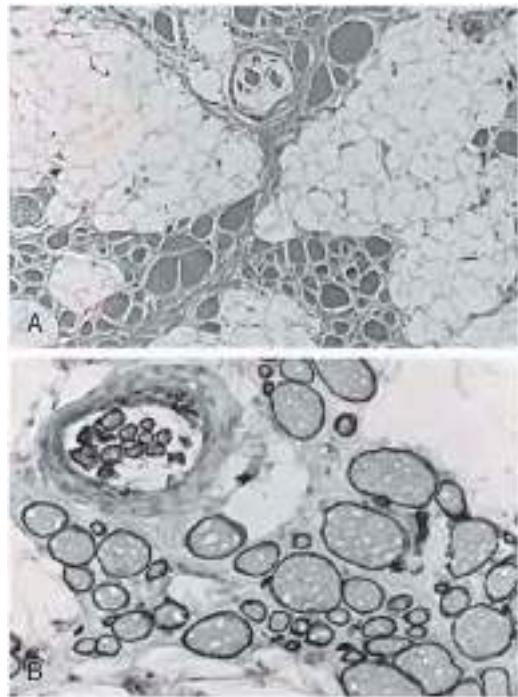


Fig. 627.9 Biopsia del músculo cuádriceps femoral de una niña de 2 años con distrofia muscular congénita. **A**, La estructura fascicular del músculo está gravemente alterada, y el músculo está sustituido por grasa y tejido conjuntivo; se observan algunos pequeños grupos residuales de fibras de tamaño variable, incluido un huso muscular en la parte superior. **B**, La expresión de meroquina es normal tanto en las fibras extrafusales de todos los tamaños como en las fibras intrafusales del huso. La gravedad de la miopatía no se relaciona con la presencia o ausencia de meroquina en la distrofia muscular congénita. Compárese con la figura 627.8.

contracción. El tejido conjuntivo y la grasa del perimisio también están aumentados y la organización fascicular del músculo puede estar alterada por la fibrosis. Los cultivos tisulares de fibroblastos intramusculares muestran un aumento de síntesis del colágeno, pero su estructura es normal. Existe variabilidad del diámetro de las fibras musculares y muchas presentan núcleos centrales, fisuras miofibrilares y otras alteraciones citoestructurales. Se observan fibras diseminadas con degeneración y regeneración. No se observan signos inflamatorios ni inclusiones anormales.

En el 40% de los casos no se aprecia reactividad inmunohistoquímica para la meroquina (cadena α_2 de la laminina) en la región del sarcolema que se expresa de forma normal en el resto (figs. 627.8 y 627.9). La

merosina es una proteína que une la membrana sarcolémica de la fibra muscular a la lámina basal o membrana basal. La meroquina también se expresa en el cerebro y en las células de Schwann. La presencia o ausencia de meroquina no siempre se correlaciona con la gravedad de la miopatía ni predice su evolución. La proteína adhalina (α -distroglucano) puede estar disminuida en varios grados en las α -distroglucanopatías, y puede haber una reducción secundaria de meroquina (laminina 211). El colágeno VI esta selectivamente reducido, ausente o mal localizado en la CMD asociada a COL6. Puede haber de forma secundaria una disfunción mitocondrial.

TRATAMIENTO

El tratamiento de soporte en este momento es el pilar del manejo. En 2010 se publicó una declaración de consenso sobre el tratamiento de pacientes con distrofias musculares congénitas (Wang y cols.). Dada la alta prevalencia de insuficiencia respiratoria en esta población, es importante en cada visita evaluar la función respiratoria con pruebas de función pulmonar y obtener información sobre la frecuencia y duración de las enfermedades respiratorias, la frecuencia de infecciones de las vías respiratorias inferiores, respiración anormal en el sueño, aumento de la fatiga durante el día o dolores de cabeza. Los estudios del sueño deben realizarse de forma precoz (especialmente en la distrofia muscular de colágeno VI CMD y SEPN1) porque el compromiso respiratorio puede ocurrir incluso en pacientes ambulatorios debido al aumento de la debilidad diafragmática. Los soportes respiratorios adicionales pueden incluir fisioterapia torácica, asistencia para la tos con succión, BiPAP y, en etapas más avanzadas, ventilación invasiva u opciones de ventilación por sorbos/bocanadas para soportes de ventilación continua. El control del peso debe optimizarse para asegurar que el paciente no pierde peso o que lo gane exceso. La deglución debe evaluarse para detectar disfagia. Algunos niños requerirán alimentación por sonda gástrica debido a una ingesta oral insuficiente para satisfacer las necesidades calóricas, mientras que otros pueden requerir alimentación por sonda gástrica casi completa debido a dificultades para tragar. La terapia del habla puede ser necesaria para la evaluación de la disfagia, pero también porque algunos de estos niños tendrán algunas dificultades con la articulación, debido a la debilidad oromotora que puede afectar la comunicación tempranamente en la vida. El estreñimiento ocurre con frecuencia y debe manejarse médica mente a través de una dieta o con blandidores de heces. Los fisioterapeutas y los fisiatras deben participar en el trabajo con los pacientes con dispositivos de asistencia y régimen es de estiramiento y refuerzo para tratar de retrasar la progresión o controlar las contracturas. Los niños pueden desarrollar escoliosis (o en la CMD relacionada con colágeno VI, deformidades de cifoscoliosis), y deben ser seguidos regularmente por especialistas en ortopedia para determinar cuándo se necesitan refuerzos o intervenciones quirúrgicas. Los niños con α -distroglucanopatías con afectación del SNC pueden requerir apoyos adicionales, que incluyen terapias del habla, planes educativos individualizados para el aprendizaje y las discapacidades intelectuales, el manejo de las convulsiones y el manejo de la espasticidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 628

Miopatías endocrinas y tóxicas

Harvey B. Sarnat

MIOPATÍAS TIROIDEAS

Véanse también los capítulos 579-584.

La **tirotoxicosis** produce debilidad y atrofia muscular proximal, así como cambios miopáticos en el electromiograma. En raras ocasiones, la miopatía puede limitarse a oftalmoplejía externa indolora y proptosis, al menos inicialmente. La tiroxina se une a las miofibrillas y, cuando se encuentra en exceso, afecta a la función contráctil. El hipertiroidismo puede inducir también miastenia grave y parálisis periódica hipopotasémica; esta última afecta principalmente a varones de Asia oriental que poseen una predisposición genética. Una mutación del gen *KCNJ18* puede ser responsable de la alteración del canal de potasio Kir2.6 en hasta un tercio de los casos. Los suplementos de potasio y el propranolol son útiles en el tratamiento de la parálisis periódica tirotóxica.

El **hipotiroidismo**, tanto congénito como adquirido, produce con frecuencia hipotonía y debilidad muscular de distribución proximal. Característicamente se acompaña de atrofia muscular, pero una forma de cretinismo, el síndrome de Kocher-Debré-Sémelaigne, se caracteriza por seudohipertrofia de los músculos debilitados. Los lactantes afectados pueden tener un aspecto hercúleo que recuerda a la miotonia congénita. El nivel sérico de creatina cinasa (CK) está elevado en la miopatía hipotiroides y se normaliza tras el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea.

La biopsia muscular en el hipotiroidismo revela cambios miopáticos agudos, como necrosis de las fibras musculares y en ocasiones núcleos centrales. En el hipertiroidismo, la biopsia muscular muestra solo cambios miopáticos moderados inespecíficos sin necrosis de las miofibrillas. Las manifestaciones clínicas y las alteraciones anatomopatológicas de la miopatía hipertiroides y de la miopatía hipotiroides se resuelven después del tratamiento adecuado del trastorno tiroideo. Algunos síntomas sistémicos del hipertiroidismo, incluyendo los miopáticos, debilidad y oftalmoparesia, mejoran con la administración de β -bloqueantes.

La mayoría de los pacientes con **hiperparatiroidismo** primario (v. cap. 591) desarrollan debilidad muscular, fatigabilidad, fasciculaciones y atrofia, que son reversibles tras la extirpación del adenoma paratiroideo. Los niveles de CK séricos y la biopsia muscular son normales, pero el electromiograma puede mostrar signos miopáticos inespecíficos. Una minoría de pacientes desarrolla miotonia que podría confundirse con una distrofia miotónica.

MIOPATÍA INDUCIDA POR ESTEROIDES

Tanto la enfermedad de Cushing primaria como el síndrome de Cushing iatrogénico debido a la administración de corticoides exógenos pueden causar debilidad muscular proximal progresiva, simétrica e indolora, aumento de los niveles séricos de CK y alteraciones miopáticas en el electromiograma y en la biopsia muscular (v. cap. 595). Puede haber una pérdida selectiva de los filamentos de miosina. Los esteroides 9α -fluorados, como la dexametasona, la betametasona y la triamcinolona, son los que tienen más probabilidad de producir una *miopatía esteroidea*. La dexametasona altera la cantidad de ceramidas en los miotúbulos del músculo en desarrollo. En pacientes con dermatomiositis u otras miopatías tratadas con corticoides puede ser difícil diferenciar una refractariedad de la enfermedad de una debilidad inducida por los esteroides, sobre todo si se han administrado durante mucho tiempo. La vitamina D es otro factor que altera el metabolismo muscular y en particular su sensibilidad a la insulina; la deficiencia de vitamina D puede acentuarse y contribuir a una miopatía esteroidea, especialmente en pacientes diabéticos tipo 2 y en la resistencia a la insulina.

Todos los pacientes que han recibido corticoides crónicamente desarrollan una atrofia reversible de las fibras musculares tipo II; este es un efecto de los esteroides, pero no se considera una miopatía esteroidea si no progresa a una miopatía necrosante. El grupo de mayor riesgo en la edad pediátrica son los niños que requieren tratamiento con esteroides a largo plazo por asma, artritis reumatoide, dermatomiositis, lupus y otras enfermedades autoinmunes o inflamatorias, o que están recibien-

Tabla 628.1 Miopatías tóxicas

CAUSAS INFLAMATORIAS	HIPERTERMIA MALIGNA
Cimetidina	Halotano
D-penicilamina	Etileno
Procainamida	Diethyl éter
L-triptófano	Metoxifluorano
L-dopa	Cloruro de etilo
	Tricloroetileno
CAUSAS DE MIOPATÍA NECROSANTE NO INFLAMATORIA O VACUOLAR	Galamina
Agentes hipocolesterolemiantes	Succinilcolina
Cloroquina	
Colchicina	
Emetina	
Ácido ϵ -aminocaproico	
Labetalol	
Ciclosporina y tacrolimus	
Isotretinoína	
Vincristina	
Estatinas	
Alcohol	
RABDOMIOLISIS Y MIOGLOBINURIA	
Agentes hipocolesterolemiantes	
Alcohol	
Heroína	
Anfetamina	
Tolueno	
Cocaína	
Ácido ϵ -aminocaproico	
Pentazocina	
Fenciclidina	

Modificada de Goldman L, Ausiello D: *Cecil textbook of medicine*, ed 22, Philadelphia, 2004, Saunders, p. 2399.

do tratamiento para la leucemia u otras enfermedades hematológicas. Además de los esteroides, puede producirse una miopatía tóxica aguda o crónica por los fármacos y drogas enumerados en la tabla 628.1. Una entidad no completamente comprendida, conocida como miopatía del enfermo crítico, consiste en una debilidad progresiva de los pacientes con patologías generalizadas que permanecen en la unidad de cuidados intensivos; se asocia patológicamente a una pérdida selectiva de los miofilamentos gruesos (miosina); se piensa que son factores importantes la inmovilidad y el tratamiento esteroideo excesivo. En ocasiones se usan diversos esteroides de forma crónica en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne; en realidad pueden exagerar la debilidad debido a una miopatía esteroidea superpuesta al proceso distrófico (v. cap. 627).

El **hiperaldosteronismo** se acompaña de debilidad muscular episódica y reversible similar a la de la parálisis periódica. Otra presentación clínica son los calambres musculares en reposo. La miopatía proximal puede ser irreversible en los casos crónicos. Durante el ataque agudo puede haber una elevación de la CK sérica y en ocasiones incluso mioglobinuria. La hipertensión arterial es una manifestación frecuente y, en niños, debería considerarse un adenoma secretor de aldosterona de hasta 6 mm de diámetro o múltiples micronódulos adrenocorticales de 0,5 mm en el diagnóstico diferencial de una hipertensión idiopática y debilidad muscular o calambres. El aldosteronismo primario hereditario se debe a una mutación en uno de los genes del canal de potasio *KCNJ5* y *GIRK4*.

El **exceso crónico de hormona del crecimiento** (a veces adquirida de forma ilícita por atletas adolescentes o como se observa en la acromegalia) produce atrofia de algunas miofibrillas e hipertrofia de otras, así como degeneración miofibrilar aislada. A pesar del aumento de la síntesis de proteínas inducida por la hormona del crecimiento, disminuye la excitabilidad sarcolémica por reducción de la actividad de la adenosina trifosfatasa miofibrilar, por lo que se produciría una disminución de fuerza, más que un incremento, a pesar del aumento de la masa muscular. Se ha utilizado terapéuticamente en la distrofia muscular tanto con un efecto positivo como con complicaciones. La *grelina* es una hormona intestinal que activa un receptor secretagogo de hormona del crecimiento y estimula la liberación de dicha hormona. Además de su efecto como una «hormona del hambre», implicada en la ingesta alimentaria y en el depósito de grasa,

también previene la atrofia muscular mediante la miodiferenciación y la fusión de mioblastos.

RABDOMIÓLISIS INDUCIDA POR ESTATINAS CON MIOGLOBINURIA

Las mialgias que pueden progresar a una necrosis aguda o subaguda de las miofibras se pueden inducir en el 10-15% de los pacientes que toman estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa). Estos medicamentos ampliamente recetados se usan principalmente en adultos para reducir los niveles de colesterol en plasma, pero a veces también se administran a adolescentes, particularmente en casos familiares de hipercolesterolemia. Las estatinas reducen los niveles de coenzima Q10 del paciente, que es necesaria para el transporte de electrones mitocondriales. El ejercicio no exacerba la miopatía por estatinas.

DISFUCIÓN MITOCONDRIAL EN MIOPATÍAS TÓXICAS

La función mitocondrial deteriorada, la actividad enzimática en los cinco complejos de la cadena respiratoria y las alteraciones en la ultraestructura mitocondrial son una base común para los cuadros clínicos de muchos compuestos orgánicos tóxicos y metales pesados que afectan a los nervios musculares y periféricos. La toxicidad de las estatinas se ha mencionado anteriormente. Otro ejemplo es la ingesta excesiva de zinc como suplemento dietético (v. cap. 632). Estas citopatías mitocondriales adquiridas inducidas pueden producir debilidad y parecerse a la progresión clínica de las miopatías mitocondriales genéticas más la neuropatía.

MIOPATÍA DEL ENFERMO CRÍTICO

Los pacientes que están en la unidad de cuidados intensivos durante períodos prolongados a veces desarrollan debilidad progresiva y mialgias que no se pueden atribuir simplemente a la atrofia por desuso. La patogenia sigue siendo incierta, pero algunos factores pueden incluir la inhibición de la síntesis de proteínas, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la interrupción de la homeostasis intramuscular de calcio. Los pacientes con enfermedad grave pueden incluso desarrollar rabdomiólisis, con CK sérica elevada y mioglobulinuria que conduce a daño renal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

responder normalmente al calcio. El trastorno se hereda con carácter autosómico dominante. En algunos pacientes, las crisis son precipitadas por una comida rica en hidratos de carbono, la insulina, la adrenalina, incluyendo su liberación inducida por el estrés emocional, el hiperaldosteronismo o el hipertiroidismo, la administración de anfotericina B o la ingesta de regaliz.

Los ataques de parálisis hipopotasémica comienzan frecuentemente en la infancia, sobre todo en la forma hipertotasémica; la enfermedad es casi siempre sintomática a los 10 años de edad y afecta a ambos sexos. La forma hipopotasémica, el síndrome de Andersen-Tawil y la paramiotonía congénita debutan en la infancia tardía o en la adolescencia. La parálisis periódica suele ser un fenómeno episódico; los pacientes son incapaces de moverse al despertar y gradualmente recuperan la fuerza muscular durante los minutos u horas siguientes. Los músculos que permanecen activos durante el sueño, como el diafragma, la musculatura ocular extrínseca (movimientos oculares rápidos) y el músculo cardíaco, no están afectados. Los pacientes se encuentran normales entre los ataques, pero, durante la vida adulta, las crisis se hacen más frecuentes y el trastorno causa una miopatía progresiva con debilidad muscular persistente incluso entre los ataques. La frecuencia habitual de los ataques en la infancia es de una vez a la semana. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con la parálisis periódica tirotoxica, la miotonía congénita y la paramiotonía congénita. La tríada que incluye parálisis periódica, ectopia cardíaca ventricular potencialmente fatal (por defecto en los canales Kir2.1 de repolarización terminal) y signos físicos característicos se conoce como **síndrome de Andersen-Tawil**.

Las alteraciones del potasio sérico solo aparecen durante los episodios agudos y se acompañan de cambios de la onda T en el ECG. La hipopotasemia puede deberse a alteraciones del gradiente de calcio. La CK puede estar ligeramente elevada en esos momentos. Los niveles de fosfato plasmático frecuentemente disminuyen durante los períodos sintomáticos. No suelen observarse alteraciones en la biopsia muscular entre los ataques, pero durante las crisis puede evidenciarse una miopatía vacuolar. Los cambios anatopatológicos en las parálisis periódicas son similares cuando la enfermedad se debe a un defecto en los canales del sodio o del potasio, lo que sugiere que pueden deberse a la parálisis recurrente más que a la canalopatía específica. Las vacuolas corresponden a retículo sarcoplasmico dilatado y a invaginaciones del espacio extracelular hacia el interior del citoplasma, y pueden estar llenas de glucógeno. La biopsia muscular no es esencial para el diagnóstico. No se produce hipoglucemía. Se ha demostrado la localización genética de la mayoría de las parálisis periódicas y se han caracterizado parcialmente algunos genes, pero muchos pacientes con un fenotipo clínico similar no presentan mutaciones en los genes identificados.

TRATAMIENTO

El mejor método terapéutico de la parálisis periódica hipopotasémica es la administración oral de potasio o zumos de frutas que contengan potasio. Se puede evitar, o al menos disminuir la frecuencia y gravedad de los episodios, reduciendo la ingesta de sodio y administrando a los niños en edad escolar una dosis de 5 mg/kg/día de acetazolamida, 2 o 3 veces al día como dosis inicial. La diclorfenamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, está aprobada para el tratamiento de síndromes de parálisis periódica hipopotasémica e hipertotasémica primaria en adultos. Este fármaco redujo la frecuencia, con pocos efectos secundarios (parestesias, confusión, disgeusia). La acetazolamida también se ha utilizado fuera de guía para estos trastornos.

OTRAS CANALOPATÍAS MUSCULARES

También se reconocen otros trastornos de los canales iónicos distintos a las bien documentadas canalopatías de potasio (v. tabla 629.1). Una rara **miotonía neonatal** grave es secundaria a una mutación en el gen SCN4A del canal de sodio dependiente de voltaje; no está relacionada con la distrofia miotónica neonatal, con la miotonía congénita ni con las miopatías miofibrilares infantiles. El mismo gen también es responsable del **laringoespasmo episódico** neonatal grave. La mexiletina es un tratamiento eficaz de la miotonía, aunque el pronóstico a largo plazo continúa siendo malo, con el fallecimiento a los 2 años de edad. Los bloqueantes de los canales de sodio, como carbamazepina, fenitoína y procainamida, son alternativas.

La neuromitonía, una actividad muscular continua de origen neurogeno, puede ser producida por genes que codifican los canales de potasio o por anticuerpos dirigidos contra ellos, aunque es rara en la infancia. La **enfermedad de Schwartz-Jampel**, producida por un rasgo autosómico recesivo, consta de una rigidez muscular grave, miotonía, blefaroespasmo y

Capítulo 629

Miopatías metabólicas y canalopatías

Harvey B. Sarnat

El diagnóstico diferencial de las miopatías metabólicas se refleja en la tabla 629.1.

629.1 Parálisis periódicas y otras canalopatías musculares

Harvey B. Sarnat

La debilidad o parálisis muscular episódica y reversible conocida como **parálisis periódica** se asocia a alteraciones transitorias de la concentración sérica de potasio (v. tabla 629.1). Todas las formas familiares de parálisis periódica están causadas por mutaciones en los genes que codifican los canales iónicos dependientes de voltaje del músculo: canales de sodio, calcio y potasio. Las mutaciones en el canal de calcio (no de potasio) dependiente de voltaje CACNA1S son la etiología de la parálisis periódica hipopotasémica. Las causas no hereditarias de parálisis periódica son producidas por un grupo diverso de enfermedades que afectan al balance de potasio (tabla 629.2).

Durante los ataques de **parálisis hipopotasémica**, las fibras musculares son eléctricamente inexcitables, aunque el sistema contráctil puede

Tabla 629.1 Miopatías metabólicas y mitocondriales

		OTRAS MIOTONIAS DEPENDIENTES DE CANALES DE SODIO	PARÁLISIS PERIÓDICA HIPERPOTASÉMICA	PARÁLISIS PERIÓDICA HIPOPOTASÉMICA	SÍNDROME DE ANDERSEN-TAWIL	PARÁLISIS PERIÓDICA POR TIROTOXICOSIS	NÚCLEOS CENTRALES/ HIPERTERMIA MALIGNA
Gen	CLCN1	SCN4A	SCN4A	CACNA1S, SCN4A	KCNJ2	KCNJ18	RYR1
Cromosoma	7q35	17q23	17q23	1q32, 17q23*	17q24	17 [†]	19q13
Características clínicas	Miotonia, debilidad episódica	Miotonia	Debilidad episódica	Debilidad episódica, contracciones ventriculares prematuras, taquirritmia ventricular	Debilidad episódica, contracciones ventriculares prematuras, taquirritmia ventricular	Debilidad episódica	Debilidad, hipertermia maligna y rara vez miotonia
Desencadenantes	Frio (algunos pacientes)	Frio	Potasio (algunos pacientes)	Potasio, descansar después del ejercicio	Carbohidratos, descansar después del ejercicio	Tirotoxicosis	Anestesia
Tratamiento agudo	n/d	n/d	n/d	Carbohidratos/ glucosa	Potasio oral, raramente	Potasio, agentes bloqueantes adrenérgicos	Fluidoterapia i.v., soporte
Tratamiento crónico	Mexiletina, fenoftalina, procainamida	Mexiletina, fenoftalina, procainamida	Mexitetina, fenoftalina, procainamida, acetazolamida	Potasio, acetazolamida, diclorfenamida, diurético ahorrador de potasio	Potasio (si las crisis están asociadas con hipopotasemia), acetazolamida, diclorfenamida, diurético ahorrador de potasio	Tratamiento de la tirotoxicosis	n/d
Prueba breve de esfuerzo	Prueba de ejercicio (SET): disminución posterior al ejercicio, retorno rápido a la linea de base	SET: disminución posterior al ejercicio, facilitada por repetición o frío	SET: a menudo no diagnóstico	Prueba de ejercicio prolongado (LET): disminución posterior al ejercicio	LET: disminución posterior al ejercicio	LET: disminución posterior al ejercicio	LET: disminución posterior al ejercicio (cuando es sintomático)
Hallazgos de laboratorio	n/d	n/d	n/d	Potasio alto en las crisis [‡]	Potasio bajo en las crisis	Potasio alto/bajo en las crisis	Creatina cinasa elevada durante la hipertermia maligna
Pruebas genéticas comerciales disponibles	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí

*Cromosoma 1 del gen del canal de calcio, cromosoma 17 del gen del canal de sodio.

[†]Ubicación exacta no determinada.[‡]Informes de casos de familias con mutaciones asociadas con parálisis periódica hiperpotasémica y potasio normal. De Statland JM, Barohn RJ: Muscle channelopathies: the nondystrophic myotonias and periodic paryses, *Continuum* 19(6):1598-1614, 2013; Table 4.

Tabla 629.2 Causas secundarias de parálisis periódica**HIPOPOTASÉMICA**

Tirotóxica
Hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn)
Acidosis tubular renal (p. ej., síndrome de Fanconi)
Hiperplasia del aparato yuxtaglomerular (síndrome de Bartter)
Pérdidas gastrointestinales de potasio
Adenoma veloso
Abuso de laxantes
Tumores pancreáticos no secretores de insulina con diarrea
Esprúe no tropical
Intoxicación por bario
Diuréticos eliminadores de potasio
Anfotericina B
Regaliz
Corticoides
Toxicidad por tolueno
Ácido p-aminosalicílico
Carbenoxolona

HIPERPOTASÉMICA

Enfermedad de Addison
Hiperaldosteronismo
Suplementos excesivos de potasio
Diuréticos ahorradores de potasio
Insuficiencia renal crónica

De Chinnery PF: Muscle Diseases. En Goldman L, Schafer Al, editors: *Goldman's Cecil medicine*, ed 24, Philadelphia, 2012, Elsevier, Table 429-8, p. 2415.

condrodisplasia. Se hace sintomática en el primer año de vida y es lentamente progresiva hasta la mitad de la adolescencia, tras la cual se estabiliza. Ya no se considera una variante de distrofia miotónica y está producida por una mutación en el gen *HSPG2* que codifica perlecano, el principal proteoglucano de heparán sulfato de las membranas basales. Los bloqueantes de los canales de sodio pueden ser útiles.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

629.2 Hipertermia maligna

Harvey B. Sarnat

Véanse también los capítulos 74 y 626.4.

Este síndrome generalmente se hereda con carácter autosómico dominante. Aparece en todos los pacientes con enfermedad de los núcleos centrales (*central core*), pero no se limita a esta miopatía concreta. El gen defectuoso se encuentra en el locus 19q13.1 tanto en la enfermedad de los núcleos centrales como en la hipertermia maligna no asociada a esta miopatía específica. Al menos 15 mutaciones diferentes de este gen se han relacionado con hipertermia maligna. El gen codifica el receptor de rianodina, un canal tetramérico de liberación del calcio del retículo sarcoplasmico acoplado al canal de calcio dependiente de voltaje del túnel transverso (v. tabla 629.1). Puede observarse raramente en algunos pacientes con enfermedad de Duchenne y otras distrofias musculares, en diversos tipos de miopatías, en algunos niños con escoliosis y como síndrome aislado no asociado a otra enfermedad muscular. Los niños afectados en ocasiones tienen una facies peculiar. Puede producirse a cualquier edad, incluso en recién nacidos prematuros cuyas madres han sido sometidas a anestesia general para la cesárea. Este trastorno afecta de 1:10.000 a 1:250.000 procedimientos anestésicos, pero la prevalencia de alteraciones genéticas puede ser tan alta como 1:400.

Los episodios agudos se desencadenan por la exposición a anestésicos generales y en ocasiones a anestésicos locales. Los pacientes desarrollan súbitamente fiebre muy alta, rigidez muscular y acidosis metabólica y respiratoria; el nivel sérico de CK puede elevarse hasta 35.000 UI/l. La mioglobinuria puede dar lugar a necrosis tubular e insuficiencia renal aguda.

La biopsia muscular obtenida durante un episodio de hipertermia maligna o poco tiempo después no está indicada, pero muestra una necrosis muy diseminada de las fibras musculares, conocida como rabdomiolisis. Entre

los ataques, la biopsia muscular es normal a menos que exista una miopatía crónica subyacente.

Es importante reconocer a los pacientes con riesgo de presentar una hipertermia maligna, ya que los ataques pueden prevenirse administrando dantroleno sódico antes de la anestesia. Los pacientes de riesgo, como los hermanos de aquellos que han tenido un episodio, pueden ser identificados mediante la prueba de la contractura con cafeína: una porción de músculo en fresco de la biopsia, bañada en suero salino, se conecta a un calibrador de esfuerzo y se expone a la cafeína y otros fármacos; un espasmo anormal es diagnóstico. Mediante técnicas inmunohistoquímicas en secciones congeladas de la biopsia muscular puede demostrarse el receptor responsable de este síndrome. En el 50% de los pacientes se demuestra el defecto genético del receptor de la rianodina; se dispone de métodos de diagnóstico molecular para este grupo de pacientes. El receptor también se puede visualizar en la biopsia muscular mediante técnicas inmunorreactivas. Otro gen candidato se encuentra en el locus 1q31.

Además de la hipertermia maligna condicionada genéticamente, algunos fármacos pueden inducir rabdomiolisis aguda con mioglobinuria y una potencial insuficiencia renal, pero esto suele suceder en pacientes con predisposición debida a otros trastornos metabólicos (miopatías mitocondriales). El ácido valproico puede inducir este proceso en niños con citopatías mitocondriales o con deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa.

Las guías para el cribado de ADN incluyen criterios de derivación de pacientes e interpretación clínica de los resultados de laboratorio. El dantroleno sódico es un tratamiento específico o preventivo si se administra a pacientes de riesgo antes de un anestésico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

629.3 Glucogenosis

Harvey B. Sarnat

Véanse también el capítulo 105.1 y la tabla 629.3.

La **glucogenosis I** (enfermedad de Von Gierke) no es una verdadera miopatía, porque la enzima hepática deficitaria, la glucosa-6-fosfatasa, no suele estar presente en el músculo. No obstante, los niños con esta enfermedad presentan hipotonía y debilidad muscular leve por razones desconocidas.

La **glucogenosis II** (enfermedad de Pompe) es una deficiencia heredada de forma autosómica recesiva de α -glucosidasa (anteriormente conocida como maltasa ácida) que lisa las uniones glucosídicas α -1,4 y α -1,6. De las 12 glucogenosis conocidas, el tipo II es el único con una enzima deficitaria lisosomal. El gen defectivo se encuentra en el locus 17q23, y se han identificado más de 200 mutaciones distintas. Se describen dos formas clínicas. La forma del **lactante** es una miopatía generalizada grave con miocardiopatía. Los pacientes tienen cardiomegalia y hepatomegalia y presentan hipotonía y debilidad muscular generalizada. La CK sérica está muy elevada. La biopsia muscular revela una miopatía vacuolar con actividad enzimática lisosomal anormal de la fosfatasa ácida y alcalina. Con frecuencia se observa una citopatía mitocondrial secundaria, además de estructuras paracrystalinas en las mitocondrias del músculo con el microscopio electrónico y disminución de la concentración de las enzimas de la cadena respiratoria en el tejido muscular. Es habitual que el paciente fallezca durante la lactancia o infancia temprana; no obstante, la terapia de sustitución enzimática ha mejorado el pronóstico.

La forma **infantil tardía o del adulto** es una miopatía mucho más leve, sin cardiomegalia ni hepatomegalia. Puede no manifestarse clínicamente hasta el final de la infancia o el inicio de la vida adulta, o puede debutar con debilidad muscular e hipotonía incluso desde el periodo de lactante. Más de la mitad de los pacientes diagnosticados de deficiencia de maltasa ácida en la edad adulta refieren dificultades de fuerza muscular desde la infancia. También se pueden observar alteraciones ultraestructurales demostrativas de una citopatía mitocondrial secundaria, como en la enfermedad de Pompe del lactante. La RM del músculo puede mostrar cambios distintivos que difieren de los de otras miopatías.

La CK sérica está muy elevada y los hallazgos en la biopsia muscular son diagnósticos incluso en fases presintomáticas. El diagnóstico de glucogenosis II se confirma mediante el análisis cuantitativo de la actividad de maltasa ácida en la biopsia muscular o hepática. Recientemente se ha publicado una revisión basada en la evidencia y guías canadienses para el diagnóstico y manejo.

Tabla 629.3 Enfermedades metabólicas que afectan al músculo

NOMBRE(S)	DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II (enfermedad de Pompe)	α -1,4-glucosidasa (enzima GAA)	<ul style="list-style-type: none"> Pompe de inicio infantil: mala alimentación, retraso motor e hipotonía con debilidad, dificultades respiratorias, problemas cardíacos (intervalo P-R corto con complejo QRS ancho, cardiomegalia, obstrucción del flujo de salida del VI, miocardiopatía) Pompe de inicio tardío: patrón de debilidad de extremidades y cinturas, insuficiencia respiratoria sin cardiopatía clínica Terapia de reemplazo de enzimas GAA disponible 	<ul style="list-style-type: none"> Medir la actividad de la enzima α-glucosidasa (GAA) en el cribado neonatal en sangre seca Confirmar mediante secuenciación del gen GAA mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo CK elevada basal ($\sim x10$ normal) en forma de inicio infantil; la CK basal puede ser normal en la forma adulta La biopsia muscular puede mostrar vacuolas (lisosomas) y acumulación de glucógeno con PAS que tiñe positivamente; 20-30% de los pacientes con forma adulta pueden no mostrar cambios específicos en la biopsia
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo IIIa (dérbit de Brancher, enfermedad de Cori, enfermedad de Forbes)	Amilo-1,6-glucosidasa	Hipoglucemias cetósicas, hepatomegalia, hiperlipidemia, enzimas hepáticas elevadas, miocardiopatía en la infancia, patrón de debilidad de extremidades y cintura a los 20-30 años	<ul style="list-style-type: none"> CK basal elevada ($x2-20$ normal) Los triglicéridos, el colesterol y las enzimas hepáticas están elevados Secuenciación del gen AGL muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo IV (deficiencia de Brancher, enfermedad de Andersen)	Enzima de ramificación de glucógeno	<ul style="list-style-type: none"> Subtipo neuromuscular perinatal fatal: acinesia fetal, polihidramnios, hidropesía fetal Subtipo neuromuscular congénito: recién nacido hipotónico, dificultad respiratoria, miocardiopatía dilatada, muerte en la infancia Subtipo neuromuscular infantil: miopatía crónica progresiva, miocardiopatía dilatada 	<ul style="list-style-type: none"> Demostrar deficiencia de GBE en el hígado, músculo o fibroblastos de la piel Secuenciación del gen GBE1 que muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo V (enfermedad de McArdle)	Miosoforilasa	<ul style="list-style-type: none"> Calambres musculares inducidos por el ejercicio y dolor, especialmente al comienzo del ejercicio, que mejoran con el descanso o una intensidad más baja (fenómeno del 2.º aliento) Mioglobinuria recurrente +/- rabdomiolisis 	<ul style="list-style-type: none"> CK basal elevada ($x > 5$ normal) Secuenciación del gen PYGM que muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo La biopsia muscular (tinción) muestra ausencia virtual de actividad enzimática cuantitativa o cualitativa Acumulación de glucógeno subsarcolemal en la biopsia muscular en LM (ya sea PAS positivo o vacuolas en H&E) y EM
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo VII (enfermedad de Tarui)	Fosfofructocinasa	<ul style="list-style-type: none"> Forma clásica: dolor muscular, calambres, intolerancia al ejercicio, mioglobinuria, náuseas/vómitos después del ejercicio intenso, comenzando en la infancia; anemia hemolítica Forma de inicio tardío: calambres, mialgia, debilidad proximal leve en la edad adulta Forma infantil: hipotonía, artralgias, discapacidad intelectual, fatal en la infancia 	<ul style="list-style-type: none"> CK basal elevada Secuenciación del gen PFK que muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo
Enfermedad por almacenamiento de glucógeno VIII (deficiencia de fosforilasa cinasa [PhK])	Fosforilasa cinasa b	<ul style="list-style-type: none"> Intolerancia al ejercicio, calambres, mioglobinuria, debilidad muscular progresiva en la infancia hasta la edad adulta Hepatomegalia, retraso del crecimiento, cetosis en ayunas e hipoglucemias 	<ul style="list-style-type: none"> CK basal elevada La actividad de la enzima PhK se reduce en el músculo Secuenciación del gen PHKA1 y/o secuenciación del gen PHKB que muestran mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo
	Fosforilasa cinasa a1	Igual que el anterior pero ligado al cromosoma X y muy raro	
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno IX (deficiencia de fosfoglicerato cinasa)	Fosfoglicerato cinasa	Forma miopática: debilidad muscular, dolor, calambres, especialmente con ejercicio con mioglobinuria +/- rabdomiolisis	<ul style="list-style-type: none"> CK basal ligeramente elevada Secuenciación del gen PGK1 que muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno X (deficiencia de fosfoglicerato mutasa)	Fosfoglicerato mutasa	Intolerancia al ejercicio extenuante, calambres, mioglobinuria	<ul style="list-style-type: none"> CK basal ligeramente elevada Secuenciación del gen PGAM2 que muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno XI (deficiencia de lactato deshidrogenasa)	Lactato deshidrogenasa	Intolerancia al ejercicio, calambres, mioglobinuria recurrente	<ul style="list-style-type: none"> CK normal entre ataques Secuenciación del gen LDHA que muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo

Tabla 629.3 Enfermedades metabólicas que afectan al músculo (cont.)

NOMBRE(S)	DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Deficiencia sistémica primaria de carnitina	Familia de transportadores de solutos 22 (transportador de carnitina dependiente de sodio)	<ul style="list-style-type: none"> Forma miopática infantil: hipotonía, miocardiopatía dilatada que podría provocar la muerte, debilidad muscular proximal en la primera infancia (2-4 años) Forma adulta: fatigabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> CK basal elevada Reducción de los niveles plasmáticos de carnitina Mayor depósito de lípidos en la biopsia muscular Secuenciación del gen <i>SLC22A5</i> que demuestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo
Déficit de carnitina palmitoiltransferasa II	Carnitina palmitoiltransferasa II (CPT II)	<ul style="list-style-type: none"> Forma miopática: mialgias recurrentes y mioglobinuria después de ejercicio prolongado, frío o ayuno; debilidad durante las crisis; inicio desde la infancia hasta la edad adulta Forma infantil grave: insuficiencia hepática, miocardiopatía, convulsiones, hipoglucemia hipocetósica, miopatía antes de 1 año de edad (raro) 	<ul style="list-style-type: none"> CK normal entre ataques Secuenciación del gen <i>CPT II</i> que muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo La biopsia muscular puede ser normal

CK, creatina cinasa; EM, microscopia electrónica; H&E, hematoxilina y eosina; LM, microscopia óptica; VI, ventrículo izquierdo; PAS, ácido periódico-Schiff. De Konersman C: Hypotonia, weakness, and stroke. En Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al (eds): *Nelson symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 29.12.

Existe una forma leve, poco frecuente, de glucogenosis tipo II, en la que se ha encontrado una actividad de maltasa ácida muscular en el límite bajo de la normalidad, con descensos intermitentes a valores inferiores a los normales, pero los hallazgos en la biopsia muscular son similares aunque de menor intensidad. Otra forma es la **enfermedad de Danon**, transmitida con carácter recesivo ligado al cromosoma X y localizada en el locus Xq24, en la que la deficiencia primaria es de la proteína de la membrana lisosómica-2 (LAMP2) y que da lugar a miocardiopatía hipertrófica, miopatía proximal y discapacidad intelectual.

La **glucogenosis III** (enfermedad de Cori-Forbes), debida a la deficiencia de la enzima desramificante (amilo-1,6-glucosidasa), es la forma más frecuentemente diagnosticada de las glucogenosis y en general la menos grave. La hipotonía, la debilidad muscular, la hepatomegalia y la hipoglucemias en ayunas son frecuentes en el periodo de lactante, pero estos hallazgos a menudo se resuelven espontáneamente y los pacientes permanecen asintomáticos durante la infancia y la vida adulta. Otros desarrollan atrofia muscular distal lentamente progresiva, cirrosis hepática, hipoglucemias recurrentes e insuficiencia cardiaca. En la población inuit, la enfermedad puede tener un curso crónico más grave. En la biopsia muscular se observan cambios miopáticos leves, como la vacuolización de las fibras musculares.

La **glucogenosis IV** (enfermedad de Andersen) se produce por la deficiencia de enzima ramificante, que da lugar a la formación de una molécula anormal de glucógeno, la amilopectina, en el hígado, las células reticulodenteliales y el músculo esquelético y cardíaco. Los signos habituales de afectación muscular son hipotonía, debilidad generalizada, atrofia y contracturas. La mayoría de los pacientes fallecen antes de los 4 años de edad debido a insuficiencia hepática o cardíaca. Se han descrito algunos casos sin manifestaciones neuromusculares.

La **glucogenosis V** (enfermedad de McArdle) se debe a un déficit de fosforilasa muscular que se hereda con carácter autosómico recesivo que se encuentra en el locus 11q13, codificado por el gen *PMG*. La manifestación clínica característica es la intolerancia al ejercicio. El esfuerzo físico produce calambres, debilidad muscular y mioglobinuria, pero, entre crisis, la fuerza muscular es normal. La CK sérica está elevada solo durante el ejercicio. Un hallazgo clínico característico es que no se eleva el lactato sérico durante el ejercicio isquémico debido a la incapacidad para convertir el piruvato en lactato en condiciones anaerobias *in vivo*. Se puede observar la deficiencia de miofosforilasa en la biopsia muscular mediante técnicas histoquímicas o bioquímicas. Algunos pacientes tienen un defecto en la fosforilasa-β-cinasa muscular dependiente de adenosina monofosfato, una enzima activadora de la fosforilasa. La deficiencia de fosforilasa muscular fue la primera enfermedad neuromuscular diagnosticada mediante RM espectroscópica, en la que se objetiva que el pH intramuscular no disminuye con el ejercicio y no se produce depleción de adenosina trifosfato, pero la concentración de fosfocreatina disminuye excesivamente. Esta técnica no invasiva puede ser de utilidad en algunos pacientes si el radiólogo tiene experiencia en esta enfermedad.

Existe una **forma neonatal**, poco frecuente, de **deficiencia de miofosforilasa** que se manifiesta por dificultades para la alimentación durante la

lactancia y puede producir la muerte del paciente en los primeros meses de vida, o bien puede seguir una evolución lentamente progresiva con debilidad muscular similar a una distrofia muscular. El pronóstico a largo plazo es bueno. Los pacientes deben aprender a moderar sus actividades físicas, pero no desarrollan incapacidades miopáticas crónicas graves ni afectación cardíaca.

La **glucogenosis VII** (enfermedad de Tarui) se debe a la deficiencia de fosfofructocinasa muscular. Aunque este trastorno es más raro que la glucogenosis V, los síntomas de intolerancia al ejercicio, la evolución clínica y la incapacidad para convertir el piruvato en lactato son idénticos. La distinción se realiza por el estudio bioquímico en la biopsia muscular. Se transmite con carácter autosómico recesivo en el locus 1cenq32, y son particularmente prevalentes algunas mutaciones en la población judía asquenazi.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

629.4 Miopatías mitocondriales

Harvey B. Sarnat

Véanse también los capítulos 105.4 y 616.2 y la tabla 629.4.

Varias enfermedades que afectan al músculo, al cerebro y a otros órganos se asocian a anomalías estructurales y funcionales de las mitocondrias y producen defectos del metabolismo celular aerobio, de la cadena de transporte de electrones y del ciclo de Krebs (v. tablas 629.4 y 629.5). Dado que las mitocondrias se encuentran en todas las células, excepto en los eritrocitos maduros, se usa preferentemente el término **citopatía mitocondrial** para hacer énfasis en la naturaleza multisistémica de estas enfermedades. Las alteraciones estructurales se observan mejor mediante microscopia electrónica de la muestra de la biopsia muscular, que revela una proliferación de crestas de forma anómala, con inclusiones apiladas o en espiral y estructuras paracristalinas que ocupan el espacio entre crestas y están formadas por CK. Las biopsias musculares de neonatos, lactantes y niños pequeños muestran una afectación más grave de las células endoteliales de los capilares intramusculares que de las miofibrillas, al contrario de lo que sucede en adultos, aunque las estructuras paracristalinas endoteliales son globulares más que en forma de ladrillo como ocurre en las miofibrillas. El retículo endoplásmico está adherido de forma anómala a la mitocondria. Se observan alteraciones mitocondriales endoteliales similares en el cerebro en la enfermedad de Leigh y en otras encefalopatías mitocondriales infantiles. El estudio histoquímico de la biopsia muscular revela una acumulación anómala de la actividad enzimática oxidativa y fibras aisladas con pérdida de actividad de citocromo-c oxidasa y con aumento de los lípidos neutros dentro de las miofibrillas. Se observan fibras musculares rojas rasgadas en algunas miopatías mitocondriales, particularmente en aquellas en las que existe una deficiencia combinada de los complejos I y IV de la cadena respiratoria. El acúmulo de este material membranoso bajo la membrana de la

Tabla 629.4

Selección de trastornos mitocondriales con hipotonía clasificados por fenotipos clínicos

FENOTIPO CLÍNICO	MUTACIONES ASOCIADAS	TIPO DE HERENCIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS FRECUENTES
Síndrome de MELAS (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo ictus)	Mutaciones puntuales de ARNt: • m.3243A>G en tRNA Leu (~80% de los casos) • m.3217T>C en tRNA Leu (~7,5% de los casos) • m.13513G>A codificación de NADH-ubiquinona (<15% de los casos) • m.3252A>G en tRNA Leu (<5% de los casos) • Otras múltiples mutaciones puntuales de ADNmt	Materna	<ul style="list-style-type: none"> Principales: episodios similares a ictus, encefalopatía intermitente, anomalías T2/FLAIR en la RM cerebral que no respetan el territorio vascular, acidosis láctica Otros: pérdida de audición, diabetes, talla baja, problemas gastrointestinales
Síndrome MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas)	Mutaciones puntuales de ARNt: • m.8344A>G en tRNA Lys (>80% de los casos) • m.8356T>C en tRNA Lys • m.8363G>A en tRNA Lys • m.8361G>A en tRNA Lys • Otras múltiples mutaciones puntuales de ADNmt	Materna	<ul style="list-style-type: none"> Principales: mioclonia, debilidad proximal, epilepsia generalizada, ataxia Otros: lipomatosis múltiple, pérdida auditiva, deterioro cognitivo, neuropatía
KSS (Síndrome Kearns-Sayre)	Deleción de ADNmt grande y única (1,1-10 kb) • m.8470_13446del4977 (eliminación de 4977 pares de bases; más común) • Otras múltiples delecciones de ADNmt	Esporádica	<ul style="list-style-type: none"> Principales: enfermedad multisistémica con oftalmoplejía externa progresiva, retinopatía pigmentaria, miocardiopatía antes de los 20 años Otros: talla baja, debilidad muscular proximal, pérdida auditiva, demencia, ataxia, endocrinopatías múltiples (diabetes, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, hipogonadismo)
CPEO (oftalmoplejía externa progresiva crónica)	Deleción de ADNmt grande y única (1,1-10 kb) • m.3243A>G en tRNA Leu (más común; igual que MELAS) • Otras múltiples mutaciones puntuales de ADNmt • Múltiples delecciones de ADNmt causadas por mutaciones en los siguientes genes nucleares: SLC25A4 que codifica ANT1, C10orf2 que codifica la helicasa mitocondrial, POLG1 que codifica ADNm polimerasa, POLG2, OPA1	Esporádica Materna Autosómica dominante	<ul style="list-style-type: none"> Principal: trastorno del músculo esquelético con ptosis, oftalmoparesia, debilidad muscular proximal +/-
Síndrome de Leigh (encefalomiopatía necrotizante subaguda)	Mutaciones de ADNmt: • m.8993T>G o m.8993T>C en MT-ATP6 (~10% de los casos) • Otras múltiples mutaciones puntuales de ADNmt • m.8470_13446del4977 (deleción de 4977 pares de bases; también visto en KSS) Mutaciones genéticas nucleares que resultan en deficiencias del complejo de la cadena respiratoria: • Complejo I: NDUV1, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS7, NDUFS8, NDUFA1, NDUFA2, NDUFA10, NDUFA9, NDUFA12, NDUFAF2, NDUFAF5, NDRFA1 • Complejo II: SDHA, SDHAF1 • Complejo III: BC51L, UQCRC, TTC19 • Complejo IV: SURF1, COX10, COX15, SCO2, NDUFA4, PET100, LRPPRC	Materna Espirádica Autosómica recesiva	<ul style="list-style-type: none"> Hipotonía, espasticidad, trastornos del movimiento (corea), ataxia cerebelosa, neuropatía, lesiones de los ganglios basales bilaterales, convulsiones, acidosis láctica, retraso/regresión psicomotora, especialmente con enfermedad entre los 3 y 12 meses de edad Miocardiopatía hipertrófica
NARP (debilidad muscular neurogénica, ataxia, retinitis pigmentosa)	m.8993T>G o m.8993T>C en MT-ATP6 (50% de los casos)	Materna	<ul style="list-style-type: none"> Debilidad muscular neurogénica proximal, neuropatía sensorial, convulsiones, ataxia, retinopatía pigmentaria, dificultades de aprendizaje, demencia con inicio generalmente en la infancia
Síndrome de depleción del ADN mitocondrial	Mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuestas en TK2 (timidina cinasa 2), una desoxirribonucleasa mitocondrial, que produce depleción mitocondrial	Autosómica recesiva	<ul style="list-style-type: none"> Hipotonía, debilidad muscular proximal, debilidad axial, insuficiencia respiratoria, marcada variabilidad clínica con muerte desde la infancia hasta la edad adulta temprana debido a insuficiencia respiratoria

ADNmt, ADN mitocondrial; ARNt, transferencia de ARN; FLAIR, recuperación de inversión atenuada por fluido; GI gastrointestinal; NADH, nicotinamida adenina dinucleótido, forma reducida; RI, resonancia magnética.

Datos de DiMauro S, Hirano M: MERRF, GeneReviews [Internet], June 3, 2003, Seattle: University of Washington; DiMauro S, Hirano M: MELAS, GeneReviews [Internet] February 27, 2001, Seattle: University of Washington; Thorburn DR, Rahman S: Mitochondrial DNA-associated Leigh syndrome and NARP, GeneReviews [Internet], October 30, 2003, Seattle: University of Washington; Liang C, Ahmad K, Sue CM: The broadening spectrum of mitochondrial disease: shifts in the diagnostic paradigm, *Biochim Biophys Acta* 1840:1360-1367, 2014; Konersman C: Hypotonia, weakness, and stroke. En Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al (eds): *Nelson symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 29.11.

Tabla 629.5 Espectro clínico de las enfermedades mitocondriales

SISTEMA NERVIOSO

- Hipotonía
- Fallo de medro
- Regresión motora
- Accidente cerebrovascular (no vascular)
- Demencia
- Encefalopatía episódica (lactato elevado en el líquido cefalorraquídeo)
- Discapacidad intelectual
- Neuropatía (ganglionopatía axonal, desmielinizante o sensorial)
- Oftalmoparesia (lentamente progresiva)
- Ptosis (lentamente progresiva; poca variación diurna; asimétrica al inicio)
- Atrofia óptica
- Retinosis pigmentaria (perimacular; la visión por lo general no se ve afectada)
- Ataxia
- Apnea central
- Epilepsia (mioclono focal o multifocal, estatus epiléptico, desencadenado por valproato sódico)
- Migrñas
- Pérdida auditiva neurosensorial (asimétrica, inicio joven, posible recuperación parcial)

CORAZÓN

- Miocardiopatía
- Bloqueo de la conducción o arritmia

MÚSCULO ESQUELÉTICO

- Miopatía (debilidad simétrica proximal; mialgia)
- Intolerancia al ejercicio
- Rabdomiolisis episódica

OTROS

- Acidosis láctica
- Obstrucción intestinal recurrente (seudoobstrucción)
- Talla baja
- Diabetes (inicio en la juventud, no obesos)

Datos de Amato A, Russell J: *Neuromuscular disorders*, 1st ed, New York, 2008, McGraw-Hill; Liang C, Ahmad K, Sue CM: The broadening spectrum of mitochondrial disease: shifts in the diagnostic paradigm, *Biochim Biophys Acta* 1840:1360-1367, 2014.

fibra muscular se observa mejor con tinciones especiales, como, por ejemplo, el tricrómico de Gomori modificado.

Estas características histoquímicas y los cambios ultraestructurales se observan con mayor frecuencia en las mutaciones puntuales del ARN mitocondrial de transferencia. Las grandes delecciones del ADN mitocondrial (ADNm) de 5 o 7,4 kb (el único cromosoma mitocondrial tiene 16,5 kb) se asocian a defectos de los complejos enzimáticos oxidativos de la cadena respiratoria solo con que se vean afectadas un 2% de las mitocondrias, pero puede que en la biopsia muscular solo se observen mínimos cambios o que incluso con la microscopía electrónica no se detecten alteraciones inmunohistoquímicas ni morfológicas; por ello, son necesarios estudios bioquímicos cuantitativos del tejido muscular para confirmar el diagnóstico. Como la mayoría de las subunidades de los complejos de la cadena respiratoria son codificadas más por ADN nuclear (ADNn) que por ADNm, se puede observar con mayor frecuencia una herencia autosómica mendeliana en lugar de una herencia materna, como sucede con las mutaciones puntuales puras de ADNm. El complejo II (succinato deshidrogenasa) es el único complejo enzimático en el que todas las subunidades están codificadas por ADNm. El lactato sérico está elevado en algunas enfermedades, siendo más característica la elevación del lactato en líquido cefalorraquídeo (LCR), incluso si la concentración sérica es normal.

Se conocen varias enfermedades mitocondriales que pueden afectar fundamentalmente al músculo estriado o al músculo y al cerebro. Se pueden dividir en procesos que cursan con y sin fibras rojas rasgadas. Los que cursan con fibras rojas rasgadas son el síndrome de Kearns-Sayre, el síndrome MELAS (acrónimo inglés de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo ictus), el síndrome MERRF (acrónimo inglés de epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) y síndromes con oftalmoparesia progresiva externa, que se asocian a defectos combinados de los complejos I y IV de la cadena respiratoria. Los procesos que cursan sin fibras rojas ras-

gadas son la encefalopatía de Leigh y la atrofia óptica hereditaria de Leber, que se asocian a defectos aislados del complejo I o IV, aunque en niños es más común la deficiencia combinada de los complejos III y V. El **síndrome de Kearns-Sayre** se caracteriza por la tríada de oftalmoparesia externa progresiva, degeneración pigmentaria de la retina e inicio antes de los 20 años de edad. Con frecuencia se asocia bloqueo cardiaco, alteraciones cerebelosas y aumento de la concentración de proteínas en el LCR. Los potenciales evocados visuales son anormales. Los pacientes generalmente no presentan debilidad muscular en el tronco ni en las extremidades, ni disfagia. La mayoría de los casos son esporádicos.

La **oftalmoparesia externa progresiva crónica** puede aparecer aislada o asociarse a debilidad muscular en los miembros, disfagia y disartria. Algunos pacientes presentan afectación adicional del sistema nervioso central (SNC), cuadro que se denomina *oftalmoparesia plus*. En algunas familias se encuentra una herencia autosómica dominante, pero la mayor parte de los casos son esporádicos.

Los **síndromes MERRF y MELAS** son otros trastornos mitocondriales que afectan a los niños. El segundo se caracteriza por detención del crecimiento, vómitos episódicos, crisis comiciales y episodios cerebrales recurrentes que causan hemiparesia, hemianopsia o incluso ceguera cortical y demencia. La enfermedad se comporta como un trastorno degenerativo y los niños fallecen en unos pocos años.

Otros procesos «degenerativos» del SNC que también presentan miopatía con anomalías mitocondriales son la **encefalopatía necrosante subaguda de Leigh** (v. cap. 105.4) y la **enfermedad cerebrohepatorenal (de Zellweger)**, **principalmente una enfermedad peroxisomal con alteraciones mitocondriales secundarias** (v. cap. 104.2). Otra miopatía mitocondrial reconocida es el **déficit de citocromo-c oxidasa**. La **distrofia muscular oculofaríngea** también es fundamentalmente una miopatía mitocondrial.

El **síndrome de depleción mitocondrial neonatal** se caracteriza por un descenso grave de la actividad enzimática oxidativa en la mayoría o en la totalidad de los cinco complejos; además de debilidad muscular generalizada, los neonatos y lactantes pueden mostrar síntomas de afectación multisistémica. El síndrome se presenta de varias formas: miopática, encefalomiotípica, hepatoencefalopática e intestinal encefalopática. Puede aparecer miocardiopatía y en algunas ocasiones lesiones cutáneas bullosas o edema generalizado. El **síndrome de Alpers** es genéticamente homogéneo y es producido por depleción del ADNm y mutaciones en el gen *POLG1*. Se han identificado otros genes diversos, principalmente en las formas de inicio más tardío, de ahí que la depleción mitocondrial sea un síndrome y no una sola enfermedad. El **síndrome de Barth** es un trastorno mitocondrial recesivo ligado al X que se caracteriza por miocardiopatía, miopatía del músculo estriado, retraso en el crecimiento, neutropenia y concentraciones séricas y urinarias elevadas de ácido 3-metil-glutacónico.

Se sospecha que algunas enfermedades raras de las que solo se han comunicado unos pocos casos pueden ser trastornos mitocondriales. También se reconoce actualmente que defectos mitocondriales secundarios ocurren en la evolución de enfermedades no mitocondriales, como miopatías inflamatorias autoinmunes, la enfermedad de Pompe y algunas malformaciones cerebrales, y también pueden ser inducidos por drogas y agentes tóxicos, por lo que la interpretación de las alteraciones mitocondriales como defecto primario debería realizarse con cautela.

El ADNm es diferente del ADN del núcleo celular y se hereda exclusivamente de la madre; las mitocondrias están presentes en el citoplasma del óvulo, pero no en la cabeza del espermatozoide, la única parte que penetra en el óvulo durante la fertilización. La frecuencia de mutaciones del ADNm es 10 veces superior a la del ADNn. Cada complejo enzimático de la cadena respiratoria tiene subunidades codificadas o por el ADNm o por el ADNn. Así, el complejo II (succinato deshidrogenasa, una enzima del ciclo de Krebs) tiene cuatro subunidades, todas ellas codificadas en el ADNn; el complejo III (ubiquinol o citocromo-*b* oxidasa) tiene nueve subunidades: solo una de ellas está codificada por el ADNm y las ocho restantes dependen del ADNn; el complejo IV (citocromo-*c* oxidasa) tiene trece subunidades, de las cuales solo tres están codificadas por el ADNm. Por esta razón, las enfermedades mitocondriales pueden transmitirse con carácter autosómico recesivo y no solo por transmisión materna, incluso aunque todas las mitocondrias se hereden de la madre.

En el síndrome de Kearns-Sayre se ha identificado una única delección grande del ADNm, pero se conocen otras variantes genéticas; en los síndromes MERRF y MELAS de miopatía mitocondrial existen mutaciones puntuales del ARN de transferencia.

INVESTIGACIONES

El estudio de las citopatías mitocondriales comienza con la determinación de lactato en suero. El ácido láctico no está aumentado en todas las citopatías mitocondriales, por lo que un resultado normal no es necesariamente

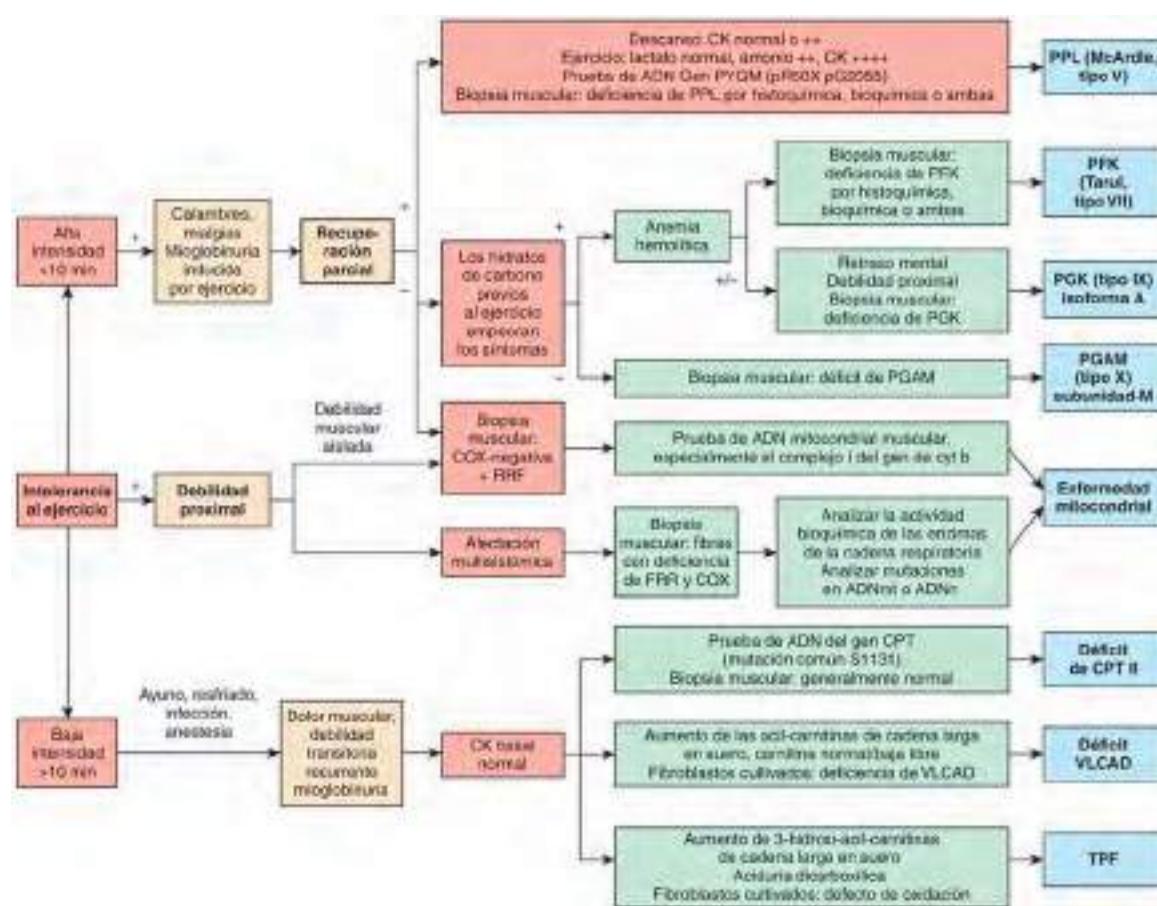


Fig. 629.1 Algoritmo de diagnóstico clínico para pacientes con intolerancia al ejercicio en los que se sospecha una miopatía metabólica. ADNm, ADN mitocondrial; ADNn, ADN nuclear; CK, creatina cinasa; COX, citocromo-c oxidasa; CPT, carnitina palmitoiltransferasa; cyt b, citocromo b; PFK, fosfofructocinasa; PGAM, fosfoglicerato mutasa; PGK, fosfoglicerato cinasa; PPL, miofosforilasa; RRF, fibras rojas desiguales; TPF, deficiencia de proteína trifuncional; VLCAD, acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga. (De Berardo A, Di Mauro S, Hirano M: A diagnostic algorithm for metabolic myopathies, *Curr Neurol Neurosci Rep* 10:118-126, 2010, Fig. 1.)

tranquilizador; el lactato en líquido cefalorraquídeo está elevado en algunos casos en los que el lactato sérico es normal, particularmente si existen signos clínicos de encefalopatía. Con frecuencia está aumentado el ácido 3-metilglutacálico en las citopatías mitocondriales en general, demostrado en más de 50 mutaciones genéticas diferentes y de ahí que sea un buen marcador de cribado; raramente aumenta en otras enfermedades metabólicas. Este producto también puede estar aumentado en orina. Deben medirse las enzimas hepáticas (transaminasas) en sangre. La evaluación cardíaca a menudo está justificada. La determinación de marcadores moleculares en sangre para las enfermedades con mutaciones puntuales de ADNm conocidas identifica muchas de las citopatías mitocondriales que aparecen en la edad adulta o en la adolescencia, aunque con menos frecuencia en niños y aún menos en lactantes de corta edad. La RM cerebral puede mostrar lesiones hiperintensas en los ganglios basales y la espectroscopia por RM puede demostrar un pico de lactato aumentado. La biopsia muscular proporciona la mejor evidencia en todas las miopatías mitocondriales y debería incluir estudios histoquímicos de enzimas oxidativas, microscopía electrónica y análisis bioquímico de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria y de la coenzima Q10; también puede analizarse el ADNm del tejido muscular. Muchos trastornos mitocondriales también pueden afectar a las células de Schwann y a los axones de los nervios periféricos y presentarse clínicamente con una neuropatía, de la que pueden medirse las velocidades de conducción sensitivas y motoras en pacientes seleccionados; solo en raras ocasiones se requiere una biopsia del nervio sural si la neuropatía es el hallazgo predominante y el diagnóstico no es evidente a partir de otros estudios.

Se puede observar un abordaje diagnóstico en la figura 629.1.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento eficaz de las citopatías mitocondriales, pero con frecuencia se utilizan empíricamente varios «cócteles» para intentar mejorar las deficiencias metabólicas. Estos incluyen suplementos orales de carnitina,

riboflavina, coenzima Q10, ácido ascórbico (vitamina C), vitamina E y otros antioxidantes. Aunque en algunas publicaciones aisladas se han observado resultados favorables, no se han publicado estudios controlados que demuestren su eficacia.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

629.5 Miopatías lipídicas

Harvey B. Sarnat

Véase el capítulo 104.4.

Considerado como un órgano metabólico, el músculo esquelético es el órgano más importante para el metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga debido a su gran masa y a su elevada densidad de mitocondrias, donde se metabolizan los ácidos grasos. Estos son la fuente principal de energía para el músculo esquelético durante el ejercicio sostenido o el ayuno. Los trastornos hereditarios del metabolismo lipídico que causan miopatía progresiva constituyen un grupo de enfermedades musculares importantes, relativamente frecuentes y con frecuencia tratables (tabla 629.6). Se puede ver un aumento de lípidos en las fibras musculares de algunas miopatías mitocondriales y este hecho, que se observa con mayor frecuencia de lo que explicaría el azar, es un hallazgo característico de estas enfermedades. Dentro de los trastornos con fibras rojas rasgadas, el síndrome de Kearns-Sayre siempre cursa con aumento de lípidos neutros, mientras que los síndromes MERRF y MELAS no; este dato diferenciador puede ser de utilidad diagnóstica para el patólogo. Los ácidos grasos libres se convierten en acil-coenzima A mediante la acil-CoA sintetasa; los ácidos grasos de cadena larga resultantes son transportados al interior de la mitocondria, donde se produce

Tabla 629.6 Deficiencias en el metabolismo de los lípidos

Carnitina palmitoiltransferasa*
Deficiencia primaria sistémica/muscular de carnitina
Deficiencia secundaria de carnitina
Defectos de β-oxidación
Medicamentos (ácido valproico)

*La deficiencia puede producir intolerancia al ejercicio y mioglobinuria.
De Chinnery PF: Muscle diseases. En Goldman L, Schafer Al, editors: *Goldman's Cecil medicine*, ed 24, Philadelphia, 2012, Elsevier, Table 429-7, p. 2413.

la β-oxidación. Los trastornos en la utilización del combustible de los lípidos y los trastornos del almacenamiento de lípidos pueden dividirse en defectos en el transporte y oxidación de los ácidos grasos exógenos en el interior de la mitocondria y defectos en el catabolismo endógeno de los triglicéridos.

El **déficit de carnitina muscular** es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones del gen *SLC22A5*, que implica un transporte deficitario de la carnitina de la dieta a través de la mucosa intestinal. La carnitina se obtiene de los alimentos, pero también se sintetiza en el hígado y los riñones, a partir de lisina y metionina; es el transportador obligatorio de los ácidos grasos de cadena larga y media al interior de las mitocondrias del músculo.

Clínicamente puede manifestarse por exacerbaciones súbitas de debilidad muscular o puede simular una distrofia muscular progresiva con miopatía proximal generalizada y en ocasiones afectación facial, faríngea y cardiaca. Los síntomas generalmente comienzan al final de la infancia o en la adolescencia, pero pueden retrasarse hasta la edad adulta. La progresión es lenta, pero puede provocar la muerte.

La CK sérica está ligeramente elevada. La biopsia muscular muestra vacuolas llenas de lípidos en las fibras musculares junto con cambios inespecíficos sugestivos de una distrofia muscular. Las mitocondrias pueden ser normales o anormales. La determinación de carnitina en el tejido de biopsia muscular está reducida, pero el nivel sérico de carnitina es normal.

El tratamiento detiene la progresión de la enfermedad e incluso puede restablecer la fuerza muscular perdida si la enfermedad no está demasiado avanzada. Consiste en una dieta especial baja en ácidos grasos de cadena larga. Los corticoides pueden estimular el transporte de los ácidos grasos. El tratamiento específico con l-carnitina oral en grandes dosis supera la barrera intestinal en algunos casos. Algunos pacientes también mejoran cuando se administran suplementos de riboflavina y otros parecen mejorar con propranolol.

El **déficit de carnitina sistémico** es una enfermedad debida a la afectación de la síntesis renal y hepática de carnitina y no es una miopatía primaria. Los pacientes con esta enfermedad autosómica recesiva presentan una miopatía proximal progresiva y muestran cambios en la biopsia muscular similares a los de la deficiencia de carnitina muscular; sin embargo, el inicio de la debilidad muscular es más precoz y puede ser evidente al nacer. También puede existir una fibroelastosis endocárdica. Pueden aparecer episodios de encefalopatía hepática aguda que recuerdan el síndrome de Reye. La hipoglucemia y la acidosis metabólica complican los episodios agudos. La miocardiopatía puede ser la característica predominante en algunos casos y puede producir la muerte.

En los niños se producen infartos cerebrales y miopatía, particularmente cuando se acompaña de hipoglucemia. La edad promedio de presentación es de 9 años aproximadamente. La RM cerebral muestra cambios característicos relacionados con infartos múltiples de tamaños diversos.

La concentración de carnitina está disminuida en el suero, así como en el músculo y el hígado. La deficiencia de l-carnitina puede corregirse mediante la administración diaria de carnitina.

Puede aparecer un cuadro clínico similar como complicación del síndrome renal de Fanconi, debido a la pérdida urinaria excesiva de carnitina o a pérdidas en la hemodiálisis crónica.

El tratamiento con l-carnitina mejora el mantenimiento de la glucosa sanguínea y de los niveles séricos de carnitina, pero no revierte la cetosis ni la acidosis ni mejora la capacidad para el ejercicio.

El **déficit de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) muscular** se manifiesta por episodios de rabdomiolisis, coma y elevación de la CK. Es la causa identificada más frecuente de mioglobinuria recurrente en adultos, aunque la mioglobinuria no es una característica constante en todos los casos. La CPT transfiere los residuos acil-coenzima A de los ácidos grasos de cadena larga a la carnitina en la membrana mitocondrial externa para su transporte al interior de la mitocondria. La intolerancia al ejercicio y la mioglobinuria

recuerdan a las glucogenosis V y VII. El grado de ejercicio que desencadena un ataque tiene una gran variabilidad individual y puede suceder con un simple paseo o con un esfuerzo agotador. La mioglobinuria es una característica inconstante. También puede aparecer hipoglucemias con el ayuno. Algunos pacientes solo manifiestan mialgias al final de la adolescencia o en la vida adulta. La transmisión genética es autosómica recesiva, debido a un defecto del cromosoma 1 en el locus 1p32. La administración de ácido valproico puede precipitar una rabdomiolisis aguda con mioglobinuria en los pacientes con déficit de CPT; debería evitarse en el tratamiento de las crisis convulsivas o la migraña cuando coexisten. La *deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga* tiene una presentación clínica similar, aunque principalmente es de inicio en el adulto.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

629.6 Miopatía por déficit de vitamina E

Harvey B. Sarnat

El déficit de vitamina E (α -tocoferol, un antioxidante también importante en la formación mitocondrial de radicales superóxido) en animales de experimentación produce una miopatía progresiva que recuerda mucho a una distrofia muscular. En seres humanos con ausencia de ingesta adecuada de este antioxidante se reconocen una miopatía y una neuropatía. Los pacientes con malabsorción crónica, los sometidos a diálisis a largo plazo y los recién nacidos prematuros que no reciben suplementos de vitamina E son particularmente vulnerables. El tratamiento con altas dosis de vitamina E puede revertir el déficit. También existe una miopatía debida a hipervitaminosis E crónica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 630

Trastornos de la transmisión neuromuscular y de las neuronas motoras

630.1 Miastenia grave

Diana X. Bharucha-Goebel

MIASTENIA GRAVE AUTOINMUNE

La miastenia grave (MG) es una enfermedad autoinmune crónica de la placa motora terminal postsináptica que conduce a una transmisión o bloqueo neuromuscular anormal, que se caracteriza por la rápida fatigabilidad del músculo estriado, especialmente de los músculos extraoculares y palpebrales y de los de la deglución. Debe distinguirse del síndrome miástenico congénito, un trastorno genético de los receptores presinápticos y membranas postsinápticas, así como de la unión neuromuscular y de los trastornos de la neurotransmisión inducidos por toxinas, como el botulismo (v. más abajo). En la MG, la liberación de acetilcolina (ACh) en la hendidura sináptica por la terminación axonal es normal, pero la membrana muscular postsináptica (esto es, el *sarcolema*) o *placa motora terminal* tiene una reactividad menor de lo normal. Esto se debe a los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina postsináptico (AChR), lo que conduce a una arquitectura/patrón de plegamiento anormal de la membrana postsináptica, así como a una disminución del número de receptores a los que puede unirse la acetilcolina.

Tabla 630.1

Clasificación de los síndromes miasténicos congénitos*

SÍNDROMES	PORCENTAJE
PRESINÁPTICOS	
Déficit de colina acetiltransferasa	5
Déficit SNAP25	0,3
Déficit sinaptotagmina 2†	0
SINÁPTICOS ASOCIADOS A LA MEMBRANA BASAL	
Déficit de AChE en la placa terminal	12,6
Déficit de laminina β2	0,3
POSTSINÁPTICOS	
Déficit primario de AChR ± alteraciones cinéticas menores	33
Déficit cinético primario ± deficiencia menor de AChR	17,5
Miastenia del canal de Na	0,3
Déficit de plectina	
DEFECTOS EN EL DESARROLLO Y MANTENIMIENTO DE LA PLACA TERMINAL	
Déficit de agrina	0,3
Déficit de LRP4	0,6
Déficit de MuSK	0,3
Déficit de Dok-7	9,8
Déficit de rapsina	14
DEFECTOS CONGÉNITOS DE LA GLICOSILACIÓN	
Déficit GFPT1	3
Déficit DPAGT1	0,6
Déficit ALG2†	0
Déficit ALG14†	0
OTROS SÍNDROMES MIASTÉNICOS	
Síndrome de delección PREPL	0,3
Defectos en el transportador de citrato sintasa mitocondrial	0
SMC asociados con miopatías centronucleares	0,3
TOTAL	100%

*Clasificación basada en cohorte de 353 pacientes con síndrome miástico congénito estudiados en la Clínica Mayo entre 1988 y 2014.

†Se identificaron defectos en ALG2 y ALG14, en la sinaptotagmina 2 y en el portador de síntesis de citrato mitocondrial en otros centros médicos.

Modificada de Darras BT, Monani UR, De Vivo DC: Genetic disorders affecting the motor neuron: spinal muscular atrophy. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018 Philadelphia, Table 144-1.

Los lactantes que nacen de madres con miastenia pueden sufrir un **síndrome miástico neonatal transitorio** secundario al paso de anticuerpos anti-AChR a través de la placenta, diferente de los síndromes miásticos congénitos (tablas 630.1 a 630.3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La edad de inicio de la MG mediada por el sistema inmune varía entre los 11 meses y los 17 años. En los grupos de edad prepuberales, la relación mujer:hombre es de aproximadamente 1,5:1, y en los grupos de edad pospuberales es de aproximadamente 1:1. En la MG autoinmune juvenil suelen observarse como signos más precoces y constantes una *ptosis* unilateral o bilateral, aunque habitualmente *asimétrica*, y algún grado de debilidad de la musculatura extraocular. La debilidad extraocular no se limita a músculos inervados por solo uno o dos de los tres núcleos correspondientes en el tronco del encéfalo y es progresiva. Los niños mayores pueden quejarse de diplopia, y los niños pequeños pueden intentar mantener los ojos abiertos con los dedos o los pulgares cuando la ptosis es lo suficientemente importante como para impedir la visión. Las respuestas pupilares a la luz están conservadas. Con frecuencia se asocia disfagia y debilidad muscular facial, de forma que la dificultad para la alimentación suele ser el signo revelador de la enfermedad en los primeros meses de vida; en los casos graves puede producirse aspiración y obstrucción de la vía aérea. Puede ser prominente una dificultad para sostener la cabeza por debilidad de los músculos flexores del cuello. La afectación puede estar limitada a los músculos con inervación bulbar, pero la enfermedad en la mayoría de los casos es sistémica y hay debilidad de los músculos de las cinturas y de

los músculos distales de las manos. No se acompaña de fasciculaciones musculares, mialgias ni síntomas sensitivos. Los reflejos de estiramiento muscular pueden estar disminuidos, pero casi nunca desaparecen. La *miastenia ocular* puede ser transitoria a lo largo del tiempo, aunque en algunos pacientes nunca progresa para afectar a los músculos axiales o apendiculares. Este trastorno representa aproximadamente el 25% de todos los pacientes con MG juvenil y es más frecuente en los niños de descendentes chinos y del sudeste asiático, lo que sugiere una predisposición genética. Además, los pacientes prepuberales tienen más probabilidades de tener miastenia ocular solamente, mientras que la mayoría de los pacientes pospuberales con miastenia tendrán síntomas generalizados.

La rápida fatigabilidad de los músculos es un síntoma característico de la MG, y que la distingue de la mayoría de las enfermedades neuromusculares. La ptosis palpebral aumenta progresivamente cuando se pide a los pacientes que mantengan la mirada hacia arriba durante 30-90 segundos. Al paciente le es muy difícil mantener la cabeza levantada de la superficie de la camilla de exploración en decúbito supino (indicativo de debilidad en la flexión del cuello), y no puede superarse la gravedad durante más de unos segundos. La apertura y el cierre repetitivos de los puños producen una rápida fatiga en los músculos de la mano y los pacientes no pueden elevar los brazos durante más de 1-2 minutos debido a la fatiga de los deltoides. Los síntomas se acentúan al final del día o cuando el paciente está cansado. Pueden tener dificultades para la alimentación por disfagia y por fatigabilidad muscular con la masticación. Revisar las actividades de la vida diaria ayuda a determinar la gravedad de los síntomas (tabla 630.4). Los desencadenantes adicionales para la exacerbación de la debilidad pueden incluir calor y enfermedades intercurrentes.

Si no se trata, la MG suele ser progresiva y puede poner en peligro la vida del paciente debido a la afectación de los músculos respiratorios y al riesgo de aspiración, especialmente cuando el niño tiene una infección concomitante de las vías respiratorias superiores. La miastenia grave familiar (síndrome miástico congénito) no suele ser progresiva, pero puede variar en gravedad desde formas más leves, formas de cinturas y extremidades, hasta formas más graves, incluidas aquellas con insuficiencia respiratoria.

Una **crisis miástica** consiste en un aumento agudo o subagudo grave de la debilidad en pacientes con MG, generalmente precipitada por una infección intercurrente, cirugía o incluso estrés emocional. Puede requerir inhibidores de la colinesterasa intravenosos, inmunoglobulinas, plasmaféresis e incluso apoyo ventilatorio transitorio. Debe distinguirse de una **crisis colinérgica** secundaria a una sobredosis de fármacos anticolinesterásicos. Los efectos muscarínicos comprenden dolor cólico abdominal, diarrea, sudoración profusa, sialorrea, bradicardia, aumento de la debilidad y miosis. Las crisis colinérgicas solo requieren tratamiento de soporte y la suspensión de dosis posteriores de fármacos colinérgicos, y se pasan en unas pocas horas; la dosis de reinicio de medicación debería reconsiderarse, salvo que el paciente haya tomado una sobredosis que no estaba prescrita.

Aproximadamente el 70-80% de los niños y adolescentes más jóvenes con MG mediada por el sistema inmune tendrán anticuerpos contra AChR elevados. Aproximadamente el 30% de los adolescentes afectados muestran elevaciones, aunque solo se demuestran de forma ocasional anticuerpos anti-AChR en el plasma de niños prepúberes. Algunos de ellos con títulos negativos de acetilcolinesterasa exhiben anticuerpos circulantes anti-tirosina cinasa muscular específica (MuSK). La MuSK se localiza en la unión neuromuscular y parece esencial para el desarrollo fetal de esta unión. Los autoanticuerpos adicionales relacionados con la MG inmune incluyen anticuerpos LRP4, titina y receptor de rianodina (RyR)

Los **niños que nacen de madres con miastenia** pueden sufrir insuficiencia respiratoria e incapacidad para la succión o la deglución, así como hipotonía y debilidad muscular generalizada, un síndrome típicamente conocido como miastenia neonatal transitoria. Pueden mostrar poca actividad motora espontánea durante varios días o incluso semanas. El inicio de los síntomas generalmente ocurre en los primeros 1-3 días de vida. Algunos requieren ventilación asistida y alimentación enteral durante este periodo. Algunos pacientes también pueden requerir tratamiento con piridostigmina (inhibidor de la acetilcolinesterasa) de manera transitoria. Tras la desaparición de los anticuerpos anormales de la sangre y el tejido muscular, los lactantes recuperan la fuerza y no presentan un mayor riesgo de desarrollar MG más adelante en la infancia. Los pacientes generalmente muestran una recuperación completa a los 2 meses de edad. Una minoría desarrolla una secuencia de *acinesia fetal* con contracturas articulares múltiples (*artrogriposis*) que se desarrollan en el útero debido a la carencia de movimientos fetales. Habitualmente puede demostrarse la presencia de anticuerpos anti-AChR en la sangre materna, aunque a veces pueden no detectarse anticuerpos en la madre. Se estima que las tasas de miastenia neonatal transitoria son tan altas como del 10 al 20% de los bebés nacidos de madres con MG.

Tabla 630.2 Características clínicas y electrodiagnósticas distintivas del síndrome miasténico congénito

	PRESINÁPTICO		SINÁPTICO	POSTSINÁPTICO			
	DÉFICIT DE COLINA ACETILTRANSFERASA	FORMA TIPO LEMS	DÉFICIT DE AChE	DÉFICIT PRIMARIO DE AChR	SMC DEL CANAL LENTO	SMC DEL CANAL RÁPIDO	MUTACIONES DOK7
Herencia autosómica dominante				X (la mayoría de mutaciones)			
Apnea episódica desencadenada por estrés	X						
Hipotonía neonatal e insuficiencia respiratoria	X	X	X (en casos graves)	X (en casos graves)			
Deformidades esqueléticas			X	X		X (en casos graves)	
Respuestas pupilares a la luz retrasadas			X				
Debilidad prominente de extensores de cuello, muñeca y dedos					X		
PMAC repetitivos tras un estímulo único			X		X		
Decremento progresivo tras ejercicio prolongado en la estimulación repetitiva	X			X			
Incremento marcado (>200%) en la estimulación repetitiva a frecuencias altas		X					
Mejoría del decremento con inhibidores de la AChE				X		X	
Mejoría clínica con inhibidores de la AChE						X	
Empeoramiento clínico con inhibidores de la AChE		X		X			X

AChE, acetilcolinesterasa; AChR, receptor de acetilcolina; LEMS, síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton; PMAC, potenciales musculares de acción compuestos; SMC, síndrome miasténico congénito.

De Muppidi S, Wolfe GI, Barhon RJ: Diseases of the neuromuscular junction. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editors: *Swaiman's pediatric neurology*, ed 5, Philadelphia, 2012, Elsevier, Table 91-3.

Tabla 630.3 Diagnóstico diferencial de los síndromes miasténicos

PERÍODO NEONATAL, INFANCIA, NIÑEZ	<ul style="list-style-type: none"> Atrofia muscular espinal Miopatías congénitas morfológicamente distintas (enfermedad del núcleo central, miopatía nemalínica, miopatía miotubular) Distrofias musculares congénitas Distrofia de cinturas o distrofia muscular facioescapulohumeral Distrofia miotónica infantil Miopatía mitocondrial Anomalía del tronco encefálico Síndrome de Möbius Fibrosis congénita de los músculos oculares externos Botulismo infantil
	<ul style="list-style-type: none"> Formas seropositivas y seronegativas de miastenia grave autoinmune Miastenia grave autoinmune neonatal mediante transferencia pasiva de anticuerpos maternos, con o sin artrogripnosis múltiple

ADULTO

- Enfermedad de la neuronas motoras
- Neuropatía periférica*
- Distrofia-cintura o distrofia facioescapulohumeral
- Miopatía mitocondrial
- Síndrome de fatiga crónica
- Formas seropositivas y seronegativas de miastenia grave autoinmune

*Este diagnóstico se sospechaba en algunos casos de SMC de canal lento.

De Darras BT, Monani UR, De Vivo DC: Genetic disorders affecting the motor neuron: spinal muscular atrophy. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al. (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, 2018, Box 144-2.

SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS

Se denomina **síndromes miasténicos congénitos** (SMC) a un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas de la transmisión neuromuscular. La etiología y la patogenia de estos síndromes no están relacionadas ni con la miastenia neonatal transitoria producida por la transferencia placentaria de anticuerpos maternos ni con la MG autoinmune, a pesar del solapamiento de los síntomas clínicos. Los SMC son casi siempre trastornos permanentemente

estáticos sin remisiones espontáneas (v. [tablas 630.1 y 630.2](#)). Se conocen diferentes formas genéticas, casi todas iniciadas en el nacimiento o en la infancia temprana con síntomas que pueden incluir hipotonía, oftalmoplejia externa, ptosis, disfagia, llanto débil, debilidad facial, habitualmente fatigabilidad muscular precoz y, a veces, insuficiencia o fallo respiratorio, que suele ser precipitado por infecciones respiratorias leves. En las formas de inicio en la infancia son comunes hallazgos tales como fatigabilidad,

Tabla 630.4

Escala de las actividades de la vida diaria en la miastenia grave (MG-ADL)

GRADO	0	1	2	3
Hablar	Normal	Disartria intermitente o voz nasal	Disartria o voz nasal constante, aunque inteligible	Dificultad para comprender el habla
Masticar	Normal	Fatiga con alimentos sólidos	Fatiga con alimentos blandos	Sonda gástrica
Deglutir	Normal	Episodios raros de atragantamiento	Episodios frecuentes de atragantamiento, modificaciones dietéticas	Sonda gástrica
Respirar	Normal	Disnea de esfuerzo	Disnea de reposo	Dependiente del respirador
Dificultad para lavarse los dientes o peinarse	Ninguna	Esfuerzo extra, pero no precisa períodos de reposo	Necesita períodos de reposo	No puede hacer una de estas funciones
Dificultad para levantarse de una silla	Ninguna	Leve, a veces usa los brazos	Moderada, siempre usa los brazos	Grave, requiere ayuda
Visión doble	Ninguna	Ocurre, aunque no a diario	A diario, aunque no constante	Constante
Caída del párpado	Ninguna	Ocurre, aunque no a diario	A diario, aunque no constante	Constante
PUNTUACIÓN TOTAL MG-ADL				

De Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, et al: Myasthenia gravis activities of daily living profile, Neurology 52:1487-1489, 1999.

retraso en la adquisición de los hitos motores y síntomas oculares fluctuantes (ptosis y debilidad muscular extraocular). Los inhibidores de la colinesterasa suelen tener un efecto beneficioso, pero en algunas formas los síntomas y signos clínicos realmente empeoran. Los niños con la mayoría de los tipos de MG congénita no experimentan crisis miasténicas y rara vez presentan elevaciones de anticuerpos anti-ACh en plasma.

Las mutaciones responsables de los SMC se han identificado en 24 genes diferentes. Se conocen las mutaciones genéticas en *menos de la mitad* de los niños con SMC. Los genes más comunes asociados con SMC incluyen *CHAT*, *CHRNE*, *DOK7*, *COLQ*, *GFPT1* y *RAPSN*. Los SMC pueden ser causados por mutaciones que afectan a las proteínas involucradas en la síntesis de ACh, la fusión de vesículas en la hendidura sináptica, la degradación de ACh en la hendidura sináptica y la recaptación de colina, dentro de las subunidades del receptor de acetilcolina postsináptico, así como en las vías de glicosilación postsináptica. Las proteínas asociadas a la lámina basal pueden conducir a anomalías de la hendidura sináptica debido a mutaciones en los genes *COLQ*, *COL13A1* y *LAMB2*. Estas vías enfatizan el papel de la integridad de las proteínas de la matriz extracelular en la formación y mantenimiento de la sinapsis. Los anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK, generalmente, aunque no siempre, están ausentes en el suero, al contrario que en las formas autoinmunes de MG que afectan a niños mayores y a adultos.

Pueden existir pistas clínicas que ayuden en el diagnóstico (tabla 630.5). En pacientes con episodios de apnea, considere *RAPSN*, *CHAT* y *COLQ*. Los episodios de apnea en pacientes con mutaciones de colina aciltransferasa (*CHAT*) pueden ser episódicos, pero también pueden poner en peligro la vida. Aunque la mayoría de los SMC se heredan de forma recessiva, hay varios en los que se puede ver un patrón de herencia autosómico dominante o un patrón de herencia dominante de novo, incluidos *CHRNA1*, *CHRNB1*, *CHRNQ*, *CHRNE* y *SYT2*. Las mutaciones en el gen *RAPSN* pueden conducir a una hipotonía de inicio temprano con insuficiencia respiratoria y apnea episódica, pero también pueden presentarse con patrones más leves de debilidad de las cinturas y extremidades con un inicio en la infancia o la adolescencia. Los genes asociados con fenotipos del síndrome miásténico de las cinturas y extremidades incluyen *GFPT1*, *DPAGT1*, *ALG2*, *ALG14*, *GMPPB* y *PREPL*. Los genes que afectan las subunidades AChR postsinápticas pueden estar asociados con un SMC de canal lento, en el cual los pacientes pueden tener debilidad variable, típicamente con empeoramiento con inhibidores de AChE, así como con un síndrome de SMC de canal rápido; pueden mostrar una mejoría en los síntomas en respuesta a los inhibidores de AChE.

OTRAS CAUSAS RARAS DE MIASTENIA

En ocasiones, la MG es secundaria a un hipotiroidismo, generalmente a **tiroiditis de Hashimoto**. También puede estar asociada a otras enfermedades vasculares del colágeno y a algunas miopatías centronucleares, que pueden estar asociadas con defectos en la transmisión neuromuscular. En los niños con MG, a diferencia de lo que ocurre en los adultos, raramente se asocia a timomas; de la misma manera, los carcinomas pulmonares, que se presentan en adultos asociados al síndrome miásténico de Eaton-Lambert, no se han observado en niños. El síndrome de Eaton-Lambert es raro en niños, aunque se ha descrito asociado a trastornos linfoproliferativos y a

Tabla 630.5

Pistas clínicas que apuntan a un síndrome miásténico congénito específico o proteína de la enfermedad

- Herencia dominante: SMC de canal lento, *SNAP25* y sinaptotagmina
- Refractario o empeoramiento por los inhibidores de AChE: *ColQ*, *Dok-7*, *MuSK*, agrina, *LRP4*, plectina y laminina- β 2
- Potencial de acción muscular compuesto repetitivo (CMAP) provocado por estímulos nerviosos únicos: SMC de canal lento y deficiencia de *ColQ*
- Respuesta pupilar tardía a la luz: algunos pacientes con deficiencia de *ColQ*
- Contracturas congénitas: rapsina, subunidad AChR δ o γ , *ChAT*, *SNAP 25*
- Disminución de más del 50% de la amplitud de CMAP después de la estimulación subtetánica a 10 Hz durante 5 min seguida de una recuperación lenta durante 5-10 min: deficiencia de *ChAT*
- Episodios de apnea repentinos provocados por fiebre o estrés: *CHAT*, rapsina, miastenia de los canales de sodio
- Distribución de la debilidad en cinturas y axial: *Dok7*, *GFPT1*, *DPAGT1*, *ALG2*, *ALG14*, *LRP4*, y ocasionalmente rapsina y *ColQ*
- Debilidad selectiva grave y atrofia del músculo distal de las extremidades: síndrome de canal lento y en algunos pacientes con deficiencia de agrina
- Agregados tubulares del retículo sarcoplasmico en fibras musculares: *GFPT1*, *DPAGT1*, *ALG2*
- Miopatía autofágica: *GFPT1* y *DPAGT1*
- Estridor y parálisis de las cuerdas vocales en recién nacidos o lactantes: *Dok-7*
- Síndrome nefrótico y malformaciones oculares (síndrome de Pierson): laminina- β 2
- Asociación con crisis convulsivas o discapacidad intelectual: *DPAGT1*
- Discapacidad intelectual y ataxia cerebelosa: *SNAP25*
- Anomalías del desarrollo del ojo, el cerebro y el corazón: deficiencia de transportador de citrato mitocondrial
- Asociación con epidermolisis ampollosa simple: deficiencia de plectina

De Selcen D, Engel AG: Congenital myasthenic syndrome. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Box 144-3.

neuroblastoma. La MG postinfecciosa en niños es transitoria y generalmente suele observarse a las 2-5 semanas de la infección por varicela-zóster, como una respuesta inmunológica.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y DIAGNÓSTICO

La MG es una de las pocas enfermedades neuromusculares en las que el electromiograma (EMG) tiene mayor especificidad diagnóstica que la biopsia muscular o del nervio. La estimulación repetitiva del nervio

produce un *decremento de la respuesta*; la amplitud de los potenciales musculares disminuye rápidamente hasta que el músculo se vuelve refractario a nuevas estimulaciones. Electrofisiológicamente, esta respuesta se debe a que los potenciales de la placa motora terminal disminuyen con los estímulos repetitivos posteriores, de modo que los estímulos ya no dan como resultado potenciales de la placa motora terminal que alcancen un umbral para generar un potencial de acción motriz en propagación. Esto da como resultado una disminución acumulativa de la amplitud del potencial de acción muscular compuesto (CMAP) con los estímulos repetidos. Una disminución de más del 10% entre las ondas 1:4 en la estimulación repetitiva es diagnóstica para una respuesta decreciente y sugiere un trastorno de transmisión neuromuscular. La velocidad de conducción nerviosa motora es normal. Este patrón del EMG típico es la correlación electrofisiológica de la fatigabilidad muscular observada clínicamente y se revierte tras administrar un inhibidor de la colinesterasa. El decremento miasténico puede estar ausente o ser difícil de observar en los músculos que no están afectados. Este hecho puede generar confusiones en los casos precoces o en pacientes que solo muestran debilidad en los músculos extraoculares. Para la clasificación de los SMC se requiere un estudio electrofisiológico especial que implique la estimación del número de AChR por placa terminal y el estudio *in vitro* de la función de la placa terminal. Este tipo de estudios, así como los registros de las propiedades cinéticas de los canales mediante la técnica de fijación de voltaje, se realizan en muestras de músculo intercostal, que incluyen tanto el origen como la inserción del músculo, pero solo se llevan a cabo en centros especializados. Si la miastenia está limitada a la musculatura extraocular, al elevador del párpado y a los músculos faríngeos, la estimulación repetitiva del nervio de los músculos distales y proximales (p. ej., de los músculos abductor corto del pulgar o trapecio, respectivamente) suele ser normal, aunque sea diagnóstica en la enfermedad generalizada.

Los **anticuerpos anti-AChR** deben determinarse en el plasma, pero se detectan de forma irregular. Deberían buscarse anticuerpos anti-MuSK en niños que carezcan de anticuerpos circulantes contra el AChR (si están elevados, es un hallazgo diagnóstico), lo que define aún más la etiología. Muchos casos de MG congénita derivan del fallo en la síntesis o en la liberación de Ach a la membrana presináptica. En algunos casos existe una mutación del gen que media la enzima colina acetiltransferasa para la síntesis de ACh. En otros hay una deficiencia en la liberación de cuantos de Ach que contienen las vesículas. El tratamiento de estos pacientes con inhibidores de la colinesterasa es inútil. En algunos pacientes, como aquellos con mutaciones en *COLQ* y *DOK7*, así como en la miastenia de canal lento, los inhibidores de la acetilcolinesterasa (p.ej., piridostigmina) pueden provocar una respuesta nula o incluso empeorar los síntomas. Las pruebas genéticas clínicas para el síndrome miasténico congénito pueden realizarse mediante paneles que están disponibles comercialmente y pueden analizar cualquiera de los 14 a 21 genes asociados con los SMC.

También deben realizarse otras pruebas serológicas de enfermedad autoinmunitaria, como anticuerpos antinucleares y complejos inmunes anormales. Si son positivos, es probable que exista una enfermedad autoinmunitaria generalizada que implique una vasculitis o que afecte a otros tejidos, además del músculo. Siempre se debe examinar la función tiroidea. El nivel de creatina cinasa (CK) en el suero es normal en la MG.

No hay afectación cardiaca y no se observan alteraciones electrocardiográficas. Las radiografías de tórax revelan a menudo un crecimiento del timo, pero la hipertrofia no es sinónimo de timoma. Esto puede definirse mejor con una tomografía o una TC o RM del mediastino anterior si los hallazgos de la radiografía no son concluyentes, aunque se debe tener precaución al seleccionar cuál de estas modalidades de imagen es la óptima, debido a la exposición a radiación de la TC y al riesgo anestésico en pacientes miasténicos pediátricos.

El papel de la biopsia muscular convencional en la MG es limitado. **No es necesaria en la mayor parte de los casos, pero aproximadamente un 17% de los pacientes muestran cambios inflamatorios**, en ocasiones denominados *linforragias*, que algunos médicos interpretan como un trastorno inmunológico mixto de miastenia-polimiositis. La biopsia muscular en la MG muestra una atrofia inespecífica de las fibras musculares de tipo II similar a la que se observa en la atrofia por desuso, en la miopatía inducida por esteroides, en la polimialgia reumática y en otros muchos procesos. La ultraestructura de las placas motoras terminales muestra una reducción de los pliegues de la membrana; los AChR están localizados en estos pliegues postsinápticos, como se demuestra con la bungarotoxina (veneno de serpiente), que se une específicamente a los AChR.

Existe una prueba clínica para la MG que consiste en la administración de un inhibidor de la colinesterasa de acción rápida, normalmente cloruro

de edrofonio. La ptosis y la oftalmoplejía mejoran en unos segundos y la fatigabilidad de otros músculos disminuye de forma significativa.

Recomendaciones sobre el uso de los inhibidores de la colinesterasa como prueba diagnóstica para la MG en lactantes y niños

En niños de dos o más años de edad

- ◆ El niño debe tener una fatigabilidad muscular específica que pueda medirse, como ptosis palpebral, disfagia o incapacidad de los músculos cervicales para sujetar la cabeza. La debilidad muscular generalizada e inespecífica, sin déficit motor de los pares craneales, no es un criterio.
- ◆ Debe canalizarse una vía venosa que permita la administración de medicación en el caso de que se produzca una reacción adversa.
- ◆ Se recomienda la monitorización electrocardiográfica durante la prueba.
- ◆ Debe disponerse de una dosis de sulfato de atropina (0,01 mg/kg), preparada en una jeringa y lista para ser administrada por vía intravenosa durante la prueba del edrofonio, para bloquear los efectos muscarínicos agudos del inhibidor de la colinesterasa, fundamentalmente calambres abdominales y/o diarrea súbita por incremento del peristaltismo, secreciones broncoatraqueales abundantes que pueden obstruir la vía respiratoria o, en muy pocos casos, arritmias cardíacas. Algunos médicos tratan a todos los pacientes con atropina antes de administrar el edrofonio, aunque esta práctica no es recomendable a menos que existan antecedentes de reacciones adversas en pruebas previas. La atropina puede hacer que las pupilas permanezcan dilatadas hasta 14 días después de una dosis única y que los efectos pupilares de la homatropina puedan durar entre 4 y 7 días.
- ◆ El cloruro de edrofonio se administra de forma intravenosa. La dosis inicial de prueba es 0,01 mg/kg (no más de 1 mg para niños <30 kg y no de más de 2 mg inicialmente para niños de >30 kg). Después de la dosis inicial se pueden repetir dosis por vía intravenosa. Para niños <30 kg, se repite la dosis de 1 mg cada 30-45 segundos hasta una dosis máxima acumulativa de 5 mg. Para niños >30 kg, se repite la dosis de 1 mg cada 30-45 segundos hasta una dosis máxima acumulativa de 10 mg. En adultos, la dosis media de edrofonio que muestra respuestas positivas es de aproximadamente 3,3 mg para la ptosis y de aproximadamente 2,6 mg para los síntomas oculomotores. Los efectos secundarios consisten en náuseas y vómitos; la sensación de mareo debida a la bradicardia (el antídoto es la atropina) y el broncoespasmo son efectos secundarios menos frecuentes. La prueba de edrofonio se puede realizar mediante inyección intramuscular o subcutánea, pero puede requerir la modificación de la dosis.
- ◆ Los efectos deben observarse durante los 10 primeros segundos y desaparecen tras 120 segundos. Se debe cuantificar la debilidad muscular (p. ej., la distancia entre los párpados superior e inferior antes y después de la administración, el grado de oftalmoplejía externa y la capacidad para tragarse un poco de agua).
- ◆ Los inhibidores de la colinesterasa de acción prolongada, como la piridostigmina, no suelen utilizarse para la valoración aguda de la debilidad muscular miasténica. Puede realizarse la prueba de neostigmina (prostigmina) como se explica a continuación, pero los resultados diagnósticos no son tan significativos como con la prueba de edrofonio.

En niños menores de dos años de edad

- ◆ En el mejor de los casos se debe poder medir la fatigabilidad muscular específica, como la ptosis palpebral, la disfagia o la incapacidad de los músculos cervicales para sostener la cabeza. En la debilidad muscular generalizada inespecífica sin déficit motor de los pares craneales, los resultados son más difíciles de valorar, pero en ocasiones sí puede constituir un criterio de evaluación.
- ◆ Debe canalizarse una vía venosa para la administración rápida de fármacos en el caso de que aparezcan efectos adversos con la medicación de la prueba.
- ◆ Se recomienda la monitorización electrocardiográfica durante la prueba.
- ◆ No se recomienda el pretratamiento con sulfato de atropina para bloquear los efectos muscarínicos de la medicación de la prueba, pero se debe tener preparado. Si es necesario, se debe administrar una dosis de 0,1 mg/kg por vía intravenosa.
- ◆ No se recomienda el uso de edrofonio en los lactantes, ya que su efecto es demasiado rápido como para hacer una valoración objetiva, y con este fármaco se ha observado una incidencia elevada de arritmias cardíacas agudas en los lactantes, especialmente en neonatos.
- ◆ Se administra una dosis de 0,04 mg/kg de metilsulfato de prostigmina (neostigmina) por vía intramuscular. Si el resultado es negativo o no es concluyente, puede administrarse otra dosis de 0,04 mg/kg 4 horas después de la primera (la dosis habitual es de 0,5-1,5 mg). El efecto máximo se observa tras los primeros 20-40 minutos. La prostigmina por vía

Tabla 630.6

Tratamientos potenciales de los síndromes miasténicos congénitos

SÍNDROME	TRATAMIENTO
AChE	Efedrina 3 mg/kg/día, dividida en 3 dosis; comenzar con 1 mg/kg; no se puede obtener en varios países Si no se puede obtener efedrina, 3,4-diaminopiridina 1 mg/kg/día, dividida en 4 dosis, hasta 60 mg/día en adultos Evitar los inhibidores de AChE
Déficit AChR	Inhibidores de la AChE: bromuro de piridostigmina (Mestinon) 4-5 mg/kg/día, dividido en 4-6 dosis Si es necesario, agregue 3,4-diaminopiridina 1 mg/kg/día, dividida en 4 dosis, hasta 60 mg/día en adultos
AChR del canal rápido	Inhibidores de la AChE: bromuro de piridostigmina (Mestinon) 4-5 mg/kg/día, dividido en 4-6 dosis Si es necesario, agregue 3,4-diaminopiridina 1 mg/kg/día, dividida en 4 dosis, hasta 60 mg/día en adultos
AChR del canal lento	Sulfato de quinidina • Adultos: comenzar por 1 semana con 200 mg tres veces al día; aumento gradual para mantener un nivel sérico de 1-25 µg/ml • Niños: 15-60 mg/kg/día, dividido en 4-6 dosis; no disponible en varios países Si el sulfato de quinidina no está disponible, fluoxetina 80-100 mg/día en adultos Evitar los inhibidores de AChE
ChAT	Inhibidores de la AChE: bromuro de piridostigmina (Mestinon) 4-5 mg/kg/día, dividido en 4-6 dosis Si es necesario, agregue 3,4-diaminopiridina 1 mg/kg/día, dividida en 4 dosis, hasta 60 mg/día en adultos
DOK7	Efedrina 3 mg/kg/día, dividida en 3 dosis; comenzar con 1 mg/kg; no se puede obtener en varios países Si no se puede obtener efedrina, 3,4-diaminopiridina 1 mg/kg/día, dividida en 4 dosis, hasta 60 mg/día en adultos Evitar los inhibidores de AChE
Laminina β_2	Efedrina 3 mg/kg/día, dividida en 3 dosis; comenzar con 1 mg/kg; no se puede obtener en varios países Evitar los inhibidores de AChE
MuSK	Inhibidores de la AChE: bromuro de piridostigmina (Mestinon) 4-5 mg/kg/día, dividido en 4-6 dosis Si es necesario, agregue 3,4-diaminopiridina 1 mg/kg/día, dividida en 4 dosis, hasta 60 mg/día en adultos
Rapsina	Inhibidores de la AChE: bromuro de piridostigmina (Mestinon) 4-5 mg/kg/día, dividido en 4-6 dosis Si es necesario, agregue 3,4-diaminopiridina 1 mg/kg/día, dividida en 4 dosis, hasta 60 mg/día en adultos

Modificada de Eytemard B, Hantaï D, Estouenet B: Congenital myasthenic syndromes, *Handb Clin Neurol* 113:1469-1480, 2013.

intravenosa está contraindicada debido al riesgo de arritmias cardíacas, incluyendo fibrilación ventricular fatal, especialmente en lactantes de corta edad.

- Los inhibidores de la colinesterasa de acción prolongada administrados por vía oral, como la piridostigmina, no suelen ser tan efectivos para la valoración precisa de la debilidad miasténica porque el inicio y la duración de su acción son menos predecibles.

La prueba debe llevarse a cabo en el servicio de urgencias, en el área de hospitalización o en la unidad de cuidados intensivos; lo más importante es la preparación para tratar posibles complicaciones, como arritmias cardíacas o crisis colinérgicas, como se ha explicado previamente.

TRATAMIENTO

Algunos pacientes con formas leves de MG no requieren tratamiento. Los fármacos inhibidores de la colinesterasa son los principales agentes terapéuticos. El bromuro de piridostigmina (Mestinon) se puede administrar por vía oral a partir de 0,5-1 mg/kg por dosis cada 4-6 horas mientras el paciente está despierto, hasta un máximo de 60 mg por dosis. La dosis máxima diaria recomendada es de 7 mg/kg/día. La mayoría de los adultos logran un efecto con dosis diarias totales <960 mg por día, divididas en 4-8 dosis. La piridostigmina se administra en formas de acción corta y también se puede usar en forma de acción prolongada al acostarse, para pacientes con más debilidad al despertarse por la mañana. La sobredosis de inhibidores de la colinesterasa produce crisis colinérgicas con síntomas como aumento de secreciones, diarrea y calambres; la atropina bloquea los efectos muscarínicos, pero no bloquea los efectos nicotínicos que producen una debilidad adicional del músculo esquelético. En los casos más raros de MG familiar causada por ausencia de acetilcolinesterasa en la placa motora terminal, los inhibidores de la colinesterasa no son útiles y con frecuencia aumentan la debilidad muscular. Estos pacientes pueden tratarse con efedrina o con diaminopiridina; ambos fármacos potencian la liberación de ACh en los axones terminales.

Debido a la base autoinmunitaria de la enfermedad, el tratamiento esteroideo con prednisona a largo plazo puede ser eficaz. Debe considerarse la timectomía porque puede ser curativa. La timectomía es más eficaz en los pacientes con títulos altos de anticuerpos anti-AChR en el plasma y con síntomas de menos de 2 años de evolución. La timectomía es ineficaz en las formas congénita y familiar de MG. El tratamiento del hipotiroidismo

generalmente evita la miastenia asociada sin la utilización de inhibidores de la colinesterasa ni esteroides.

Si se puede identificar la mutación genética específica en un paciente con alguno de los SMC, existen abordajes terapéuticos específicos que difieren de los tratamientos enumerados antes.

La plasmaféresis es un tratamiento eficaz en algunos niños, particularmente en aquellos que no responden a los corticoides, pero solo proporciona una remisión temporal. En ocasiones, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) es beneficiosa, y se puede intentar este tratamiento antes de la plasmaféresis porque es menos invasivo. Tanto la plasmaféresis como la IGIV parecen ser más eficaces en pacientes con altos niveles circulantes de anticuerpos anti-AChR. Los pacientes refractarios, como son los pacientes con MG asociada a MuSK, pueden responder de forma más efectiva al rituximab, un anticuerpo monoclonal frente al antígeno CD20 de los linfocitos B.

Los neonatos con MG transitoria por transmisión materna solo requieren inhibidores de la colinesterasa durante los primeros días o en ocasiones durante unas semanas, especialmente para mejorar su alimentación. Generalmente no requieren otro tratamiento. En la MG congénita no debida a transferencia de anticuerpos maternos, es importante identificar el defecto molecular específico para establecer un tratamiento adecuado; en la tabla 630.6 está resumida la terapia específica para cada tipo.

COMPLICACIONES

Los niños con MG no toleran los fármacos bloqueantes neuromusculares como la succinilcolina y el pancuronio y pueden presentar parálisis durante semanas tras la administración de una única dosis. Los anestesiólogos deben hacer una valoración cuidadosa de los pacientes miasténicos que necesitan ser anestesiados. Estos anestésicos solo deberían ser administrados por un facultativo/anestesiólogo experimentado. Además, ciertos antibióticos, como los aminoglucósidos, betabloqueantes, la procainamida, la cloroquina y las fluoroquinolonas, pueden potenciar la miastenia, por lo que deben evitarse.

PRONÓSTICO

Algunos pacientes con MG mediada por el sistema inmune presentan una remisión espontánea tras un periodo de meses o años; otros tienen una enfermedad permanente que se prolonga hasta la vida adulta. La inmunosupresión, la timectomía y el tratamiento del hipotiroidismo asociado pueden ser curativos. Los síndromes miasténicos congénitos

determinados genéticamente pueden mostrar un empeoramiento inicial en la lactancia, aunque permanecen estáticos a lo largo de toda la infancia y en la edad adulta.

OTRAS CAUSAS DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR

Las sustancias químicas organofosforadas, utilizadas frecuentemente como insecticidas, pueden causar un síndrome miasteniforme en niños expuestos a estos tóxicos (v. cap. 77).

El **botulismo** es causado por la ingestión de alimentos contaminados por la toxina de *Clostridium botulinum*, un bacilo grampositivo anaerobio formador de esporas (v. cap. 237). El periodo de incubación es corto, solo unas pocas horas, y los síntomas comienzan con náuseas, vómitos y diarrea. Pronto sigue la afectación del nervio craneal, con diplopía, disfagia, succión débil, debilidad facial y ausencia de reflejo nauseoso. El mecanismo es la escisión por parte de la toxina botulínica de varias de las glicoproteínas estructurales de la pared (es decir, la membrana) de las vesículas sinápticas dentro de los terminales del axón. Entre estas glicoproteínas se incluyen la sinaptobrevina y la sinaptotagmina, aunque la sinaptobrevina es resistente.

En el **botulismo infantil**, que se presenta clásicamente entre los 4 y 7 meses de edad, la miel y las esporas de la suciedad (p.ej., cerca de los sitios de construcción) son fuentes comunes de contaminación. Los primeros signos suelen ser estreñimiento, mala alimentación y luego un llanto débil. En la exploración, los pacientes están hipotónicos, con succión débil, debilidad facial, disfagia y náuseas. Se puede presentar debilidad generalizada con riesgo de insuficiencia respiratoria. El bloqueo neuromuscular está documentado por electromiografía (EMG) con estimulación nerviosa repetitiva. La estimulación nerviosa repetitiva lenta puede mostrar una respuesta decremental, y las amplitudes basales de CMAP pueden ser bajas. Con la estimulación nerviosa repetitiva rápida hay una respuesta incremental. Los estudios con EMG/estimulación nerviosa repetitiva pueden ayudar a confirmar un diagnóstico si la presentación clínica no es típica. Sin embargo, cuando se sospeche, los estudios de toxina botulínica deben enviarse preferentemente de muestras de heces del paciente, y el tratamiento debe iniciarse lo antes posible con inmunoglobulina botulínica IV (Baby-BIG o BIG-IV). BIG-IV, que es un anticuerpo de toxina de antíbotulismo derivado de humanos, está aprobado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos para el tratamiento del botulismo infantil tipos A y B. El uso temprano de BIG-IV ha acortado la duración total de la hospitalización y ha mejorado el tiempo de recuperación. Es posible que se requiera soporte respiratorio y para la alimentación/sonda durante días o semanas, hasta que la toxina se elimine del cuerpo.

La **parálisis causada por picadura de garrapata** es un trastorno de la liberación de ACh por las terminaciones axónicas debido a una neurotoxina que bloquea la despolarización. También afecta a las grandes fibras nerviosas mielínicas motoras y sensitivas. Esta toxina está producida por la garrapata de la madera o la garrapata del perro, insectos frecuentes en los montes Apalaches y en las montañas Rocosas de Norteamérica. La garrapata introduce su cabeza en la piel, generalmente en el cuero cabelludo, y la producción de neurotoxina es máxima unos 5-6 días después. Los síntomas motores comprenden debilidad muscular, pérdida de coordinación y en ocasiones una parálisis ascendente que recuerda al síndrome de Guillain-Barré. Los reflejos de estiramiento muscular están abolidos. Los síntomas sensitivos consisten en parestesias y disestesias en la cara y las extremidades. El diagnóstico se confirma mediante la identificación de la garrapata, y el tratamiento implica la pronta extracción de la garrapata entera. Es importante controlar a los pacientes de cerca, porque algunos pueden mostrar empeoramiento de los síntomas respiratorios durante el primer día después de la extracción de la garrapata. La mayoría de los pacientes mostrarán una mejora rápida en unas pocas horas o en unos pocos días desde el momento de la extracción de la garrapata.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

630.2 Atrofias musculares espinales

Goknur Haliloglu

La atrofia muscular espinal (AME) es un trastorno degenerativo de las neuronas motoras que comienzan en la vida fetal y continúa progresando durante la lactancia y la infancia. Entre los trastornos autosómicos recesivos en la infancia, la AME es la causa más común de mortalidad infantil y es la segunda en prevalencia al nacer, solo superada por la fibrosis quística. La

incidencia de AME se estima en 1 de cada 6.000-10.000 recién nacidos, con una frecuencia de portadores de aproximadamente 1/40-1/60. Es un trastorno clínicamente heterogéneo, panétnico. La AME es causada por una delección en homocigosis del gen de supervivencia de la neurona motora 1 (*SMN1*) en el cromosoma 5q13. Se han descrito con poca frecuencia familias con herencia autosómica dominante y también se presenta una forma recesiva ligada al cromosoma X rara. También hay un grupo diferenciado de formas de AME no 5q clínicamente y genéticamente heterogéneas (v. cap. 630.3).

El sello distintivo de la patología de la AME es la denervación progresiva del músculo. Esta se compensa parcialmente por la reinervación desde unidades motoras adyacentes, con lo que se crean así unidades motoras gigantes; tras la afectación de la neurona motora de la que depende la reinervación, las fibras musculares se atrofian. Las neuronas motoras de los nervios craneales III, IV y VI para los músculos extraoculares, así como las de la médula espinal sacra que inervan el músculo estriado de los esfínteres uretral y anal están indemnes de forma selectiva. Las neuronas motoras superiores (capa 5 de neuronas piramidales en la corteza cerebral) también permanecen normales.

La AME se clasifica en una forma grave del lactante, también conocida como **enfermedad de Werdnig-Hoffmann** o AME tipo I, una **forma infantil tardía de progresión más lenta** o AME tipo II, una forma más crónica o forma juvenil, **enfermedad de Kugelberg-Welander** o AME tipo III, y una **forma de inicio en la edad adulta** (AME tipo IV). Se ha descrito una forma fetal grave, generalmente letal durante el periodo perinatal, que se ha denominado AME tipo 0, en la que se observa degeneración de las neuronas motoras de la médula espinal en la mitad del periodo gestacional. Esta diferenciación clínica se basa en la edad de inicio, la gravedad de la debilidad muscular, hitos motores máximos alcanzados y la evolución (tabla 630.7). Algunos pacientes se encuentran entre los tipos I y II o entre los tipos II y III en términos de función clínica. Cabe destacar que la región del gen *SMN* comprende una copia centromérica que contiene el gen *SMN2*. Aunque hasta cierto punto existe una correlación entre la gravedad de la enfermedad, la edad de inicio y el número de copias *SMN2*, se cree que el fenotipo de AME abarca un amplio espectro sin una delimitación clara de los subtipos.

La biopsia muscular no distingue entre los tipos I y II, mientras que el tipo III muestra un patrón de denervación y reinervación más típico en el adulto que en el niño. En el tipo 0 se pueden encontrar en la biopsia muscular hallazgos similares a una miopatía miotubular, resultado de la detención de la maduración; también se pueden observar miotúbulos y otras fibras fetales inmaduras aisladas en las biopsias musculares de los pacientes con los tipos I y II, pero no son predominantes. Aunque las neuronas motoras de los sistemas simpático y parasimpático también resultan afectadas, no muestran signos clínicos hasta las últimas etapas. En las tres formas de AME pueden observarse alteraciones autonómicas en el detrusor de la vejiga o en el músculo liso de los esfínteres uretral y anal. En algunos pacientes con AME tipo I y dificultad respiratoria puede producirse una pérdida importante de regulación autonómica con colapso cardiovascular que provoque el fallecimiento o una lesión isquémica cerebral grave. Se puede observar el diagnóstico diferencial en la tabla 630.8.

ETIOLOGÍA

La causa de la AME es genética, con rasgo mendeliano autosómico recesivo. Parece ser la continuación patológica de un proceso de muerte celular programada (apoptosis) que es normal durante la vida embrionaria. Existe un exceso de neuroblastos motores y otras neuronas que se generan a partir del neuroectodermo primitivo, pero solo sobreviven la mitad y maduran para convertirse en neuronas. El resto de las células tiene un ciclo vital limitado y degeneran. Cuando el proceso que detiene la muerte celular fisiológica no consigue intervenir en un determinado estadio, la muerte neuronal puede continuar durante la vida fetal tardía y posnatal. El gen que regula la supervivencia de neurona motora (*SMN*) detiene la apoptosis de los neuroblastos motores. Al contrario que en la mayor parte de los genes que están conservados durante la evolución, el gen *SMN* es exclusivo en los mamíferos. Una función adicional del gen *SMN*, a nivel central y periférico, es transportar proteínas de unión al ARN al cono de crecimiento del axón, con lo que se asegura la transcripción de una adecuada cantidad de proteínas esenciales para el crecimiento axonal durante el desarrollo fetal y en la remodelación sináptica posnatal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN

Los síntomas principales del fenotipo clásico y más común de la **AME tipo I** pueden resumirse como una presentación antes de los 6 meses con hipotonía grave (fig. 630.1), debilidad muscular generalizada simétrica que afecta más a las extremidades inferiores que a las superiores, proximal más que distal,

Tabla 630.7 Clasificación clínica de la atrofia muscular espinal

TIPO DE ATROFIA MUSCULAR ESPINAL	OTROS NOMBRES	EDAD DE INICIO	ESPERANZA DE VIDA CON LA HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD	MAYORES HITOS MOTORES ADQUIRIDOS	OTRAS CARACTERÍSTICAS	NÚMERO DE COPIAS DE SMN2
Tipo 0 (<1%)	Muy grave	Neonatal con signos prenatales	No sobreviven más allá de los primeros meses de vida	Nunca alcanzan la sedestación	<ul style="list-style-type: none"> Movimientos intrauterinos reducidos Artrrogriposis Insuficiencia respiratoria Problemas con la alimentación Afectación de pares craneales Diplegia facial Disfunción autonómica Anomalías cardíacas, costillas finas, fracturas 	1
Tipo IA* (50-60%)	AME prenatal, congénita, enfermedad de Werdnig-Hoffmann	Prenatal	<6 meses	La mayoría es incapaz de alcanzar hitos motores	<ul style="list-style-type: none"> Debilidad severa al nacer Hipotonía grave Arreflexia Insuficiencia respiratoria precoz Contracturas articulares 	1-2 copias en el 80% de los pacientes
Tipo IB* Tipo IC (50-60%)	Enfermedad de Werdnig-Hoffmann, AME grave (no se sientan)	Tipo IB (0-3 meses) Tipo IC (3-6 meses)	<2 años sin soporte respiratorio	Nunca alcanzan la sedestación sin apoyo	<ul style="list-style-type: none"> Debilidad Postura en rana Hipotonía Fasciculaciones de la lengua Hiporreflexia, arreflexia Dificultades para la succión y tragar Insuficiencia respiratoria 	1-2 copias en el 80% de los pacientes
Tipo II (30%)	AME intermedia (se sientan)	6-18 meses	>2 años, ~70% vivos a los 25 años	Se sienta de forma independiente, nunca deambulación	<ul style="list-style-type: none"> Debilidad proximal Hipotonía Tremor postural de la mano Hiporreflexia Habilidades intelectuales normales o por encima de la media en la adolescencia Escoliosis 	3 copias en >80% de pacientes
Tipo III (10%)	Enfermedad de Kugelberg-Welander, AME leve (llegan a andar)	>18 meses Tipo IIIA (antes de 3 años) Tipo IIIB (después de 3 años)	La mayoría normal	Deambulación	<ul style="list-style-type: none"> Puede tener temblor de manos Se asemeja a la distrofia muscular 	3-4 copias en el 96% de pacientes
Tipo IV (AME del adulto) (1%)	AME del adulto	>21 años	Normal	Normal		≥4 copias

*Los tipos I, IA, IB y IC suman el 60% del total de AME.

Modificada de Darras BT: Spinal muscular atrophies, *Pediatr Clin North Am* 62:743-766, 2015; Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST: Spinal muscular atrophy: controversies and challenges, *Lancet Neurol* 11:443-452, 2012.



Fig. 630.1 Atrofia muscular espinal tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffmann): manifestaciones clínicas de debilidad muscular axial y de las extremidades en un lactante de 4 meses con hipotonía y debilidad graves. Con suspensión vertical (**A**), noténtese las extremidades inferiores colgantes con falta de flexión de la cadera, la tendencia de las extremidades superiores a deslizarse a través de las manos del examinador y la falta de flexión del cuello con la caída de la cabeza resultante. Cuando el sujeto esté en posición supina, obsérvese la posición de rana y la falta de respuesta de tracción (**B**) y la caída de la cabeza (**C**), con los intentos del examinador de tirar del bebé hacia una posición sentada. (De Oskouie M, Darras BT, De Vivo DC: Spinal muscular atrophy: 125 years later and on the verge of a cure. En Sumner CJ, Paushkin S, Ko C-P, eds: Spinal muscular atrophy: disease mechanisms and therapy, San Diego, 2017, Academic Press, Chapters 1 and 3-19.)

Tabla 630.8 Diagnóstico diferencial de la atrofia muscular espinal 5q

TRASTORNOS DE LA MÉDULA ESPINAL

Neoplasias (AME tipos I, II, III)

Otras mielopatías (AME tipos I, II, III)

OTROS TRASTORNOS DE LAS NEURONAS MOTORAS

AMERD1 (AME tipo I)

Atrofia muscular juvenil de la extremidad superior distal (enfermedad de Hirayama)

Enfermedad de Fazio-Londe, síndrome de Brown-Vialetto-van Laere

Otras AME no 5q (AME tipos I, II, III)

ELA juvenil (AME tipos I, II, III)

NEUROPATÍAS

Neuropatías congénitas hipomielinizantes o axonales (AME tipos I, II)

Neuropatías hereditarias motoras y sensoriales (AME tipos I, II, III)

CIDP (AME tipos II, III)

TRASTORNOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

Botulismo (AME tipo I)

Síndromes miasténicos congénitos (AME tipos I, II, III)

Síndrome miasténico de Lambert-Eaton (AME tipo III)

Miastenia grave autoinmune (AME tipos II, III)

MIOPATÍAS

Miopatías congénitas (AME tipos I, II, III)

Distrofia miotónica congénita (AME tipo I)

Distrofias musculares congénitas (AME tipos I, II)

Distrofias musculares (DMD/DMB, LGMD) (AME tipo III)

Miopatías mitocondriales (AME tipos I, II, III)

Maltasa ácida/enfermedad de Pompe (AME tipos I, II, III)

Otras miopatías metabólicas (AME tipos I, II, III)

Miopatías inflamatorias (AME tipo III)

Canalopatías (AME tipo III)

OTROS TRASTORNOS

Anomalías cromosómicas (AME tipos I, II, III)

Síndrome de Prader-Willi (AME tipo III)

Anomalías del sistema nervioso central (AME tipos I, II, III)

Deficiencia de hexosaminidasa A (AME tipos III, IV)

DMB, distrofia muscular de Becker; DMD, distrofia muscular de Duchenne; ELA, esclerosis lateral amiotrófica; LGMD, distrofia muscular de la cintura y extremidades; PDIC: polineuropatía inflamatoria crónica; AMERD1, atrofia muscular espinal con dificultad respiratoria 1.

De Darras BT, Monani UR, De Vivo DC: Genetic disorders affecting the motor neuron: spinal muscular atrophy. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Box 139-1.

postura de rana, ausencia de reflejos tendinosos profundos fasciculaciones de la lengua y afectación selectiva de los músculos de la mandíbula axial e intercostal, pero con preservación del diafragma. La AME está en la lista de diagnóstico diferencial del síndrome de hipotonía infantil (v. cap. 628). Debido a la afectación de los músculos respiratorios intercostales existe un patrón de respiración abdominal paradójico típico, tórax en forma de campana y los débil (vídeo 630.1). Los bebés están hipotónicos con poco movimiento, incapaces de vencer la gravedad y carecen de sostén cefálico. Estos bebés raramente logran mejoras en la función motora ni consiguen hitos del desarrollo motor (v. fig. 626.1). En contraste con su severa debilidad, los bebés con AME tipo I tienen una expresión alerta con funciones cognitivas preservadas. No hay afectación de los músculos faciales y extraoculares en la presentación, aunque la debilidad facial ocurre en etapas posteriores de la enfermedad.

La AME tipo I no es homogénea en sí misma. Al menos tres subgrupos clínicos pueden definirse como 1) debilidad grave desde el nacimiento o el periodo neonatal, y el control de la cabeza nunca se logra; 2) presentación después del periodo neonatal, dentro de los primeros 2 meses, y el control de la cabeza nunca se logra, y 3) inicio después del periodo neonatal, y si se logra el control de la cabeza, algunos de los bebés pueden conseguir sentarse con apoyo. Puede haber una variedad de presentaciones clínicas y distintos tipos de afectación respiratoria y dificultades para tragar y succión débil en este grupo de pacientes con AME tipo I.

Los niños con AME tipo I desarrollan insuficiencia respiratoria dentro de los primeros 2 años de vida y, sin soporte respiratorio y nutricional,

generalmente no sobreviven más allá de su segundo cumpleaños. Un manejo multidisciplinario (intervenciones respiratorias, gastrointestinales y ortopédicas) combinado con soporte ventilatorio no invasivo (NIV) y alimentación enteral ha cambiado el curso natural de la enfermedad a lo largo de los años. Hasta la fecha, la mediana del tiempo hasta la muerte o la ventilación no invasiva a tiempo completo (VNI > 16 h/día) es de 13,5 meses con una mejor atención respiratoria y nutricional de apoyo. Los lactantes con síntomas prenatales o al nacimiento se clasifican como un fenotipo poco frecuente, **AME tipo 0** (<1%); pueden presentarse con debilidad muscular severa, dificultad respiratoria, problemas de alimentación y afectación del nervio craneal. Las contracturas congénitas, que van desde el pie equino varo simple hasta la artrrogripnosis generalizada, ocurren en aproximadamente el 10% de los recién nacidos gravemente afectados (v. cap. 626.10). Existe una percepción de disminución de los movimientos intrauterinos por parte de la madre, y estos bebés generalmente fallecen durante los primeros meses de vida. Aunque las neuronas motoras son las principales afectadas por la AME, otros tejidos, incluidos el cerebro, el sistema cardíaco, el sistema vascular e incluso los nervios sensoriales, también pueden contribuir al fenotipo general, especialmente en las formas más graves de la enfermedad. Los defectos cardíacos congénitos del desarrollo en etapa temprana descritos en pacientes con AME grave, que generalmente llevan una copia de *SMN2*, incluyen defectos del tabique auricular, un ventrículo derecho dilatado, defectos del tabique ventricular y síndrome del corazón izquierdo hipoplásico. Estos pacientes también son propensos a una posible afectación del sistema nervioso autónomo, lo que puede provocar arritmia y muerte súbita. La vasculopatía puede ser otra presentación rara, y también se han descrito úlceras y necrosis de los dedos de manos y pies en dos pacientes con AME tipo I grave.

En la **AME tipo II**, los lactantes afectados suelen ser capaces de succionar y deglutir y la respiración es adecuada al inicio de la lactancia. El retraso en la consecución de los hitos motores gruesos o el estancamiento del desarrollo motor entre las edades de 6 y 18 meses es bastante típico de esta forma. La debilidad muscular proximal es también más marcada en las extremidades inferiores en comparación con las extremidades superiores. Los pacientes pueden sentarse sin apoyo pero no pueden caminar independientemente. Estos niños muestran debilidad muscular progresiva, pero muchos sobreviven hasta la edad escolar o incluso hasta una edad mayor, aunque tienen que estar confinados a una silla de ruedas y presentan graves discapacidades. Con la edad desarrollan una voz nasal y problemas de deglución. Las complicaciones respiratorias son menos graves y se desarrollan más tarde durante el curso de la enfermedad. La escoliosis se convierte en una complicación fundamental en muchos pacientes con tiempos de supervivencia prolongada. El reflujo gastroesofágico puede conducir a malnutrición o a aspiración con una obstrucción aguda de la vía aérea o neumonía.

La **enfermedad de Kugelberg-Welander** es la AME más leve (**tipo III**), y los pacientes pueden no presentar síntomas durante el periodo de lactante. La debilidad muscular progresiva es de distribución proximal, con mayor afectación de los músculos de la cintura escapular. Los pacientes no pierden la marcha y desarrollan una evolución variable de debilidad muscular proximal después de los 18 meses. Puede haber una transición a la AME tipo II, y la pérdida de la deambulación puede ocurrir en algún momento durante el curso de la enfermedad. Los síntomas de debilidad muscular bulbar son raros. Los pacientes con esta forma de AME pueden tener hipertrofia muscular en lugar de atrofia, y puede confundirse fácilmente con una distrofia muscular (vídeo 630.2). La supervivencia puede prolongarse hasta la vida adulta. Las fasciculaciones son un signo clínico específico de denervación muscular. En niños delgados pueden observarse en el músculo deltoides, en el bíceps braquial y en ocasiones en el cuádriceps femoral, pero estos movimientos ondulantes involuntarios continuos pueden estar enmascarados cuando hay una gruesa capa de tejido adiposo subcutáneo. Las fasciculaciones se observan mejor en la lengua, donde apenas existe tejido celular subcutáneo entre la capa muscular y el epitelio. Cuando se contraen los músculos lingüales intrínsecos, como al llorar o al protruir la lengua, las fasciculaciones son más difíciles de observar que cuando la lengua se encuentra relajada. Son frecuentes los calambres y las mialgias de los músculos apendiculares y axiales, especialmente en etapas más tardías, y pueden aparecer problemas miccionales, aunque los pacientes adolescentes pueden avergonzarse de decirlo salvo que el facultativo pregunte por ello directamente.

Los dedos extendidos de los niños con AME suelen mostrar un temblor característico (*polimirimioclonías*) debido a las fasciculaciones y la debilidad muscular (vídeo 630.3). No debe confundirse con el temblor cerebeloso.

El fenotipo adulto de la enfermedad es la **AME tipo IV**, que se caracteriza por una debilidad muscular leve con un inicio generalmente en la segunda o tercera década de la vida.

Puede haber una variabilidad intrafamiliar en la expresión clínica de la enfermedad.

La inteligencia es normal y los niños suelen parecer más brillantes que sus compañeros sanos, debido a que el esfuerzo que no pueden dedicar a las actividades físicas lo dirigen a las intelectuales, y a menudo están más habituados al lenguaje de los adultos que al infantil por las repercusiones sociales de la enfermedad. El deterioro progresivo de la deambulación y el riesgo elevado de caídas y de fracturas de huesos largos o de la pelvis requieren finalmente el uso de una silla de ruedas; con frecuencia se necesita una silla de ruedas eléctrica porque la debilidad en las extremidades superiores no permite al paciente empujar manualmente las ruedas. La escoliosis progresiva es otra complicación seria y puede tener un efecto adverso posterior sobre la respiración.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los niveles de creatina cinasa (CK) sérica pueden ser normales, pero suelen estar ligeramente elevados (por encima de 2 a 4 veces el límite de la normalidad), pero usualmente no más de 10 veces sobre el límite normal. La placa de tórax en el inicio temprano de la enfermedad puede presentar costillas finas. La electrocardiografía (ECG) puede servir como una herramienta simple y práctica en pacientes con AME para demostrar un temblor basal como un artefacto que representa fibrilaciones musculares más prominentes en la derivación II (fig. 630.2). Aunque se observa principalmente en las enfermedades de las neuronas motoras inferiores, incluida la poliomielitis, el reconocimiento de este patrón de ECG puede evitar más pruebas electrofisiológicas (electromiografía [EMG] y estudios de conducción nerviosa [NCS]) en pacientes con AME. Los estudios electrofisiológicos (EMG-NCS) deben reservarse para pacientes con presentación atípica seleccionados. Los resultados de la velocidad de conducción motora son normales, salvo en los estadios terminales de la enfermedad, donde se observa un ligero retraso, siendo una característica importante

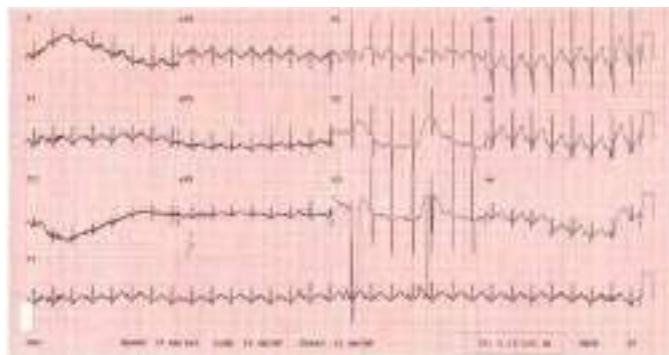


Fig. 630.2 El electrocardiograma estándar de 12 derivaciones (25 mm/s, 10 mV/mm, filtro de diagnóstico 0,05-150 Hz) mostró fibrilaciones musculares somáticas difusas, temblor basal, más prominente en la derivación II.

para diferenciar la AME de la neuropatía periférica. El EMG muestra potenciales de fibrilación y otros signos de denervación muscular. No es necesaria una biopsia muscular, que demostraría un patrón neurogénico con atrofia en todas las formas de AME.

DIAGNÓSTICO

La prueba diagnóstica de primer nivel más simple y definitiva en un paciente con sospecha clínica de AME y niveles de CK en suero normales y/o ligeramente elevados es un marcador genético molecular en la sangre para la delección en homocigosis de *SMN1* (tabla 630.9). El diagnóstico de referencia actual es la delección/mutación *SMN1* y el número de copias *SMN2*, con un estándar mínimo para la prueba de delección de *SMN1*. La ausencia del exón 7 de *SMN1* (con o sin delección del exón 8) confirma el diagnóstico de AME. La prueba genética para la AME tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad de casi el 100% (v. tabla 630.9). Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real y de amplificación de sonda dependiente de la ligadura múltiple (MLPA) proporcionan el número de copias del gen *SMN1* de forma rápida y fiable. Los ensayos semicuantitativos mejoran la sensibilidad diagnóstica hasta en un 98%. De acuerdo con diferentes escenarios, por ejemplo, si el paciente tiene una sola copia de *SMN1*, la región de codificación del segundo alelo no deletreado debe secuenciarse para identificar la segunda mutación causal, incluidas mutaciones puntuales, inserciones y delecciones. Cabe destacar que en ~30% de los pacientes con fenotipo clínico, las mutaciones no se detectan en la región de codificación *SMN1/SMN2*, que es más común para pacientes con AME tipo III. La secuenciación directa del gen también se recomienda en pacientes con diagnóstico clínico, dos copias de *SMN1* y antecedentes de consanguinidad.

La biopsia muscular se utilizó para el diagnóstico antes de que estuviera disponible el marcador genético a partir de muestras sanguíneas, y la biopsia muscular se usa ahora más selectivamente en pacientes que muestran hallazgos genéticos equívocos o negativos. La biopsia muscular en la lactancia revela un patrón característico de denervación perinatal que es diferente del patrón del músculo maduro. Existen grupos de fibras tipo I gigantes mezcladas con fascículos de fibras muy atróficas de ambos tipos histoquímicos (fig. 630.3). También se pueden ver fibras musculares inmaduras diseminadas que parecen miotúbulos. En la AME juvenil, el patrón puede ser más similar al del músculo adulto que ha sufrido muchos ciclos de denervación y reinervación. Los cambios neurógenos en el músculo también pueden visualizarse mediante EMG, pero, en la infancia, los resultados son menos concluyentes que la biopsia muscular. La biopsia de nervio sural solo se realiza ocasionalmente en la actualidad, pero muestra leves cambios neuropáticos, y la velocidad de conducción nerviosa sensitiva puede estar retrasada; también puede verse hipertrofia y desmielinización de los axones. En la autopsia se observan cambios degenerativos leves en las neuronas sensitivas de los ganglios de las raíces dorsales y en los núcleos somatosensitivos del tálamo, pero estas alteraciones no se traducen clínicamente en forma de hipoestesia ni de parestesias. Las lesiones neuropatológicas más pronunciadas son la extensa degeneración neuronal y gliosis en las astas ventrales de la médula espinal y en los núcleos motores del tronco del encéfalo, especialmente en el núcleo del hipogloso. En casos raros, las características clínicas similares a

Tabla 630.9 Pruebas de genética molecular en la atrofia muscular espinal

TIPO DE MUTACIÓN	PRUEBA APlicADA	TASA DE DETECCIÓN DE LA MUTACIÓN
Delección en homocigosis del exón 7*	<i>SMN1</i> Análisis de mutaciones dirigidas Análisis de enzimas de restricción/reacción en cadena de la polimerasa o metodologías de amplificación con sondas de ligadura múltiple	Aproximadamente 95-98%
Heterocigosis compuesta (delección de <i>SMN1</i> en el exón 7 [alelo 1] y mutación intrágénica en <i>SMN1</i> † [alelo 2])	Análisis de mutaciones dirigidas en combinación con el análisis de secuencia <i>SMN1</i> ‡	2-5%
Número de copias de <i>SMN2</i>	Analisis cuantitativo de la reacción en cadena de la polimerasa y otras metodologías§	No disponible

*La prueba para la delección del exón 8 no es necesaria.

†Pequeñas delecciones/inserciones intrágénicas y mutaciones sin sentido, de cambio de erróneo y de splicing.

‡No se detectan delecciones/duplicaciones de genes completos.

||El número de copia *SMN2* varía de 0 a 5.

§MLPA, PCR de gran alcance, CMA que incluye los segmentos cromosómicos de *SMN1* y *SMN2*.

De Darras BT: Spinal muscular atrophies, *Pediatr Clin North Am* 62: 743-766, 2015; adaptada de Markowitz JA, Singh P, Darras BT: Spinal muscular atrophy: a clinical and research update, *Pediatr Neurol* 46:1-12, 2012.

las de la AME pueden ser una manifestación clínica de las enfermedades mitocondriales (mutaciones *SCO2*, *DGUOK* y *TK2*). *SCO2* codifica una de las proteínas de ensamblaje COX, y las dos últimas mutaciones genéticas están asociadas con síndromes de depleción de ADN mitocondrial. Los niveles séricos de CK inesperadamente elevados en algún momento del curso clínico de estos pacientes pueden ser una pista para considerar una enfermedad mitocondrial en el diagnóstico diferencial. Dependiendo de la etapa y la progresión de la enfermedad, una biopsia muscular que demuestre fibras rojas irregulares y fibras deficientes en COX puede ayudar en el diagnóstico diferencial.

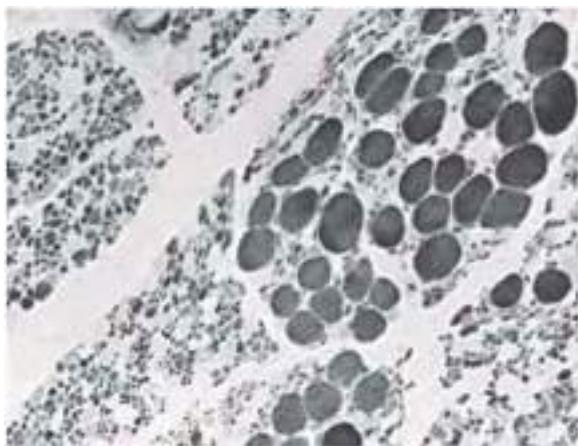


Fig. 630.3 Biopsia muscular de un neonato con atrofia muscular espinal. Se observan grupos de fibras tipo I gigantes (teñidas de oscuro) en los fascículos del músculo y atrofia grave de ambos tipos histocímicos de fibras. Este es el patrón característico de la denervación muscular perinatal. Adenosina trifosfatasa miofibrilar preincubada a un pH de 4,6 ($\times 400$).

GENÉTICA

Se dispone de sondas de ADN para el diagnóstico molecular en muestras sanguíneas o en biopsias de tejido muscular o de vellosidades coriónicas para los casos sospechosos o para diagnóstico prenatal. La mayoría de los casos se heredan con carácter autosómico recesivo.

El locus genético para las tres formas frecuentes de AME se encuentra en el cromosoma 5 bp y se debe a una delección en el locus 5q11-q13, lo que indica que son variantes de la misma enfermedad y no enfermedades diferentes. El gen *SMN1* tiene un peso molecular de 38 kDa y contiene 8 exones que abarcan 20 kb, con exones teloméricos y centroméricos que difieren solo en 5 pb y dan lugar a un producto de transcripción que codifica 294 aminoácidos. *SMN1* está duplicado en un gen altamente homólogo llamado *SMN2* y ambos genes se transcriben. *SMN2* permanece presente en todos los pacientes con AME, aunque no puede compensar completamente el defecto de *SMN1*. Sin embargo, una base molecular para la correlación entre el número de copias de *SMN2* y la gravedad clínica de la AME es la capacidad de *SMN2* para codificar una pequeña cantidad idéntica de la proteína SMN. La diferencia crítica entre los genes *SMN1* y *SMN2* es una transición de citosina (C) a timina (T) en el exón 7 de *SMN2* (fig. 630.4).

El complejo SMN tiene un papel en la formación de pequeñas ribonucleoproteínas nucleares (snRNP), a través del ensamblaje de proteínas Sm (una familia distintiva de pequeñas proteínas asociadas al ARN) en pequeños ARN nucleares (SnRNA). Se ha formulado la hipótesis que la deficiencia de SMN y la capacidad reducida de ensamblaje de snRNP causen un splicing o transporte aberrante de RNP a las neuronas motoras. La desregulación de genes involucrados en la sinaptogénesis y el mantenimiento de las uniones neuromusculares en estudios en animales posiblemente expliquen la vulnerabilidad especial de las neuronas motoras. Una segunda teoría es que, independientemente del ensamblaje de snRNP, SMN puede tener una función específica de neurona motora, como el transporte de ARNm a lo largo del axón. Considerando la longitud de los axones, la integridad de las uniones neuromusculares y las interacciones con el músculo esquelético, la deficiencia de proteínas SMN puede ser perjudicial para las neuronas motoras. SMN se localiza en estructuras similares a puntos brillantes, llamadas gomas (gémelos o cuerpos de Cajal) en el núcleo. También está presente en otras estructuras celulares, como el aparato de Golgi, las membranas celulares y, especialmente, los compartimentos del axón y el cono de crecimiento de

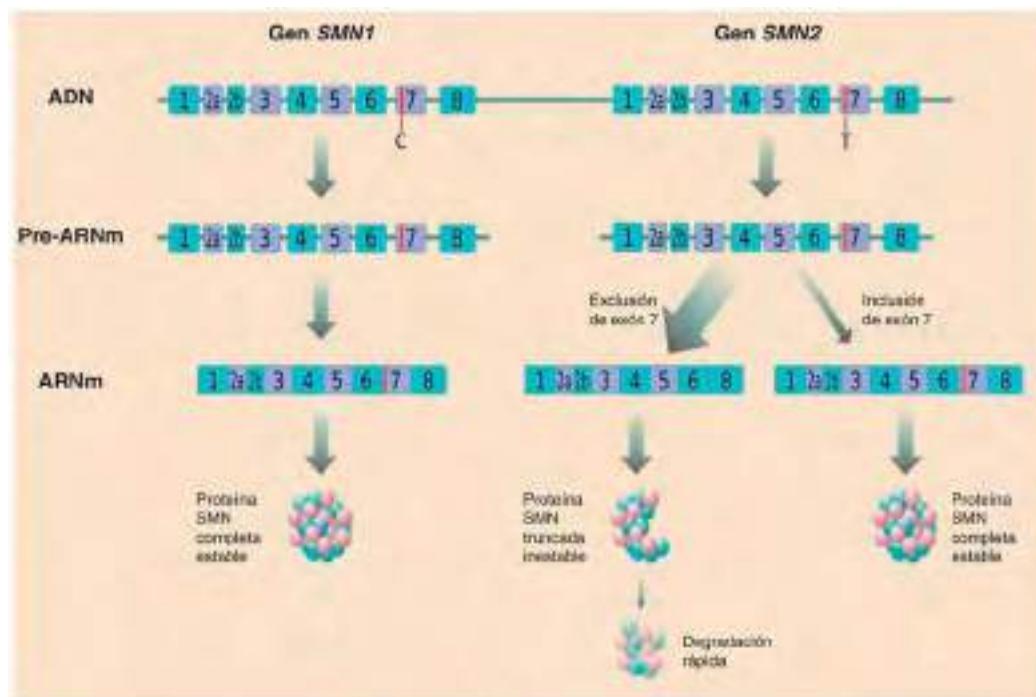


Fig. 630.4 Genética de la atrofia muscular espinal. En humanos, la proteína SMN está codificada por los genes *SMN1* y *SMN2*. La sustitución de C a T en el exón 7 de *SMN2* es traslacionalmente silenciosa, pero altera el splicing de manera que la mayoría de las transcripciones de *SMN2* carecen del exón 7 y la proteína truncada es inestable. Normalmente, *SMN1* produce abundante proteína SMN. En la AME, la mutación en homocigosis de *SMN1* da como resultado solo una pequeña cantidad de proteína SMN funcional, contribuida por los números de copia variables de *SMN2*. ARNm 5, ARN mensajero; SMN 5, neurona motora de supervivencia. (De Farrar MA, Park SB, Vucic S, et al: Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy, Ann Neurol 81:355-368, 2017.)

las neuronas motoras. Debido a su localización en gránulos de ribonucleoproteína en neuronas y conos de crecimiento en neuronas, SMN modula el crecimiento axonal y la localización del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) β-actina en conos de crecimiento de neuronas motoras. El deterioro funcional temprano de la conectividad sensorial-motora en modelos animales mostró que la pérdida de neuronas motoras sigue a la pérdida de sinapsis aferentes con el mismo patrón temporal y topográfico, con cambios que ocurren primero en las neuronas motoras que inervan los músculos proximales y los músculos axiales, y luego los músculos distales. La tercera vista conecta la función SMN, de manera directa o indirecta, con la actina y los procesos dependientes de actina. Existe un aumento en el espectro de la función SMN, que incluye la movilización de la actina, transporte vesicular, traducción y tráfico de proteínas, transporte de ARNm, apoptosis y muchos otros, que se reflejan en los hallazgos fisiopatológicos generalizados descritos en humanos y modelos animales (fig. 630.5).

La gravedad de la enfermedad está inversamente correlacionada con la cantidad de proteína SMN funcional. En ese sentido, aparte del número de copias de *SMN2*, que es el principal modificador protector, la gravedad del fenotipo también puede verse influida por otros modificadores genéticos, como la plastina 3 y la neurocalcina. La deficiencia nutricional, el estrés oxidativo y la hipoxia pueden contribuir a alteraciones generalizadas del splicing, incluido *SMN2*, y afectar la progresión de la enfermedad.

Las pruebas de los portadores mediante análisis de dosis están disponibles y se basan en una PCR semicuantitativa en tiempo real o MLPA. En este contexto se deben considerar las limitaciones de las pruebas moleculares, las dificultades para predecir el fenotipo de la descendencia basándose únicamente en el número de copias de *SMN2* y el efecto sobre la planificación reproductiva.

El cribado de los recién nacidos está dirigido a identificar pacientes con AME presintomática. Se ha desarrollado la extracción de ácido desoxirribonucleico (ADN) de pruebas de cribado de sangre del talón del recién nacido, seguida de una matriz de microperlas líquidas o técnicas de PCR en tiempo real, lo que ayuda a identificar las delecciones en homocigosis de *SMN1*. Los retos en el cribado neonatal incluyen la incapacidad de detectar portadores de delecciones en heterocigosis de *SMN1* y la cantidad de copias de *SMN2*.

MANEJO

Un manejo multidisciplinario y de soporte es la clave en el manejo de un paciente con AME. La coordinación del seguimiento debe ser llevada a cabo por un experto en trastornos neuromusulares, y el equipo idealmente debe incluir un neurólogo pediátrico y uno de adultos, neumólogos, genetistas, gastroenterólogos, médicos de cuidados paliativos, especialistas en rehabilitación, cirujanos ortopédicos y profesionales de la salud aliados. La declaración de consenso para el estándar de atención en AME incluye secciones de cuidados éticos y paliativos. A pesar del aumento de los estándares y los avances tecnológicos, existe una gran variabilidad en términos de soporte ventilatorio, soporte nutricional y cirugía de escoliosis. En cuanto a los avances en los tratamientos modificadores de la enfermedad que cambiarán el curso natural de la enfermedad, las opciones de atención y tratamiento deben discutirse claramente con la familia y/o los pacientes para definir las expectativas, la calidad de vida y las cuestiones de cuidados paliativos. Debido a que la AME es una enfermedad dinámica por naturaleza, se debe introducir un plan proactivo en casi todos los subtemas de atención (tabla 630.10). En general, el tratamiento de soporte debe apuntar a ayudar al paciente a ser funcionalmente tan independiente como sea posible.

Avances terapéuticos

El oligonucleótido antisentido SMN (ASO) nusinersen administrado por vía intratecal está aprobado por la FDA de los EE. UU. y por la Agencia Europea de Medicamentos para todo tipo de pacientes con AME. Modifica el splicing de *SMN2* al inducir un aumento de la retención del exón 7 en el pre-ARNm de *SMN2*, lo que finalmente permite un producto proteico similar a *SMN1*. Los estudios de fase 1 a fase 3 en pacientes con AME tipo I (0-6 meses) y AME tipos II/III (2-14 años) mostraron una seguridad adecuada, tolerabilidad y una eficacia clínica alentadora. El objetivo primario de valoración se cumplió en cada estudio en el análisis intermedio, con una mejora estadísticamente significativa de los hitos motores. En un ensayo clínico abierto, el efecto también se ha probado en pacientes presintomáticos con AME, con resultados favorables hasta el momento. Es necesario un seguimiento a largo plazo para evaluar el efecto de este tratamiento en diferentes etapas de la enfermedad. La escoliosis, las intervenciones quirúrgicas y la enfermedad respiratoria grave pueden complicar el procedimiento de punción lumbar.

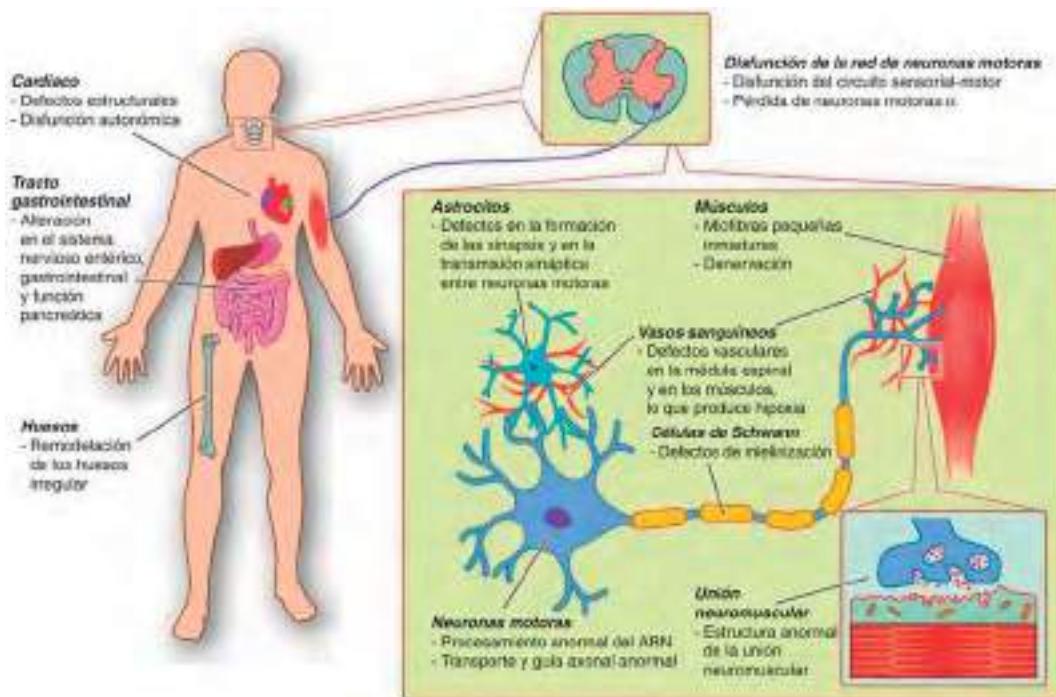


Fig. 630.5 Hallazgos fisiopatológicos en la AME. Se han identificado múltiples anomalías funcionales en las redes motoras en ratones y humanos con AME, incluidos defectos en astrocitos, células de Schwann, neuronas motoras y músculo esquelético. Los fenotipos asociados a la enfermedad también se han reportado en una variedad de otros órganos en ratones AME (en algunos casos con el respaldo de datos de pacientes humanos), incluyendo anormalidades estructurales y funcionales cardíacas, disfunción del tracto gastrointestinal y remodelación ósea irregular. Un posible factor unificador puede ser una deficiencia en el desarrollo de la vasculatura en la AME, con la hipoxia resultante que probablemente afecte a una variedad de tipos de células. AME, atrofia muscular espinal. (De Farrar MA, Park SB, Vucic S, et al: Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy, Ann Neurol 81:355-368, 2017.)

Tabla 630.10 Manejo de la atrofia muscular espinal

	PROBLEMAS	ESTUDIOS	INTERVENCIONES
Respiratorio	Debilidad muscular respiratoria Respiración paradójica, tórax en forma de campana Tos débil Dificultades en la movilización de moco Infecciones pulmonares recurrentes Tapones de moco Atelectasia Insuficiencia respiratoria	Efectividad de la tos Pruebas de función de los músculos respiratorios Oximetría nocturna Capacidad vital forzada (>6 años) Polisomnografía durante la noche si se sospechan trastornos respiratorios Infecciones respiratorias agudas	Remitir a un especialista en respiratorio Inmunizaciones de rutina Vacunación anual contra la gripe Técnicas de depuración de las vías respiratorias y asistencia para la tos (fisioterapia torácica, drenaje postural, asistencia mecánica o manual para la tos) Dispositivos respiratorios: ventilación no invasiva (nocturna y/o diurna si está indicado)* Los antibióticos ayudan al aclaramiento mucociliar de las vías respiratorias Aumento del soporte de ventilatorio*
Nutricional	Disfunción de deglución Fallo de medro Tiempos de alimentación prolongados Reflujo gastroesofágico Alto riesgo de neumonía por aspiración Estreñimiento Vaciado gástrico enlentecido Aumento de la masa grasa y riesgo particular de sobrepeso (pacientes con AME no deambulantes tipo II) Disminución de la intensidad mineral ósea	Evaluación de la alimentación y deglución Evaluar la ingesta calórica Evaluar signos de reflujo o aspiración Evaluar el estreñimiento Evaluar el estado de calcio y vitamina D	Suplementos nutricionales Modificaciones en la consistencia de los alimentos Optimizar la ingesta oral Alteraciones de los lugares de apoyo Gastostomía nasogástrica, nasoyeyunal o percutánea (tan pronto como se reconozca una ingesta oral reducida) Funduplicatura de Nissen (si está indicado) Hidratación, aperitivos orales regulares Suplementos de calcio y vitamina D (si está indicado)
Fisioterapia ortopédica	Escoliosis, subluxación de cadera, contracturas articulares (pacientes con AME no deambulantes tipo II) Dolor Movilidad limitada	Postura, movilidad, función Contracturas Escoliosis Subluxación/luxación de cadera	Equipamiento para ayudar con la movilidad, el autocuidado y la función Fisioterapia, férulas, ortesis Cirugía de la columna† Estiramiento, posicionamiento adecuado Ejercicios con baja resistencia o alta repetición Evaluación con escalas motoras funcionales desarrolladas para pacientes con AME
Otros órganos involucrados	Masa muscular reducida Mayor riesgo de hipoglucemia durante el ayuno Insuficiencia cardiaca congénita (AME tipo 0) Obesidad, hiperinsulinemia con resistencia a la insulina y/o alteración del metabolismo de la glucosa (pacientes con AME tipo II no ambulatorios)	Considérese la hipoglucemia durante la cirugía y los episodios febriles Evaluar el metabolismo de la glucosa si está indicado	Tratamiento apropiado si está indicado Remitir a cardiólogo Remitir al endocrinólogo
Psicológico	Cuestiones relacionadas con los índices de calidad de vida Evaluación del núcleo familiar	Evaluar la depresión/ansiedad	Asesoramiento, farmacoterapia Referencias apropiadas

El manejo de la AME incorpora un enfoque multidisciplinario y de soporte, que incluye neurólogos (adultos y pediátricos), médicos de respiratorio, genetistas, gastroenterólogos, médicos de cuidados paliativos, especialistas en rehabilitación, cirujanos ortopédicos y profesionales de la salud relacionados.

*El nivel apropiado de soporte intervenciónista para prolongar la vida, particularmente en la AME tipo I, es controvertido, y la declaración de consenso reconoce la importancia del diálogo con la familia para explorar y definir la posible calidad de vida y los problemas de los cuidados paliativos. La filosofía y la introducción del soporte respiratorio proactivo en pacientes con AME tipo I varía considerablemente y la práctica varía internacionalmente.

†No hay consenso sobre el manejo de la escoliosis o la subluxación/luxación de la cadera en pacientes no ambulatorios. Si no hay una progresión rápida de la escoliosis, la cirugía debe retrasarse hasta al menos los 10-12 años de edad para permitir un crecimiento óptimo. De lo contrario, se deben considerar las barras de crecimiento y las costillas de titanio protésicas expandibles verticales. Se debe tener en cuenta la posibilidad de administración intratecal de medicamentos.

Modificada de Farrar MA, Park SB, Vucic S, et al: Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy, Ann Neurol, 81:355-368, 2017; y de Pechman A, Kirschner J: Diagnosis and new treatment avenues in spinal muscular atrophy, *Neuropediatrics* 48(4):273-281, 2017.

Las moléculas pequeñas administradas por vía oral (RG7916 y LMI070) también pueden promover la inclusión del exón 7 y están actualmente en investigación.

Otro enfoque terapéutico es la terapia génica (AVXS-101) para reemplazar *SMN1* y, así, aumentar la producción de la proteína SMN de longitud completa. El vector viral asociado a adenovirus (AAV-9) puede transportar una copia funcional de *SMN1* que cruza la barrera hematoencefálica. Un análisis intermedio de un ensayo clínico de fase I de AVXS-101 administrado por vía intravenosa en pacientes con AME tipo I reveló un perfil de seguridad y eficacia, con el logro de hitos motores.

En cuanto a estrategias neuroprotectoras, los estudios de fase 2 con *oleosoxime* oral (TRO19622) en la población de pacientes con AME tipo II o no ambulante tipo III mostraron estabilización o mejoría en comparación con placebo. Aunque no se alcanzó el objetivo primario, la *oleosoxime* era segura y podría usarse en combinación con otros medicamentos dirigidos

a otros mecanismos de la enfermedad. El papel del ejercicio como medida neuroprotectora también está bajo investigación. Los ensayos clínicos actuales también incluyen un activador rápido de troponina esquelética (CK2127107), piridostigmina y 4-aminopiridina para mejorar la función nerviosa o muscular.

El **consejo genético**, dependiendo de las pruebas de detección de portadores, o en presencia de un niño previamente afectado con AME, puede ayudar con la planificación reproductiva (diagnóstico prenatal o diagnóstico de preimplantación). El **diagnóstico prenatal** debe ofrecerse a las familias con un paciente índice en la familia (el riesgo de recurrencia es del 25%), y el cribado prenatal mediante el análisis de vellosidades corionicas entre la 10.^a y la 12.^a semana de gestación del embarazo puede servir para el análisis de delecciones/mutaciones de *SMN1*.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

630.3 Otras enfermedades de la neurona motora

Goknur Haliloglu

Las enfermedades de las neuronas motoras (EMN) son un grupo heterogéneo de trastornos neurodegenerativos progresivos caracterizados por disfunción neuronal superior e inferior, con inicio desde el nacimiento hasta la edad adulta. Se debe considerar una variedad de causas, que incluyen enfermedades hereditarias, inmunomedidas, infecciosas, paraneoplásicas y esporádicas.

La **parálisis flácida aguda** es la presentación más común de EMN en niños; puede ocurrir en brotes. La *poliomielitis* solía ser una causa fundamental de discapacidad crónica, pero, desde el empleo rutinario de la vacuna de la polio, esta infección vírica es poco común (v. cap. 276). Otros enterovirus, como los virus coxsackie y echo, o la vacuna de la polio con virus vivos también pueden causar una infección aguda en las neuronas motoras con síntomas y signos similares a la poliomielitis, aunque generalmente más leves. Las pruebas de la PCR y los cultivos virales del líquido cefalorraquídeo son diagnósticos. Se ha reportado una agrupación de casos de parálisis flácida aguda durante los brotes de enterovirus D68 en múltiples estados en niños (edad media de 7-11 años). La debilidad de las extremidades suele ser asimétrica e incluye debilidad bulbar, así como afectación de los nervios craneales VI y VII. La RM puede demostrar lesiones longitudinales de la médula espinal con afectación dominante de las células del asta anterior (fig. 630.6). La pleocitosis del líquido cefalorraquídeo y las proteínas elevadas son un hallazgo común. Los tratamientos propuestos incluyen los esteroides e inmunoglobulina intravenosa; la paresia persistente es una secuela frecuente. También se puede producir una infección de la neurona motora por el virus del Nilo Occidental.

En los niños, un inicio insidioso, una progresión lenta y antecedentes familiares pueden ser pistas para una base genética. Aunque la EMN más común en los niños es la AME asociada a 5q13, con un fenotipo típico o predominante de la neurona motora inferior, existe un grupo clínico y genéticamente heterogéneo de EMN que se superponen con **paraparesias espásticas hereditarias (PHE)**, **neuropatías sensoriales motoras hereditarias (HSMN)** y **formas juveniles de esclerosis lateral amiotrófica (ELA)**.

Un grupo menos común de EMN, no asociado con SMN1, se llama **AME no asociada a 5q13**; este grupo heterogéneo puede asociarse con AME ligadas al cromosoma X, autosómicas dominantes o autosómicas recesivas, **AME distal, AME segmentaria o neuropatías o neuronopatías motoras hereditarias distales**. Características adicionales, como sordera, epilepsia, encefalopatía, espasticidad, discapacidad visual o trastornos del tronco encefálico, cerebelosos, gastrointestinales o reumatológicos pueden ser indicativos de una afectación generalizada. Estos **fenotipos atípicos de AME** también se pueden llamar **síndromes de AME plus**, y muestran una superposición fenotípica extensa y heterogeneidad genética molecular (tabla 630.11). La afectación primaria de la neurona motora superior, con una pérdida progresiva de la neurona motora superior e inferior, caracteriza la **esclerosis lateral amiotrófica juvenil**, que es rara y, en última instancia, mortal.

Paralelamente a los avances en las técnicas de nueva generación ha habido un aumento en el rendimiento del diagnóstico molecular y una expansión de los fenotipos clínicos. Esto ayuda no solo a comprender el curso natural y los mecanismos fisiopatológicos comunes involucrados, sino que también indica el asesoramiento genético apropiado y el diagnóstico prenatal.

Se debe evaluar un patrón de debilidad, amiotrofia y progresión (compromiso proximal o distal, bulbar o respiratorio), la presencia de espasticidad, reflejos tendinosos profundos y antecedentes familiares. A diferencia de la AME típica, los estudios electrofisiológicos y la electromiografía (EMG) pueden servir como herramientas importantes para demostrar una base neurogénica. Se requiere una evaluación multisistémica, que incluye visión, audición y desarrollo cognitivo. La evaluación clínica y el reconocimiento de las características distintivas ayudarán a clasificar la EMN y considerar formas **tratables de EMN** en el diagnóstico diferencial.

La **AME con dificultad respiratoria (AMERD)** es una enfermedad autosómica recesiva rara debido a mutaciones en el gen que codifica IGHMBP2 en el cromosoma 11q13. A diferencia de la AME clásica tipo I, la **debilidad distal es predominante con parálisis diafragmática** que produce insuficiencia respiratoria grave. Por lo general hay una presentación temprana entre las 6 semanas y los 6 meses de edad, con retraso del crecimiento intrauterino, llanto y succión débiles y deformidades congénitas del pie. La radiografía de tórax de rutina puede revelar una *eventración*

diafragmática, que causa insuficiencia respiratoria temprana. También se han descrito pacientes atípicos con neuropatía periférica y sin afectación respiratoria. Más allá de los síntomas centrales, la disfunción sensorial y autónoma (sudoración excesiva, retención urinaria, estreñimiento y arritmia cardiaca), las convulsiones y la afectación progresiva del nervio craneal pueden ser características adicionales.

El **síndrome de Brown-Vialetto-van Laere (BVVL)** es un trastorno raro neurodegenerativo heterogéneo caracterizado por afectación de los nervios craneales VII a XII, debilidad facial progresiva, sordera neurosensorial, disfagia, amiotrofia de la lengua, fasciculaciones, parálisis bulbar e insuficiencia respiratoria. Puede presentarse a todas las edades. La debilidad de los brazos y las manos, la atrofia óptica y la ataxia pueden ser presentaciones adicionales. La presentación clínica del **síndrome de Fazio-Londe** es la misma, y se caracteriza por una parálisis bulbar progresiva que resulta de la degeneración de la neurona motora más en el tronco encefálico que en la médula espinal, sin sordera neurosensorial.

La identificación de mutaciones en los genes transportadores de riboflavina (v. tabla 630.11) proporcionó una estrategia terapéutica dirigida, con *suplementos de riboflavina en dosis altas* orales o intravenosas con una dosis habitual de 10 mg/kg/día. La respuesta clínica en este grupo puede ser variable, desde una respuesta rápida hasta una mejoría gradual durante 12 meses, estabilización clínica o raramente ninguna respuesta. También debe tenerse en cuenta el reconocimiento de *perfíles anormales de acilcarnitina* que imitan la *deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa* en el BVVL. También es evidente una respuesta bioquímica al *tratamiento*. El fenotipo central común de esta EMN tratable incluye neuropatía axonal sensoriomotora progresiva (que se manifiesta con ataxia sensorial y debilidad grave de las extremidades superiores y músculos axiales con potencia muscular claramente conservada de las extremidades inferiores), pérdida auditiva, atrofia óptica e insuficiencia respiratoria.

La forma clásica de **hipoplasia pontocerebelosa con AME (PCH1)** se caracteriza por hipotonía severa, arreflexia, debilidad muscular, discapacidad visual central, disfagia, insuficiencia respiratoria y microcefalia adquirida, con presentación en los primeros meses de vida y muerte durante la infancia. Existe un amplio espectro clínico, con un inicio prenatal grave que representa el extremo más severo del espectro con artrrogripnosis y polihidramnios.

La **AME con epilepsia mioclónica progresiva (AMEPME)** se caracteriza por una epilepsia mioclónica progresiva resistente al tratamiento combinada con debilidad muscular proximal, arreflexia, atrofia, debilidad progresiva y disfagia, seguida de hitos normales del desarrollo. Debilidad facial leve, fasciculaciones de la lengua, pérdida auditiva neurosensorial y temblor pueden ser características adicionales. Las variantes raras incluyen la *artritis poliarticular recientemente descrita con AME, AME leve sin convulsiones, estatus epiléptico mioclónico del párpado y ausencia y convulsiones atónicas* en la adolescencia.

La **artrrogripnosis letal con enfermedad de las células del asta anterior (LAAHD)** y la **AME con artrrogripnosis congénita y fracturas** son formas atípicas de AME dentro del espectro de acinesia/hipocinesia fetal (v. cap. 626.10).

Una variedad de **enfermedades mitocondriales** pueden presentarse con un fenotipo clínico similar a la AME. Además de la hipotonía, la debilidad y la insuficiencia respiratoria, existe un espectro más extenso de afectación multisistémica, como la miocardiopatía hipertrófica infantil, insuficiencia hepática, espasticidad, síndrome de Leigh, encefalopatía, convulsiones, disfunción del tronco encefálico, retraso del desarrollo global, ptosis, y oftalmoplejía. La acidosis láctica y el aumento de los niveles séricos de CK pueden ayudar aún más a incluir genes involucrados en las *proteínas de ensamblaje COX* y en los *síndromes de depleción mitocondrial* en el estudio genético molecular.

La **AME con predominio de las extremidades inferiores (AMELED)** se caracteriza por debilidad y atrofia muscular congénita o de inicio temprano, predominante en la extremidad inferior proximal. Nuevamente hay una amplia gama de presentaciones clínicas desde el periodo prenatal hasta la edad adulta. La espasticidad y el deterioro cognitivo pueden ser parte del cuadro clínico en algunos pacientes.

La **AME escapuloperoneal** es una afección autosómica dominante definida por su compromiso muscular selectivo, debilidad distal progresiva y atrofia. La parálisis laríngea, la sordera neurosensorial, la talla baja, la escoliosis y la extremidad leve y la displasia esquelética pueden acompañar al cuadro clínico.

Las neuronas motoras se ven afectadas por varias enfermedades metabólicas del sistema nervioso, como la gangliosidosis (enfermedad de Tay-Sachs), la ceroidolipofuscinosísis (enfermedad de Batten) y la glucogenosis II (enfermedad de Pompe), pero los signos de denervación pueden ser mínimos o estar solapados por la mayor afectación de otras partes del sistema nervioso



Fig. 630.6 RM de cerebro y médula espinal. Imagen axial FLAIR a nivel de la protuberancia que muestra una señal aumentada en el tegmentum (**A**; caso 2). La imagen axial FLAIR a nivel de la protuberancia muestra una señal aumentada en los núcleos dentados, en la derecha mayor que en la izquierda, y la imagen sagital ponderada en T2 de la columna cervical muestra hiperintensidad de segmento largo en el cordón ventral (**B, C**; caso 5). La imagen sagital ponderada en T2 muestra una señal aumentada extensa en el cordón central y la inflamación del cordón (**D**) en la presentación (**D a F**; caso 1). Cinco semanas después de la presentación, la imagen axial ponderada en T2 de la columna cervical muestra un aumento de la señal residual en las astas anteriores (**E**) y una imagen axial poscontraste ponderada en T1 muestra la mejora de la raíz del nervio ventral a nivel del cono medular (**F**). Imagen axial ponderada en T2 de la columna cervical que muestra un aumento de la señal en la materia gris central (**G**; caso 6). Los casos 2, 5 y 6 fueron niños con enterovirus D68 identificados en la nasofaringe. (De Messacar K, Schreiner TL, Maloney JA, et al: A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA, Lancet 385:1662-1671, 2015, Fig. 3.)

Tabla 630.11 Principales formas de AME no ligada a *SMN1* (AME no-5q, síndromes AME plus, AME atípicas)

TIPO DE VARIANTE DE AME	EDAD DE INICIO	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES	HERENCIA/GEN/FUNCIÓN DEL GEN
AME con hipoplasia pontocerebelosa (PCH1)	Infancia temprana	La hipotonía grave, la arreflexia, la debilidad muscular, la discapacidad visual central, la disfagia, la insuficiencia respiratoria, la microcefalia adquirida y la resonancia magnética craneal muestran hipoplasia cerebelosa con afectación variable de protuberancias	AR <i>VRK1</i> <i>EXOSC3</i> <i>EXOSC8</i> <i>TSEN54</i> <i>SLC25A6</i> Procesamiento del ARN <i>MORC2</i> Reparación del ADNmt, procesamiento del ARN, metabolismo lipídico
AME con epilepsia mioclónica progresiva (AMEPME)	Infancia con desarrollo inicial normal	Debilidad muscular proximal, hipotonía, arreflexia, desgaste muscular Fasciculación de la lengua y posible pérdida auditiva neurosensorial, artritis poliarticular y debilidad facial Epilepsia mioclónica farmacorresistente posterior	AR <i>ASA1</i> Arquitectura del citoesqueleto: ramificación axonal, autofagia (lisosomas)
AME con anomalías esqueléticas AME con artrogriposis congénita y fracturas AME ligado al X (AMEX2) Artrogriposis letal con degeneración de células del asta anterior (LAAHD) (finlandeses) Síndrome de contractura congénita letal 1 (LCCS1) (finlandeses) Síndrome de contractura congénita letal 2 (LCCS2) (israelíes-beduinos)	Antenatal	Artrogriposis, fracturas, defectos cardíacos, hipotonía grave, debilidad, arreflexia con fasciculaciones de la lengua e insuficiencia respiratoria Muerte temprana Fracturas congénitas, artrogriposis y fasciculación de la lengua Secuencia de deformación de la acinesia fetal Muerte intraútero o a los pocos días del parto Médula espinal normal Letal en el periodo fetal, la forma más grave de artrogriposis, médula espinal anormal con adelgazamiento marcado Contracturas congénitas, dismorfismo y afectación de la vejiga urinaria La mayoría tienen una muerte prematura	AR <i>SMN1</i> <i>TRIP4</i> <i>ASCC1</i> <i>UBA1</i> Procesamiento de ARN Ligado al X <i>UBE1</i> Degradación de proteínas a través de proteasomas AR <i>GLE1</i> Procesamiento de RNA - mediador para la exportación del mRNA AR <i>GLE1</i> Procesamiento de ARN mediador para la exportación del ARNm AR <i>ERBB3</i> Procesamiento de ARN-modulador de la fosfatidilinositol-3-cinasa/vía Akt
Trastornos de AME plus, enfermedades mitocondriales relacionadas Cardioencefalomiopatía con deficiencia de citocromo-c oxidasa (CEMCOX1) Síndrome de depleción mitocondrial 2 (MTDP2) Síndrome de depleción mitocondrial 3 (MTDP3)	Infancia Infancia/niñez Infancia	Fenotipo de AME con miocardiopatía hipertrófica, convulsiones, retraso psicomotor, oftalmoplejía, resonancia magnética craneal que muestra anomalías de la sustancia blanca y de los ganglios basales Hipotonía, debilidad muscular, insuficiencia respiratoria, retraso psicomotor con convulsiones y compromiso oftálmico Variabilidad amplia y progresiva AME con disfunción hepática de inicio infantil, nistagmo, atrofia cerebral y muerte	AR <i>SCO2</i> Estructura y función mitocondrial AR <i>TK2</i> Función mitocondrial, deplección del ADNmt AR <i>DGUOK</i> Función mitocondrial, deplección del ADNmt
Trastornos AME plus con patrones distintos de debilidad AME, extremidad inferior predominante 1 (AMELED1) AME, extremidad inferior predominante 2 (AMELED2) AME escapuloperoneal (AMESP) AME distal congénita (AMECD) AME con dificultad respiratoria (AMERD) AME con dificultad respiratoria 2 (AMERD2) Síndrome de Brown-Vialetto-van Laere (BVVL)	Congénita a la edad adulta Congénita a la edad adulta Aduldez temprana Congénita Infancia Desde la primera infancia hasta la edad adulta	No progresivo, debilidad predominante proximal de la pierna, patrón de resonancia magnética específica de la extremidad (preservación de los aductores de muslo y semitendinoso) Progresión lenta debilidad muscular (pierna proximal > pierna distal > brazos), algunas contracturas Debilidad progresiva de los músculos faciales y pectorales con parálisis laringea Puede tener sordera neurosensorial, anomalías esqueléticas, patrón específico de resonancia magnética de las extremidades (preservación de bíceps femoral y gastrocnemio medial) Piernas proximales y distales no progresivas, solo debilidad y contracturas Debilidad de extremidad inferior distal > extremidad inferior proximal > extremidad superior, con debilidad temprana del diafragma e insuficiencia respiratoria Parálisis pontobulbar progresiva con debilidad de brazos, manos y cara, ataxia, disfagia, pérdida de lengua y fasciculaciones, sordera neurosensorial, insuficiencia respiratoria temprana	AD <i>DYNC1H1</i> Dinámica del citoesqueleto, complejo de dineína para el transporte axonal AD <i>BICD2</i> Dinámica del citoesqueleto, complejo de dineína AD <i>TRPV4</i> Canal de calcio AD <i>TRPV4</i> Canal de calcio AR <i>IGHMBP2</i> Biogénesis del ribosomal en el procesamiento del ARN Ligada al X <i>LASIL</i> AR <i>SLC52A3</i> <i>SLC52A2</i> <i>UBQLN1</i> Transporte de vitaminas, degradación de proteínas a través del proteasoma

AD, autosómica dominante; ADNmt, ADN mitocondrial; AR, autosómica recesiva; ARN, ácido ribonucleico.

 Modificada de Teoh HL, Carey K, Sampaio H, et al: Inherited pediatric motor neuron disorders: beyond spinal muscular atrophy, *Neural Plast* 2017:6509493, 2017.

central o del músculo. La amiotrofia relacionada con la degeneración de la neurona motora inferior tiene un papel destacado en el futuro de trastornos multisistémicos, como la distrofia neuroaxonal infantil (INAD), la acalasia-addisonianismo-alacrima (AAA, triple A o síndrome de Allgrove) y el síndrome de Chédiak-Higashi (CHS).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 631

Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras

Harvey B. Sarnat

Las neuropatías hereditarias sensitivo-motoras (NHSM) son un grupo de enfermedades progresivas de los nervios periféricos ([tabla 631.1](#)). El componente motor suele dominar el cuadro clínico, pero en fases avanzadas también se manifiesta afectación sensitiva y autonómica. La biopsia del nervio sural solía ser el método diagnóstico más definitivo, pero al aumentar nuestros conocimientos sobre la genética molecular de este grupo de enfermedades, el diagnóstico puede confirmarse mediante pruebas genéticas menos invasivas. La electromiografía (EMG) continúa siendo un apoyo útil para el diagnóstico clínico y ayuda a distinguir entre las formas **desmielinizantes o hipomielinizantes y axonales**. Las pistas clínicas se describen en las [tablas 631.2](#) y [631.3](#).

La clasificación de las NHSM es difícil porque ningún criterio simple de unificación es capaz de incorporar todas las presentaciones clínicas y genéticas solapadas (v. [tabla 631.1](#)). En algunas neuropatías, un genotipo diverso de mutaciones de genes diferentes en loci cromosómicos distintos puede producir un fenotipo similar. Una clasificación identifica:

I. Neuropatías hereditarias secundarias a enfermedades sistémicas.

II. Neuropatías primarias como:

IIa. Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras.

IIb. Neuropatías hereditarias motoras distales.

IIc. Neuropatías hereditarias sensitivas ± autonómicas.

III. Neuropatías sindrómicas, incluidas las neuropatías hipomielinizantes congénitas.

IV. Neuropatía sensitiva hereditaria (enfermedad de Refsum).

631.1 Atrofia muscular peroneal (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, NHSM tipo IIa)

Harvey B. Sarnat

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth es la neuropatía hereditaria más frecuente y tiene una prevalencia global de 3,8/100.000 personas. Se transmite con carácter autosómico dominante con una expresividad del 83%; el gen anormal se ha localizado en el locus 17p11.2. También se ha descrito una forma autosómica recesiva, pero es menos frecuente. El producto génico es la proteína 22 de la mielina periférica (PMP22). Una NHSM tipo I mucho menos común ligada al cromosoma X se debe a un defecto genético en el locus Xq13.1, que causa mutaciones en la proteína de unión conexina 32. Además, se han descrito otras formas clínicas (v. [tabla 613.1](#)). Tanto las uniones de ácidos grasos por PMP22 como la cinética de sus interacciones de membrana se ven afectadas por mutaciones.

Tabla 631.1 Neuropatías periféricas hereditarias

ENFERMEDAD (N.º OMIM)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA	GEN O LOCUS
CMT1 (DESMIELINIZANTE) CMT1 A-F (NHSM tipo I)	Autosómica dominante. Inicio 1. ^a -4. ^a década. Debilidad predominante distal, REM disminuidos, hipoestesia distal leve, hipertrofia de nervios común 1A (118220) La forma más común reconocida, observada en todas las edades (aunque más en adultos)	Estudios de conducción motora y sensitiva retrasados. Estudios motores típicamente <38 m/s	Duplicación o mutación puntual en PMP22
1B (118200) 1C (601098)	Aproximadamente el 5% del grupo CMT1 Inicio en la infancia, comienza con alteración en la marcha, luego debilidad y atrofia distal, hipertrofia nerviosa ocasional. Raramente, sordera precoz 1D (607678) Posible afectación de nervios craneales. Inicio en la infancia tardía o edad adulta joven Asociada a sordera (29-45%)		MPZ LITAF
1E (118300) 1F (607734) Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a las parálisis por presión (neuropatía tomaculosa) (162500)	Autosómica dominante. Mononeuropatía recurrente simple o múltiple, frecuentemente relacionada con traumatismos	Descensos significativos de las velocidades de conducción sensitivas y motoras en los nervios afectados clínicamente, aunque también en nervios no afectados	EGR2 PMP22 NEFL Deletión en PMP22
Descensos asintomáticos en las VCN	A menudo es un grupo misceláneo. Detectada incidentalmente sin síntomas clínicos. Autosómica dominante	Velocidades de conducción reducidas moderadamente	ARHGEF10
CMT2 (AXONAL) CMT2 A-L (NHSM tipo II)	Autosómica dominante (A, B, D, E, F, G, I) Autosómica recesiva (B1, B2, H, K) Clínicamente similar al CMT tipo 1, excepto por inicio más tardío, ausencia de engrosamiento del nervio periférico y debilidad menos marcada	Velocidades de conducción nerviosa mayores que NHSM tipo I (>38 m/s), aunque ocasionalmente por debajo del rango normal	

Tabla 631.1 Neuropatías periféricas hereditarias (cont.)

ENFERMEDAD (N.º OMIM)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA	GEN O LOCUS
2A1 (118210) 2A2 (609260)	CMT2A: debilidad distal prominente, debilidad proximal también presente en el 60%. Descrita atrofia óptica y afectación central. Forma principal relacionada con mutaciones en <i>MFN2</i>		2A1: <i>KIF1B</i> (una familia) 2A2: <i>MFN2</i>
2B (600882) 2B1 (605588)	CMT2B: hipoestesia grave; complicaciones frecuentes con infecciones, artropatía, amputaciones, úlceras en el pie, debilidad distal		2B: <i>RAB7</i> 2B1: <i>LMNA</i>
2B2 (605589) 2C (606071)	Media de inicio, 34 años (familia de Costa Rica) Afectación de cuerdas vocales, de diafragma y respiratoria, longevidad disminuida. Alélica con la AMEd congénita (600175) y la atrofia muscular escapuloperoneal (181405)		?MED25 <i>TRP4</i> 12q23-q24 <i>TRP4</i>
2D (601472) (alélica a AMEd) 2E (607684) (1F dominante es alélica a CMT2E)	Predominio en miembros superiores 30% asociada a sordera, inicio infantil precoz con alteraciones de la marcha, hiperqueratosis ocasional, afectación sensitiva aumentada	Estudios de conducción nerviosa intermedios/lentos	<i>GARS</i> <i>NEFL</i>
2F (606595) 2G (608591)	Cambios tróficos en pies y rodillas Edad de inicio 9-76 años, media de edad 20 años, gran familia española. También forma grave de inicio precoz		<i>HSPB1</i> (<i>HSP27</i>) 12q12-q13
2H (607731) 2H (alélico a CMT4A-CMT4C2 en la publicación original)	Afectación piramidal, afectación de cuerdas vocales	Estudios de conducción nerviosa intermedios/lentos	<i>GDAP1</i>
2I (607677)	CMT I y J: posible inicio tardío, alteraciones pupilares, dolor, hipoaacusia, disfagia		<i>MPZ</i>
2J (607736)	Parálisis de cuerdas vocales, más grave la forma de inicio precoz		<i>MPZ</i>
2K (607831)	Debilidad ocasional proximal en piernas (como NHMd II), gran familia china, con edad de inicio a los 15-33 años. Escoliosis		<i>GDAP1</i>
2L (608673)			<i>HSPB8</i> 12q24 <i>MFN2</i> ; <i>GDAP1</i> Heterogéneo
NHSM II con inicio en la infancia precoz (EOHMSN) Neuropatía axonal grave de inicio precoz (SEOAN)	Autosómica dominante o recesiva. Debilidad en los primeros 5 años, progresión rápida de la debilidad, generalmente parálisis completa, por debajo de los codos y rodillas en la 2.ª década, REM ausentes, cambios sensitivos moderados en la mayoría de los casos. Proteínas en LCR normales. Atrofia óptica o espasticidad ocasional	Patrón axonal de polineuropatía axonal-degenerativa. PANS ausentes, sin respuesta a la estimulación en parálisis cerebral del nervio, miembros superiores normales o enlentecimiento leve. EMG: denervación	
Atrofia muscular espinal con dificultad respiratoria tipo 1 (AMERD1)/neuropatía axonal grave infantil con insuficiencia respiratoria (SIANR) Alélica a NHMd6 AME1 (604320) Neuropatía hereditaria sensitiva y motora (NHSM-P) (tipo Okinawa)	Autosómica recesiva. Inicio en la lactancia (3-6 m), insuficiencia respiratoria, debilidad distal progresiva, finalmente meseta. Sin recuperación	Conducción ausente en la mayoría de casos	<i>IGHMBP2</i>
CMT3 Y 4*			
CMT3 (síndrome de Déjérine-Sottas) (145900)	Inicio primeros 2 años, discapacidad global menos grave que CMT4. Hipotonía, retraso motor al primer año, mala coordinación, ataxia, debilidad distal (máxima en miembros inferiores), talla baja. Debilidad proximal en la 2.ª década, deformidades de pies y manos. Hipertrofia nerviosa. Pérdida sensitiva moderada a grave. Escoliosis. Afectación frecuente de nervios craneales, nistagmo, sordera y diplopía facial leve. Proteínas elevadas en LCR	Velocidades de conducción motora habitualmente <10 m/s. PAS ausentes. EMG: denervación crónica	<i>PMP22</i> , <i>MPZ</i> , <i>PRX</i> , <i>EGR2</i> , <i>FIG4</i>
CMT4 (A-J) Autosómica recesiva	Cuadro clínico similar o discretamente más grave que en la forma CMT1, ataxia aumentada, arreflexia, escoliosis. Hipertrofia nerviosa rara	Enlentecimiento moderado en los estudios de conducción nerviosa	
4A (214400)	Inicio <2 años, familias tunecinas y marroquíes. Gravemente progresiva. Fenotipos europeos menos graves	25-35 m/s	<i>GDAP1</i>
4B1 (601382)	Oftalmoplejía, parálisis de cuerdas vocales, debilidad facial, bulbar (todas infrecuentes). Debilidad por debajo de 5 años, debilidad proximal y distal, REM ausentes	9-20 m/s	<i>MTMR2</i> , (<i>MPZ</i>)

Tabla 631.1 Neuropatías periféricas hereditarias (cont.)

ENFERMEDAD (N.º OMIM)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA	GEN O LOCUS
4B2 (604563)	Inicio precoz: 1. ^a década; a veces glaucoma y sordera. Registrada en Túnez, Japón y Turquía	15-30 m/s	<i>SBF2, MTMR13</i>
4C (601596)	Escoliosis de inicio precoz, más común en argelinos, glaucoma y neutropenia. 1. ^a y 2. ^a década	4-37 m/s	<i>SH3TC2</i> (<i>KIAA1985</i>)
4D (601455) (NHSM-Lom)	Comunidad gitana cerrada; inicio <10 años. Sordera (en la 2. ^a -3. ^a década). Atrofia lingual	10-20 m/s	<i>NDRG1</i>
4E (605253)	Neuropatía hipomielinizante congénita	5-20 m/s	<i>ERG2/KROX 20,</i> <i>MPZ</i> <i>PRX</i>
4F (145900)	Afectación grave en el nacimiento o a los 7 años; artrogriposis múltiple congénita común; dificultades respiratorias y de alimentación; a menudo fallecen jóvenes	<5 m/s	
4G (605285)	Tipo ruso. Inicio 8-16 años. Origen en Bulgaria	30-35 m/s	10q22
4H (609311)	Aumentado en libaneses/turcos. Inicio lactancia a infancia (1-2 años). Retrasos en hitos motores. Escoliosis ocasional, debilidad distal aumentada, generalmente REM ausentes	<10 m/s o ausente	<i>FDG4</i>
4J (611228)	Inicio hacia los 5 años. Trastorno grave. Similitudes con la enfermedad de motoneurona	2-7 m/s; en algunos casos más alta	<i>FIG4</i>
CCFDN (604168)	Catarata congénita, microcórnea, dismorfia facial, retraso mental, neuropatía periférica distal motora	19-33 m/s	<i>CTDP1</i>
PATOLOGÍA MIXTA (AXONAL Y DESMIELINIZANTE)			
CMT X	Dominante ligada al X. Inicio 1. ^a -2. ^a década.		
CMT ligada al X	Debilidad y atrofia progresiva de la musculatura apendicular distal, especialmente manos, más marcada en varones afectados que en mujeres portadoras		
X1 (302800)		Estudio de conducción motora del nervio mediano <40 m/s (aunque más rápida que en CMT1A). Enlentecimiento intermedio menos uniforme a lo largo de los nervios con dispersión más pronunciada	<i>GJB1</i>
X2 (302801)	Recesiva ligada al X. Inicio infantil raro, discapacidad intelectual, mujeres afectadas muy levemente	Mixto desmielinizante/axonal	Xp22.2
X3 (302802)	Recesiva ligada al X. ± Espasticidad. Mujeres no afectadas	Mixto desmielinizante/axonal	Xq26
X4 (310490)	Ligada al X (síndrome de Cowchock). Neuropatía grave, mujeres afectadas muy levemente. Casos aislados descritos. Inicio al nacimiento a infancia precoz. Lentamente progresivo. Muchos desarrollan sordera a los 5 años. Se observa habitualmente retraso mental. Atrofia óptica ocasional	Neuropatía axonal. Velocidades de conducción motora: retraso leve (33-56 m/s). Sensitivos muy alterados. EMG: denervación, potencial de unidad motora grande y fasciculaciones	Xq24-26.1
X5 (311070)	Ligada al X. Neuropatía leve a moderada, sordera, atrofia óptica. Alélico con los síndromes de Rosenberg-Chutorian (neuropatía óptico-acústica) y de Arts	Neuropatía axonal: cambios desmielinizantes leves	Xq21.32-q24 <i>PRPS1</i>
Formas intermedias de CMT	Los pacientes tienen estudios neurofisiológicos con hallazgos comprendidos entre alteraciones axonales y desmielinizantes	«Valores intermedios» 30-40 m/s: más exactos en los nervios medianos motores. Algunas formas tienen estudios de conducción nerviosa normales (DI-CMTB)	
DI-CMTA	Familia italiana		10q24.1-q25.1
DI-CMTB (606482)	Familia americana		<i>DNM2</i>
DI-CMTC (608323)			<i>YARS</i>
DI-CMTD (607791)	Proteína cero de la mielina		<i>MPZ</i>
A: forma autosómica recesiva (608340)	Condiciones solapadas: CMT recesiva con mutaciones <i>GADP1</i> : (CMT2K y 4A) familia española y tunecina: descritas formas infantiles graves. También llamada forma autosómica recesiva DI-CMTA CMT con NF-L: (CMT1F y 2E)		Solapamiento: <i>GJB1</i> <i>NF-L</i> <i>GDAP1</i>
OTRAS NHSM Y SÍNDROMES HSM			
NHSM V/paraplejia espástica con NHSM tipo V/ CMT5 (CMT con signos piramidales) (600631)	Herencia variable. Espasticidad en miembros inferiores que produce dificultad en la marcha y de puntillas. Forma autosómica recesiva asociada a retraso mental. Espasticidad marcada en miembros inferiores con poca debilidad, REM aumentados, respuestas plantares extensoras, pie cavo, a menudo amiotrofia distal. Campo en expansión con subformas múltiples, n = 37. No todas asociadas a neuropatía periférica	PANS pequeños/ausentes. Estudios motores de tipo axonal	<i>SPG3A, SPAST,</i> <i>NIPA1, BSCL2,</i> <i>SPG4, SPG7,</i> <i>SPG20, SPG21,</i> <i>SPG30, PLP1</i>
	CMT con signos piramidales: parte de NHSM V, aunque descrita sin espasticidad		CMT con signos piramidales: <i>MFN2</i>
NHSM VI (alélica CMT2A)	Alteración visual debida a atrofia óptica. Formas dominantes y recesivas. Inicio en la 1. ^a década. Debilidad distal, a menudo también afectación proximal. Menor afectación sensitiva. Escoliosis	No hay respuesta o conducción motora cercana a 45 m/s. A menudo los nervios sensitivos no pueden ser estimulados	<i>MFN2</i>

Tabla 631.1 Neuropatías periféricas hereditarias (cont.)

ENFERMEDAD (N.º OMIM)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA	GEN O LOCUS
NHSM VII	NHSM con retinitis pigmentosa. Aumento de proteínas en el LCR. Generalmente de inicio en el adulto. Entidad rara descrita en pocas familias, principalmente de inicio adulto		
NEURONOPATÍAS HEREDITARIAS MOTORAS DISTALES (NHMD)			
NHMdI (182960)	Autosómica dominante. Inicio juvenil. Debilidad y atrofia distal	Estudios de conducción nerviosa normales, leve enlentecimiento ocasional. EMG neurógeno	HSPB1 7q34-q36
NHMdII (608634)	Autosómica dominante. Inicio adulto, debilidad y atrofia distal		HSPB8, HSPB3
NHMdIIjuv (158590)	(Alélica CMT2F, CMT2L)		HSPB1
NHMdIII	Autosómica recesiva. Inicio infantil a adulto. Debilidad y atrofia muscular lenta, progresiva, parálisis diafragmática variable		11q13.3
NHMdIV (607088)	Autosómica recesiva. Inicio juvenil. Debilidad y atrofia muscular grave y parálisis diafragmática (Alélica CMT2D)		11q13
AME distal tipo 3	Autosómica dominante. Predominio en miembros superiores, a veces piramidalismo		GARS
NHMdV (600794)	Autosómica dominante. Debilidad y atrofia prominente en músculos de la mano, espasticidad entre leve y grave de los miembros inferiores (Alélica AMERD1)		
NHMd tipo V (síndrome de Silver) (270685)	Autosómica recesiva. Forma infantil grave con dificultad respiratoria		BSCL2
NHMdVI (604320)	Autosómica dominante. Inicio con parálisis de cuerdas vocales		IGHMBP2
NHMdVIIA (158580)	Autosómica dominante. Inicio con parálisis de cuerdas vocales y debilidad facial		DCTN1
NHMdVIB (607641)			2q14 Xq13-q21
NHMd ligada al X			SETX
NHMd/ALS4 (602433)	Recesiva ligada al X. Inicio juvenil con debilidad y atrofia distal		
NHMd-J (Jerash)	Autosómica dominante. Inicio precoz sintomático en la 2.ª década con signos de vía piramidal		9p21.1-p12
AME congénita distal (600175)	Autosómica recesiva. Inicio desde los 6-10 años con piramidalismo en una familia jordana		12q23-q24
NHM autosómica dominante distal congénita no progresiva con contracturas	NHM autosómica dominante distal congénita no progresiva con contracturas		
Neuropatía periférica con agenesia del cuerpo calloso (enfermedad de Charlevoix o síndrome de Andermann) (218000)	Autosómica recesiva. Aumentada en poblaciones francocanadienses. Neuropatía axonal progresiva. Malformaciones del SNC: ausencia/hipoplásia del cuerpo calloso en la mayoría, inicio precoz, retraso del desarrollo, arreflexia, dismorfia. Más tarde aumento de la discapacidad motora, psicosis alucinatoria. Muerte hacia la 3.ª década	EMG: denervación. Neuropatía axonal	SLC12A6 (KCC3)
Neuralgia amiotrófica hereditaria (neuropatía del plexo braquial) (162100)	Autosómica dominante. Episodios de parálisis y debilidad muscular iniciada por dolor grave. Inicio desde el nacimiento o infancia tardía, aunque habitualmente en el adulto. Generalmente buena evolución, aunque algunos presentan disfunción residual. Episodios a menudo desencadenados por infecciones, inmunizaciones y estrés. Algunas agrupaciones familiares dismórficas con hipotelorismo	VCNM normales o levemente prolongadas distales al plexo braquial afectado	SEPT9
NEUROPATÍAS HEREDITARIAS SENSITIVAS Y AUTONÓMICAS			
NHS (NHSA) 1 (162400)	Tipo 1: autosómica dominante. Inicio 2.ª-5.ª década. Predomina la pérdida de la sensibilidad termoalgésica, preservación de la sensibilidad vibratoria, dolor lancinante, afectación motora distal variable	VCNM normales o en el límite bajo, alteración de la velocidad de conducción sensitiva de intensidad variable	SPTLC1 RAB7 3p24-p22
NHS (NHSA) 2(A) (201300)	Autosómica recesiva. Inicio en la lactancia/infancia precoz: primeras dos décadas. Acropatía mutilante. Con frecuencia fracturas no reconocidas. Pérdida sensitiva marcada que afecta a todas las modalidades cutáneas, más marcada distalmente en todas las extremidades. Disfunción autonómica menos marcada. REM ausentes o disminuidos	Tipo 1B: autosómica dominante. Predominantemente neuropatía sensitiva con tos y reflujo gastroesofágico, raramente úlceras. Inicio adulto más frecuente. Audición a menudo normal VCNM normales; PANS ausentes	WNK1 (Continúa)

Tabla 631.1 | Neuropatías periféricas hereditarias (cont.)

ENFERMEDAD (N.º OMIM)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA	GEN O LOCUS
NHS (NHSA) 2B (223900)	Autosómica recesiva. Sensibilidad alterada, se desarrollan úlceras y artropatía en la infancia		FAM134B
NHS (NHSA) 3 (síndrome de Riley-Day, disautonomía familiar) (223900)	Autosómica recesiva. Historia de alteración neurológica y de dificultad para alimentarse desde el nacimiento. Fallo habitual en el lagrimo. REM ausentes o reducidos. Reflejos corneales ausentes, hipotensión postural, labilidad. Indiferencia relativa al dolor, ausencia de papillas fungiformes en la lengua, ausencia de inflamación con histamina intradérmica. Inteligencia normal	Velocidades de conducción motoras discretamente por debajo de los valores control. Conducción sensitiva normal o disminuida	IKBAP
NHS (NHSA) 4 (insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis, ICDA) (256800)	Autosómica recesiva. Inicio desde la lactancia, con frecuencia fiebre alta en las épocas de calor debido a anhidrosis en el tronco. Lesiones indoloras de extremidades y zona oral, a menudo por automutilación. Ausencia de sensibilidad dolorosa, tanto periférica como visceral, incapacidad para distinguir frío y calor. REM preservados. Retraso mental leve. Es común la hiperactividad y labilidad emocional	Estudios de conducción nerviosa normales. Respuestas simpáticas cutáneas ausentes (test de histamina)	NTRK1
NHS (NHSA) 5 (608654)	Autosómica recesiva. Inicio en la vida temprana. Trastorno raro. Lesiones indoloras de las extremidades. Ausencia de sensibilidad termoalgésica en las extremidades con preservación de respuestas a estímulos táctiles y mecánicos. Preservación de la fuerza muscular y de los REM. Anhidrosis distal. Fracturas óseas y articulares; artropatía. Inteligencia normal	Estudios de conducción nerviosa motora y sensitiva normales	NGF β

*El término CMT3 debería reservarse para las neuropatías hereditarias en las que la hipomielinización es la característica dominante. Esto incluiría la neuropatía hipomielinizante congénita, la enfermedad de Déjérine-Sottas y la neuropatía amielinizante congénita.

AME, atrofia muscular espinal; AMEd, atrofia muscular espinal distal; CCFDN, catarata congénita, microcórnea, dismorfia facial, retraso mental, neuropatía periférica distal motora; CMT, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; DI, dominante intermedio; EMG, electromiografía; LCR, líquido cefalorraquídeo; NHM, neuropatía hereditaria motora; NHMD, neuropatía hereditaria motora distal; NHS, neuropatía hereditaria sensitiva; NHSA, neuropatía hereditaria sensitiva y autónoma; NHSM, neuropatía hereditaria sensitiva y motora; OMIM, Herencia Mendeliana Humana Online; PAMC, potencial de acción de unidad motora compuesto; PANS, potencial de acción nervioso sensitivo; PAS, potencial de acción sensitivo; REM, reflejo de estiramiento muscular; VCNM, velocidad de conducción nerviosa motora; VCNS, velocidad de conducción nerviosa sensitiva.

De Wilmshurst JM, Ouvrier R: Hereditary peripheral neuropathies of childhood: an overview for clinicians, *Neuromuscul Disord* 21(11):763-775, 2011.

Tabla 631.2 | Polineuropatías con inicio en la infancia

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRINCIPALES	FENOTIPO CLÍNICO	GEN	MODO DE HERENCIA
NEUROPATÍAS AXONALES			
Pies cavos con pie caído	CMT2E	NEFL	AD, AR
Atrofia óptica	CMT2A	MFN2	AD, AR
	CMT4A	GDAP1	AR
	IOSCA	C10orf2	AR
Oftalmoparesia	Distrofia neuroaxonal infantil	PLA2G6	AR
	Trastornos mitocondriales	SCO2	AR
		C10orf2	AR
		TK2	
Anomalías esqueléticas	CMT2C, SPAME, AMEd congénita	TRPV4	AD
Artrrogiposis	AMEd congénita	TRPV4	AD
	AMERD1	IGHMBP2	AR
	AME ligada al X	UBE1	Ligada al X
	Hipoplásia pontocerebelosa tipo 1	EXOSC3, VRK1, TSEN54, RARS2	AR
Fracturas congénitas	AME con fracturas congénitas	Desconocido	Desconocido, presumiblemente AR
	AME ligada al X	UBE1	Ligada al X
	AME con fracturas congénitas	Desconocido	Desconocido, presumiblemente AR
Paresia de cuerdas vocales	CMT2A	MFN2	AD, AR
	CMT2C, SPAME, AMEd congénita	TRPV4	AD
	CMT4A	GDAP1	AR
Insuficiencia respiratoria infantil temprana	BVVL/enfermedad de Fazio-Londe	SLC52A3	AR
	AME1	SMN1	AR
	AMERD1	IGHMBP2	AR
	AME ligada al X	UBE1	Ligada al X
	Hipoplásia pontocerebelosa tipo 1	EXOSC3, VRK1, TSEN54, RARS2	AR
	AME con fracturas congénitas	Desconocido	Desconocido, presumiblemente AR
	Polineuropatía motora sensora axonal neonatal AR letal	Desconocido	AR
	Neuropatía axonal congénita con encefalopatía	Desconocido	Desconocido, presumiblemente AR

Tabla 631.2 | Polineuropatías con inicio en la infancia (cont.)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRINCIPALES	FENOTIPO CLÍNICO	GEN	MODO DE HERENCIA
Compromiso motor predominante	AMEd congénita, SPAME AME1 AME ligada al X Hipoplasia pontocerebelosa tipo 1 AME con fracturas congénitas Trastornos mitocondriales	<i>TRPV4</i> <i>SMN1</i> <i>UBE1</i> <i>EXOSC3, VRK1, TSEN54, RARS2</i> Desconocido <i>SCO2, TK2</i>	AD AR Ligado al X AR Desconocido, presumiblemente AR AR
Hepatopatía del cabello rizado	Neuropatía axonal gigante Trastornos mitocondriales	<i>GAN</i> <i>DGUOK C10orf2</i>	AR AR
Miocardiopatía	Déficit de MTP/LCHAD Trastornos mitocondriales	<i>HADHA/HADHB</i> <i>SCO2</i> <i>TK2</i> <i>DGUOK</i>	AR AR AR AR
Afectación de SNC	Déficit MTP/LCHAD Hipoplasia pontocerebelosa tipo 1 Neuropatía axonal gigante Distrofia infantil neuroaxonal NHSM/ACC IOSCA CMTX1 Trastornos mitocondriales	<i>EXOSC3, VRK1, TSEN54, RARS2</i> <i>GAN</i> <i>PLA2G6</i> <i>KCC3</i> <i>C10orf2</i> <i>GJB1</i> <i>SCO2</i> <i>TK2</i> <i>DGUOK</i>	AR AR AR AR AR Ligado al X AR AR
Regresión del desarrollo Disautonomía, ulceración cutánea crónica	Adrenoleucodistrofia Adrenoleucodistrofia HSAN III (Síndrome de Riley-Day)	<i>ABCD1</i> <i>ABCD1</i> <i>IKBkap</i>	Ligado al X Ligado al X AR
NEUROPATÍAS DESMIELINIZANTES			
Ataxia sensorial aguda, dificultades para caminar en un niño previamente sano	SGB		
Debilidad lentamente progresiva, ataxia en un niño que anteriormente estaba bien; sensible a los esteroides	CIDP		
Regresión del desarrollo	MLD Enfermedad de Krabbe	<i>ARSA</i> <i>GALC</i>	AR AR
Bebé irritable, rígido y llorando; fiebres ocasionales inexplicables	Enfermedad de Krabbe	<i>GALC</i>	AR
Pies cavos caídos, marcada dificultad para la marcha	CMT1A CMT1B CMT1F CMT4C CMT4E CMT4F CMT4H	<i>PMP22</i> mutaciones puntuales o duplicación <i>MPZ</i> <i>NEFL</i> <i>SH3TC2</i> <i>EGR2</i> <i>PRX</i> <i>FGD4</i>	De novo (AD), AR De novo (AD) AD, AR AR AR, AD AR AR
Insuficiencia respiratoria precoz	CMT1A CMT1B CMT4C CMT4E	<i>PMP22</i> mutaciones puntuales o duplicación <i>MPZ</i> <i>SH3TC2</i> <i>EGR2</i>	De novo (AD), AR De novo (AD) AR AR, AD
Escoliosis grave que requiere cirugía en la infancia	CMT1B CMT4C	<i>MPZ</i> <i>SH3TC2</i>	De novo (AD) AR
Debilidad facial	CMT4B1 CMT4B2 CMT4C	<i>MTMR2</i> <i>SBF2</i> <i>SH3TC2</i>	AR AR AR
Hipoacusia neurosensorial	CMT1A CMT4C CMT4F	<i>PMP22</i> mutaciones puntuales o duplicación <i>SH3TC2</i> <i>PRX</i>	De novo (AD), AR AR AR
Nistagmo congénito	CMT1B CMT4C	<i>MPZ</i> <i>SH3TC2</i>	De novo (AD) AR

AD, autosómica dominante; AME, atrofia muscular espinal; AMEd, atrofia muscular espinal distal; AR, autosómica recesiva; BVVL, síndrome de Brown-Vialetto-van Laere; CMT, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; HMSN/ACC, neuropatía hereditaria motora y sensorial con agenesia del cuerpo calloso; HSAN, neuropatía hereditaria sensorial y autonómica; IOSCA, ataxia espinocerebelosa de inicio infantil; MLD, leucodistrofia metacromática; MTP/LCHAD, proteína trifuncional mitocondrial/deshidrogenasa de 3-hidroxiacil-CoA de cadena larga; PDIC, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; SGB, síndrome de Guillain-Barré; AMERD, atrofia muscular espinal con dificultad respiratoria tipo 1; SNC, sistema nervioso central; SPAME, atrofia muscular espinal escapuloperoneal.

De Konersman C: Hypotonia, weakness, and stroke. En Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al (eds): *Nelson symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 29.19.

Tabla 631.3 | Neuropatías infantiles desmielinizantes que afectan al SNC

	HERENCIA	GEN	OTRAS CARACTERÍSTICAS
ASOCIADAS CON HIPOMIELINIZACIÓN DEL SNC			
Hipomielinización con cataratas congénitas (HCC)	AR	DRCTNNB1A	Cataratas congénitas, signos piramidales, signos cerebelosos, discapacidad intelectual
Neuropatía desmielinizante periférica, leucodistrofia desmielinizante central, síndrome de Waardenburg y enfermedad de Hirschsprung (PCWH)	AD	SOX10	Síndrome de Waardenburg, enfermedad de Hirschsprung, espasticidad, ataxia, disautonomía, discapacidad intelectual
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher	Ligada al X	PLP1*	Nistagmo, ataxia, espasticidad, trastorno del movimiento, discapacidad intelectual
Enfermedad similar a Pelizaeus-Merzbacher	AR	GJA12	Nistagmo, ataxia, retraso en el desarrollo
Síndrome de Cockayne	AR	ERCC6, ERCC8	Fallo de medro, fotosensibilidad, retinopatía, deterioro neurológico progresivo
ASOCIADAS CON ALTERACIONES EN LA SUSTANCIA BLANCA DEL SNC			
Leucodistrofia metacromática	AR	ARSA	Regresión psicomotora, espasticidad, convulsiones
Enfermedad de Krabbe	AR	GALC	Irritabilidad extrema, espasticidad, regresión psicomotora
Enfermedad Niemann-Pick tipo C†	AR	NPC1, NPC2	Hepatomegalia, parálisis de la mirada vertical, ataxia progresiva, distonía, cataplejia
Distrofia muscular congénita con déficit de meroquina	AR	LAMA2	Debilidad proximal, creatina cinasa elevada, distrofia muscular
Neuropatía Navajo	AR	MPV17	Enfermedad hepática, cicatrización corneal, acidosis metabólica recurrente, infecciones recurrentes, fallo de medro
ASOCIADAS CON OTROS TRASTORNOS DEL SNC			
Trastornos congénitos de la glicosilación	AR	Múltiples genes	Características clínicas variables
Cataratas congénitas, dismorfismo facial y neuropatía (CCFDN)	AR	CTDP1	Cataratas congénitas, microrretina, discapacidad intelectual, dismorfismo facial, baja estatura, hipogonadismo
Síndromes de delección de ADNmt hepatocerebral relacionados con POLG	AR	POLG1	Encefalopatía, convulsiones refractarias, disfunción hepática
Síndrome de Leigh	AR, ligado al X, mitocondrial	Múltiples genes	Regresión psicomotora, signos del tronco encefálico y ganglios basales, niveles elevados de lactato

*Neuropatía periférica asociada con mutaciones nulas PLP1 solamente.

†La neuropatía periférica rara vez se ve en el tipo de enfermedad de Niemann-Pick.

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.

De Yiu EM, Ryan MM: Demyelinating prenatal and infantile developmental neuropathies, *J Peripher Nerve Syst* 17:32-52, 2012, Table 4.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los pacientes permanecen asintomáticos hasta el final de la infancia o el inicio de la adolescencia, pero en ocasiones los niños pequeños muestran dificultades en la marcha incluso desde el segundo año de edad. Los nervios perineales y tibiales son los que se ven afectados antes y con mayor gravedad. Los niños con este trastorno suelen describirse como torpes, se caen mucho o tropiezan con sus propios pies. La aplicación de la Cumberland Ankle Instability Tool for Youth es una forma de documentar y seguir objetivamente esta manifestación. El inicio de los síntomas puede demorarse hasta después de la quinta década.

Los músculos del compartimento anterior de las piernas se atrofian, y estas adquieren un aspecto típico en pata de cigüeña. La atrofia muscular se acompaña de debilidad muscular progresiva a la dorsiflexión del pie y finalmente pie caído. El proceso es bilateral, pero puede ser ligeramente asimétrico. Invariablemente se producirán pies cavos debido a la denervación de los músculos intrínsecos del pie, lo que desestabiliza más la marcha. La atrofia de los músculos de los antebrazos y las manos no suele ser tan grave como la de las extremidades inferiores, pero, en los casos avanzados, las contracturas de las muñecas y los dedos producen una mano en garra. La debilidad muscular proximal es una manifestación tardía y suele ser leve. Los músculos axiales no se ven afectados.

La enfermedad es lentamente progresiva durante toda la vida, pero, en ocasiones, los pacientes muestran un deterioro acelerado de las funciones en unos pocos años. La mayoría de los pacientes no pierden la marcha y tienen una esperanza de vida normal, aunque necesitan aparatos ortésicos para estabilizar los tobillos.

La afectación sensitiva se produce fundamentalmente en las grandes fibras nerviosas mielinicas que transportan la información proprioceptiva y la sensibilidad vibratoria, pero el umbral para el dolor y la temperatura también aumenta. Algunos niños refieren pinchazos o quemazón en los pies, pero no suelen referir dolor. Como hay disminución de masa muscular, los nervios

son más vulnerables a los traumatismos o la compresión. Las manifestaciones autonómicas pueden expresarse en forma de deterioro del control vasomotor con manchas o palidez en la piel de los pies, y los pies excesivamente fríos.

En muchos casos, los nervios se pueden palpar debido a su aumento de tamaño. Se pierden los reflejos de estiramiento muscular a nivel distal. Los nervios craneales no se ven afectados. El control esfinteriano se mantiene. La neuropatía autonómica no afecta al corazón, al tracto gastrointestinal ni a la vejiga. La inteligencia es normal. Una mutación puntual del gen *PMP22* origina una hipoacusia neurosensorial progresiva asociada, que generalmente es de inicio más tardío que la neuropatía periférica.

El **síndrome de Davidenkow** es una variante de la NHSM tipo I con una distribución escapuloperoneal.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y DIAGNÓSTICO

Las velocidades de conducción nerviosa motora y sensitiva están muy reducidas, en ocasiones hasta un 20% del tiempo de conducción normal. En los casos nuevos sin antecedentes familiares deben llevarse a cabo una exploración y estudios de conducción nerviosa en los dos padres.

La electromiografía (EMG) y la biopsia muscular no suelen ser necesarias para el diagnóstico, pero ambas muestran signos de denervación y reinnervación. La CK sérica es normal. Las proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden estar elevadas, pero sin presencia de células.

La biopsia del nervio sural es diagnóstica. Se observa una disminución del número de fibras mielinicas de tamaño grande y medio, aumento del colágeno y unas **formaciones típicas en bulbo de cebolla** constituidas por el citoplasma de las células de Schwann que proliferan alrededor de los axones. Este hallazgo patológico se denomina **neuropatía hipertrófica intersticial**. También se producen una extensa desmielinización y remielinización segmentaria. El diagnóstico genético molecular definitivo puede realizarse en sangre.

TRATAMIENTO

Es fundamental estabilizar los tobillos. En fases precoces se puede conseguir con unas botas rígidas que se extienden hasta la parte media de la pantorrilla, y son de especial utilidad cuando el paciente tiene que caminar sobre superficies inestables como hielo, nieve o piedras. A medida que los dorsiflexores del pie se debilitan más se pueden utilizar ortesis plásticas ligeras que se extienden por debajo del pie y alrededor del dorso del tobillo. Se llevan por dentro de los calcetines y no son visibles, por lo que son más estéticas para el paciente. Cuando el pie queda completamente caído, pueden requerirse ortesis externas hasta la pierna. La artrodesis del tobillo puede ser necesaria en algunos casos.

Hay que proteger las piernas de los traumatismos. En los casos avanzados puede prevenirse la neuropatía compresiva durante el sueño colocando almohadas blandas debajo o entre la parte inferior de las piernas. Las parestesias urentes en los pies no son frecuentes, pero a menudo pueden controlarse con fenitoína, carbamazepina o gabapentina. El ejercicio de resistencia progresivo para la dorsiflexión del pie puede atenuar la progresión de la debilidad.

La **neuropatía autonómica sensorial hereditaria 1** se ha tratado, en estudios preliminares, con L-serina oral, con mejoras bioquímicas (disminución de metabolitos tóxicos).

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

631.2 Atrofia muscular peroneal (tipo axonal)

Harvey B. Sarnat

La atrofia muscular peroneal es una enfermedad clínicamente similar a la NHSM tipo I, pero su progresión es más lenta y la discapacidad es menor. El EMG muestra signos de denervación muscular. La biopsia del nervio sural revela una degeneración axonal en lugar de desmielinización y de los ovillos de las prolongaciones de las células de Schwann típicos del tipo I. El locus se encuentra en el cromosoma 1 en la posición 1p35-p36; es una enfermedad diferente de la NHSM tipo I, aunque ambas se transmiten con carácter autosómico dominante. Hay una forma de neuropatía axonal motora de transmisión autosómica recesiva que puede imitar en gran medida a una atrofia muscular espinal.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

631.3 Neuropatía hipomielinizante congénita y enfermedad de Déjérine-Sottas (NHSM tipo III)

Harvey B. Sarnat

La enfermedad de Déjérine-Sottas es una neuropatía hipertrófica intersticial, de transmisión autosómica dominante, clínicamente similar a la NHSM tipo I, pero más grave. Los síntomas se desarrollan en el periodo de lactante y progresan rápidamente, con hipotonía y dificultades respiratorias y de alimentación. Son frecuentes las anomalías pupilares, como la ausencia de reacción a la luz y *pupila de Argyll Robertson*. La cifoescoliosis y los pies cavos complican cerca del 35% de los casos. Los nervios aumentan de tamaño y se hacen palpables a una edad precoz. La enfermedad de Déjérine-Sottas es una variante más lentamente progresiva, con un inicio generalmente antes de los 5 años.

También se conoce una forma autosómica recesiva de neuropatía hipomielinizante congénita y puede ser causada por varias mutaciones genéticas, incluidos *MTMR2*, *PMP22*, *EGR2* y *MPZ*. Una mutación secundaria en el gen *EGR2* puede intensificar la manifestación clínica de la enfermedad de Déjérine. Los hallazgos clínicos más significativos son la hipotonía y el retraso del desarrollo en la lactancia. Muchos pacientes presentan una insensibilidad congénita al dolor. La afectación de los nervios craneales es inconstante, y la dificultad respiratoria y la disfagia son complicaciones raras. Los reflejos de estiramiento muscular están abolidos. Al menos la mitad de los casos pueden presentar **artrogriposis** al nacer.

Las formaciones en bulbo de cebolla observadas en las piezas de biopsia del nervio sural son más pronunciadas. También se observa hipomielinización. En la forma recesiva, la hipomielinización puede no estar acompañada de hipertrofia intersticial en todos los casos.

El locus genético en 17p11.2 es idéntico al de la NHSM tipo I o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Las mutaciones monoalelíticas de *MPZ* (proteína cero de la mielina), *PMP22* o *EGR2* (respuesta 2 de crecimiento temprano) son las causas genéticas más frecuentes. Las diferencias clínicas y anatómopatológicas pueden ser variantes fenotípicas de la misma enfermedad, al igual que las distrofias musculares de Duchenne y de Becker. Se ha documentado de forma incompleta una forma autosómica recesiva de la enfermedad de Déjérine-Sottas.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

631.4 Síndrome de Roussy-Lévy

Harvey B. Sarnat

El síndrome de Roussy-Lévy se define como una combinación de una NHSM tipo I y alteraciones cerebelosas que recuerdan a la ataxia de Friedreich, pero no se asocia a miocardiopatía.

631.5 Enfermedad de Refsum (NHSM tipo IV) y enfermedad de Refsum infantil

Harvey B. Sarnat

Véase también el capítulo 104.2.

La enfermedad de Refsum es un proceso autosómico recesivo poco frecuente debido a un bloqueo enzimático de la β-oxidación del ácido fitánico en ácido pristánico. El ácido fitánico es un ácido graso de cadena ramificada que deriva principalmente de fuentes dietéticas: espinacas, nueces y café. Los niveles de ácido fitánico están muy elevados en el plasma, el LCR y el tejido cerebral. Los ácidos grasos fitánicos y de cadena muy larga pueden ser lipotóxicos al afectar la función mitocondrial en los sistemas nerviosos central y periférico. El LCR muestra una disociación albuminocitológica con una concentración de proteínas de 100-600 mg/dl. En estudios de ligamiento genético se han identificado dos loci diferentes, el 10p13 y el 6q22-q24, que producen las mutaciones genéticas *PHYH* y *PEX7*, respectivamente. La forma infantil también puede ser producida por los genes *PEX1*, *PEX2* o *PEX26*, los cuales producen diferencias tanto clínicas como bioquímicas de la forma clásica e incluyen una dismorphia facial leve, retinitis pigmentosa, hipoacusia neurosensorial, hipercolesterolemia, hepatomegalia y fallo en el crecimiento. La acumulación de ácido fitánico en la enfermedad de Refsum infantil es secundaria a una trastorno peroxisomal, de ahí que la enfermedad de Refsum autosómica recesiva sea realmente una enfermedad distinta.

El comienzo clínico de la forma clásica de enfermedad de Refsum suele producirse entre los 4 y los 7 años de edad, con una neuropatía motora y sensitiva intermitente. También se desarrolla en grados diversos ataxia, hipoacusia neurosensorial progresiva, retinitis pigmentosa con pérdida de visión nocturna, ictiosis y disfunción hepática. La mayoría de los pacientes presentan malformaciones esqueléticas y afectación cardiaca, miocardiopatía y defectos de conducción, desde el nacimiento. Las velocidades de conducción nerviosa motora y sensitiva están retrasadas. La biopsia del nervio sural muestra una pérdida de axones mielinizados. El tratamiento consiste en una terapia dietética y plasmaférésis periódica. Con un tratamiento adecuado, la expectativa de vida de estos pacientes puede ser normal. La pérdida de audición debido a la afectación del nervio acústico a veces puede mejorarse con un implante coclear.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

631.6 Enfermedad de Fabry

Harvey B. Sarnat

Véase también el capítulo 104.4.

La enfermedad de Fabry es un trastorno poco habitual, de herencia autosómica recesiva ligada al cromosoma X, que se caracteriza por un almacenamiento de ceramida trihexosido debido a la deficiencia de la enzima ceramida trihexosidasa, que separa la galactosa terminal de la ceramida

trihexosido (ceramida-glucosa-galactosa-galactosa); esto produce una acumulación tisular de esta ceramida trihexosido lipídica en las neuronas del SNC, las células de Schwann y las células perineurales, las células ganglionares del plexo mientérico, la piel, los riñones, las células endoteliales de los vasos sanguíneos y las células musculares lisas, el corazón, las glándulas sudoríparas, la córnea y la médula ósea. Se debe a una mutación de cambio de sentido disruptiva de la estructura cristalográfica de la α -galactosidasa A.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas comienzan al final de la infancia o en la adolescencia, con episodios recurrentes de dolor urente y parestesias en los pies y en la parte inferior de las piernas. Estos episodios son tan intensos que los pacientes son incapaces de caminar; con frecuencia son precipitados por la fiebre o por la actividad física. No se observan deficiencias objetivas sensitivas ni motoras en la exploración neurológica, y los reflejos de estiramiento muscular son normales. La afectación del sistema nervioso autónomo es casi universal y puede causar alteraciones del ritmo cardíaco, moteado cutáneo y alteraciones peristálticas gastrointestinales, pero la expresión autónoma es variable entre los pacientes. La afectación cardíaca no se limita a anomalías autónomas de arritmias y defectos de conducción, sino que también puede incluir hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad coronaria y miopatía infiltrativa valvular. Se observan lesiones cutáneas características en la región perineal, el escroto, las nalgas y la zona periumbilical en forma de telangiectasias planas o elevadas rojo-negruzcas que se conocen como **angioqueratomas corporis diffusum**. Puede existir hipohidrosis. Las opacidades corneales, las cataratas y la necrosis de la cabeza femoral son características inconstantes. Se puede observar tortuosidad de los vasos retinianos y de las arterias vertebral y basilar. La enfermedad es progresiva. La hipertensión y la insuficiencia renal generalmente no aparecen hasta el inicio de la vida adulta. Se producen accidentes cerebrovasculares recurrentes por afectación de la pared vascular. La muerte se produce generalmente en la quinta década debido a infarto cerebral o insuficiencia renal; a pesar de que tiene una elevada morbilidad en la infancia, no suele haber un fallo orgánico importante. Las mujeres heterocigotas portadoras suelen estar asintomáticas o menos gravemente afectadas que los varones sintomáticos; se puede observar opacidad corneal en el 70-80% de los casos, pero es raro que haya cataratas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La velocidad de conducción nerviosa motora y sensitiva es normal o está ligeramente retrasada. Las fibras mielínicas gruesas no están afectadas. Las proteínas en el LCR son normales. Aparece proteinuria en fases precoces de la enfermedad. Una prueba electroquímica de conductancia de la piel es anormal en la mayoría de los pacientes con Fabry, como indicación de afectación del nervio sensorial pequeño y del nervio autónomo. La evaluación cardiaca debe incluir ECG, ecocardiografía y evaluación de la arteria coronaria en casos seleccionados.

A menudo se observan calcificaciones en el pulvinar del tálamo, demostradas mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética RM, y estos son hallazgos de imagen específicos; se cree que están causados por hiperperfusión cerebral. Por el contrario, la tomografía de positrones muestra una velocidad del flujo cerebral reducida y una autorregulación alterada debido al almacenamiento de glucoesfingolípidos en las células endoteliales vasculares.

Las características anatopatológicas se suelen detectar primero en la biopsia de piel o de nervio sural. La microscopía electrónica muestra glucoesfingolípidos cristalinos en forma de *cuerpos de cebra* en los lisosomas de las células endoteliales, en los miocitos lisos de las arteriolas y en las células de Schwann. Los nervios muestran una pérdida selectiva de fibras mielínicas de pequeño calibre, mientras que los axones de calibre medio y grande están relativamente respetados, lo que contrasta con la mayoría de las neuropatías axonales, en las que están más afectadas las fibras mielínicas gruesas.

Se puede determinar la actividad enzimática de la α -galactosidasa A en leucocitos sanguíneos, fibroblastos cutáneos, y en otros tejidos. Esta prueba puede permitir la detección del estado de portador en las mujeres asintomáticas y para las mujeres, se prefiere la secuenciación genética.

TRATAMIENTO

Véase el capítulo 104.4 para el tratamiento específico de la enfermedad de Fabry, incluida la sustitución enzimática.

El abordaje terapéutico de las neuropatías dolorosas abarca el tratamiento específico de la enfermedad y el tratamiento sintomático del dolor neuropático independiente de la etiología. El dolor puede ser quemante o asociarse con parestesias, hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo doloroso) o alodinia (respuesta provocada por un estímulo no doloroso; v. cap. 76). El dolor neuropático puede tratarse con éxito con antidepresivos tricíclicos; los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son menos

eficaces. Los anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, gabapentina, lamotrigina), así como los agentes analgésicos narcóticos y no narcóticos, también son efectivos. La terapia de sustitución enzimática ha mejorado a corto y largo plazo el pronóstico de la neuropatía clínica y también revierte el aumento de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

631.7 Neuropatía axonal gigante

Diana X. Bharucha-Goebel

La neuropatía axonal gigante es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente, con manifestaciones en la infancia temprana. Es una neuropatía periférica mixta, progresiva, con degeneración de la sustancia blanca central, similar a la de las leucodistrofias. La ataxia y el nistagmo van acompañados de signos de neuropatía periférica progresiva. La mayoría de los niños afectados tienen el cabello encrespado o rizado, con una variación microscópica en el diámetro y la torsión del tallo del pelo, como en la enfermedad de Menkes, por lo que el examen microscópico del cabello puede ser una herramienta diagnóstica útil cuando se sospecha esta enfermedad. El engrosamiento axonal focal se observa tanto en el sistema nervioso periférico como en el SNC, pero la vaina de mielina está intacta. La enfermedad consiste en una proliferación generalizada de los filamentos intermedios, incluidos los neurofilamentos de los axones, los filamentos gliales (es decir, las fibras de Rosenthal) del cerebro, la citoqueratina del pelo y la vimentina de las células de Schwann y los fibroblastos.

Puede haber mutaciones sin sentido, de cambio de sentido, mutaciones en posiciones de splicing o delecciones en el gen *GAN*, con heterogeneidad alélica en 16q24. Estas mutaciones originan una disminución en la síntesis de la proteína gigaxonina, un componente de la superfamilia BTB/kelch del citoesqueleto, fundamental para la unión de las proteínas intermedias y la membrana celular. La RM cerebral muestra alteraciones de sustancia blanca similares a las de las leucodistrofias (fig. 631.1A y B), y la espectroscopia por resonancia magnética muestra elevación de los cocientes de colina:creatina y de minoinositol:creatina, con un descenso en el cociente de *N*-acetil aspartato:creatina, lo que indica desmielinización y proliferación glial tanto como axonal. La gigaxonina se expresa en una amplia variedad de tipos celulares de neuronas y se localiza en el aparato de Golgi y en el retículo endoplásmico. Se han demostrado mutaciones en *GAN* en líneas celulares humanas de células neoplásicas y también en una variedad de tumores.

El diagnóstico se sospecha clínicamente cuando existe un inicio en edad infantil de marcha atáxica, hallazgos de neuropatía y pelo encrespado o rizado (v. fig. 631.1C) y se confirma genéticamente con una prueba genética para el gen *GAN*. Los hallazgos patológicos de los axones agrandados o inflamados en la biopsia del nervio periférico son característicos. Clínicamente, el inicio de los síntomas ocurre dentro de los primeros 5 años de vida, y hay ataxia progresiva y debilidad. A medida que la enfermedad progresiva, los pacientes también desarrollan disfagia, disartria, neuropatía óptica, insuficiencia respiratoria, escoliosis (v. fig. 631.1E), y algunos en etapas posteriores desarrollarán convulsiones. En una mutación de *BAG3*, uno de los diversos genes asociados a la miopatía miofibrilar (v. cap. 626.5), también se pueden observar axones gigantes histológicamente, pero clínicamente se distingue de la neuropatía axonal gigante causada por mutaciones en el gen *GAN*.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

631.8 Neuropatía tomaculosa hipermielinizante; neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión

Harvey B. Sarnat

Esta neuropatía hereditaria se caracteriza por una hiperproducción redundante de mielina alrededor de los axones de forma segmentaria irregular, de modo que se forman protuberancias tomaculosas (en forma de salchicha) en las fibras mielínicas aisladas. Otras secciones del mismo nervio pueden mostrar disminución de mielina. Tales nervios son muy propensos a la parálisis por presión, y los síntomas suelen iniciarse en la adolescencia; los pacientes

presentan mononeuropatías recurrentes o intermitentes secundarias a traumatismos leves, o neuropatías por atrapamiento, como síndrome del túnel del carpo, parálisis peroneal e incluso calambre del escribiente. La expresión de fenotipo es variable. Se transmite como rasgo autosómico dominante y el defecto se ha identificado en los loci 17p11.2 y 17p12, con delección de exones del gen *PMP22* (en algunos pacientes solo microdeleciones). Duplicaciones del mismo locus 17p12 originan una enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A por mutación del gen de la proteína cero de la mielina (*MPZ*). La biopsia del nervio sural es diagnóstica, pero deben realizarse preparaciones especiales de fibra aislada para mostrar de manera más específica las anomalías de la mielina. Una biopsia de piel o de conjuntiva también permite establecer el diagnóstico. Los estudios neurofisiológicos de la conducción del nervio periférico son anormales pero inespecíficos. Los estudios genéticos son definitivos.

El tratamiento es de mantenimiento, evitando traumatismos y la compresión prolongada del nervio mediante determinadas posturas al sentarse o recostarse. La liberación quirúrgica del nervio atrapado está indicada en alguna ocasión, particularmente del nervio cubital.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

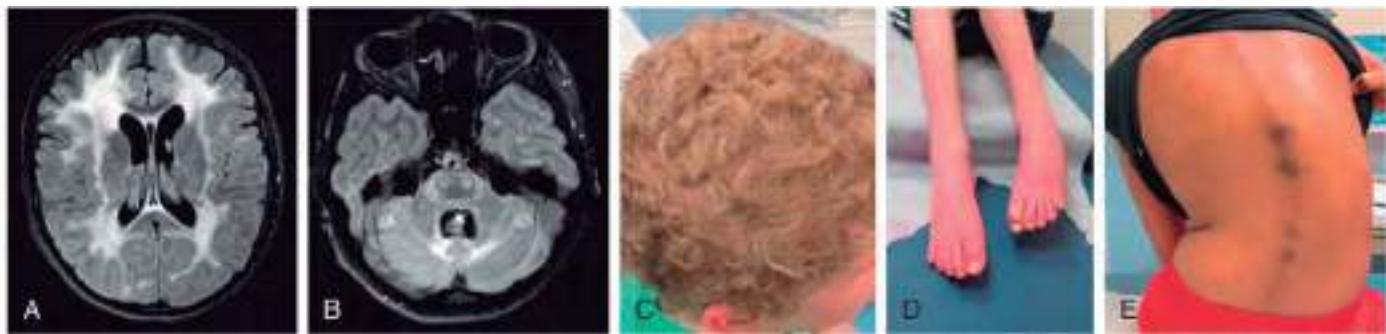


Fig. 631.1 Neuropatía axonal gigante. A y B, Anomalías de la sustancia blanca en las secuencias T2/FLAIR observadas difusamente e incluyendo el tronco encefálico y el cerebelo en un paciente con GAN más avanzado. También hay una leve dilatación ex vacuo de los ventrículos, debida a la atrofia progresiva. C, Cabello rizado típico en GAN (es decir, cabello rizado seco y apretado), a menudo evidente en pacientes desde el nacimiento o la primera infancia. D, Los pacientes con GAN desarrollan atrofia y contracturas distales y pueden tener eritema de pedal. E, Los niños con GAN a menudo desarrollan escoliosis entre los 8 y 10 años de edad.

Tabla 631.4 Trastornos metabólicos hereditarios asociados con neuropatías

CATEGORÍA	ENFERMEDAD	MATERIAL ALMACENADO	EDAD DE INICIO	CARACTERÍSTICAS NEUROFISIOLÓGICAS	CARACTERÍSTICAS NEUROPÁTICAS
1. Lisosomal					
Mucopolisacaridosis	Hurler Hunter Sanfilippo A-D	Dermatán/heparán sulfato Dermatán/heparán sulfato Heparán sulfato	Infantil Infantil Infantil	Desaceleración en los sitios de atrapamiento Desaceleración en los sitios de atrapamiento Desaceleración en los sitios de atrapamiento	Neuropatía por atrapamiento Neuropatía por atrapamiento Neuropatía por atrapamiento
Esfingolipidosis	Enfermedad de Krabbe Enfermedad de Fabry Leucodistrofia metacromática	Galactosilceramida Trihexosilceramida Sulfatida	Infantil a adulto Adolescencia Infancia tardía > adolescencia	NCV <10 en las de inicio precoz NCV anormales de función de fibra pequeña <10	Inclusiones en las células de Schwann y desmielinización segmentaria Inclusiones laminares (células perineurales) y pérdida axonal Célula de Schwann ↑ sulfatida y desmielinización segmentaria
Glicoproteínosis	Fucosidosis Manosidosis α y β Sialidosis I y II Enfermedad de Schindler	Oligosacáridos Oligosacáridos Oligosacáridos Oligosacáridos	Infantil Infantil a adolescencia I = juvenil II = infantil Infantil	Desaceleración en los sitios de atrapamiento Desaceleración en los sitios de atrapamiento II = Retraso en los sitios de atrapamiento; axonopatía marcada	Neuropatía por atrapamiento Inclusión axonal por vacuolas de células de Schwann e inclusiones axonales Esferoides axonales

Tabla 631.4 Trastornos metabólicos hereditarios asociados con neuropatías (cont.)

CATEGORÍA	ENFERMEDAD	MATERIAL ALMACENADO	EDAD DE INICIO	CARACTERÍSTICAS NEUROFISIOLÓGICAS	CARACTERÍSTICAS NEUROPÁTICAS
2. Peroxisomal	Adrenomieloneuropatía Enfermedad de Refsum Hiperoxaluria	VLCFA Ácido fitánico Oxalato de calcio	Variable: infancia a adulto Infancia/ adolescencia <5 años	Axonal o desmielinizante NCV lentos Axonal o desmielinizante	Inclusiones de células de Schwann y desmielinización segmentaria Inclusiones de células de Schwann, bulbos de cebolla y desmielinización segmentaria Degeneración axonal y desmielinización segmentaria
3. Trastornos de los lípidos	Xantomatosis cerebrotendinosa Enfermedad de Tánger Abetalipoproteinemia	Colesterol Ésteres de colesterol	Infancia tardía/ adolescencia Infancia/adolescencia Al nacer, pero la neuropatía se desarrolla en la infancia	Síntomas clínicos leves; NCV lentos Neuropatía sensorial; NCV lentos Neuropatía sensorial; CV sensoriales prolongados	Pérdida axonal y vacuolas en células de Schwann Pérdida axonal y vacuolas en células de Schwann Degeneración axonal y desmielinización segmentaria
4. Mitocondrial	LCHAD Leigh NARP	Aciduria 3-hidroxidicarboxílica Lactato/piruvato Lactato/piruvato	Infancia temprana Infancia temprana/ infancia Generalmente en la adolescencia	Axonal o desmielinizante NCV lentos Neuropatía desmielinizante sensorial	Pérdida axonal y desmielinización segmentaria Desmielinización segmentaria Desmielinización segmentaria
5. Otros	Porfiria aguda intermitente	δ = ácido aminolevulínico	Generalmente después de la pubertad	Puede ser una cuadro clínico axonal motor puro	Degeneración axonal y desmielinización segmentaria

LCHAD, deshidrogenasa de 3-hidroxiacil-CoA de cadena larga; NARP, neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa; NCV, velocidad de conducción del nervio; VLCFA, ácidos grasos de cadena muy larga.

De Brennan KM, Shy ME: Genetic peripheral neuropathies. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Table 141-5.

Capítulo 632

Neuropatías tóxicas

Harvey B. Sarnat

Muchas sustancias químicas (organofosforados), toxinas y fármacos pueden producir una neuropatía periférica (tabla 632.1). Los **metales pesados** son neurotoxinas bien conocidas. La intoxicación por plomo, especialmente cuando es crónica, causa principalmente una neuropatía que afecta de forma selectiva a los grandes nervios, como los nervios peroneo, radial o mediano, un trastorno conocido como mononeuritis múltiple (v. cap. 739). El arsénico produce parestesias urentes dolorosas y polineuropatía motora. La exposición a sustancias químicas industriales y agrícolas es una causa menos frecuente de neuropatía tóxica en niños que en adultos, pero los insecticidas son neurotóxicos tanto para los insectos como para los seres humanos y, si se utilizan pulverizadores en espacios cerrados, pueden ser inhalados e inducir letargo, vómitos, crisis y neuropatía, sobre todo si la exposición es prolongada o recurrente. Los niños y adolescentes que trabajan en países en vías de desarrollo también pueden tener riesgo. El litio se usa ampliamente en baterías, así como en medicamentos para el tratamiento de la psicosis y otras afecciones psiquiátricas, pero puede ser neurotóxico, especialmente de forma acumulativa con el tiempo. La **intoxicación por pez globo**, que es posible incluso cuando se ha cocinado el pescado, puede producir un cuadro que remeda al síndrome de Guillain-Barré. El abuso de etanol puede ser neurotóxico y afecta particularmente a los nervios ópticos, aunque la neuritis óptica no es una neuropatía periférica.

La causa más frecuente de neuropatías tóxicas en niños es por **fármacos prescritos**, aunque las drogas de abuso e incluso algunos productos legales de

venta libre también pueden ser neurotóxicas. Los fármacos antimetabolitos e inmunosupresores, como la vincristina, el cisplatino y el paclitaxel, producen polineuropatías, como complicación de la quimioterapia antineoplásica para neoplasias, y trastornos inmunológicos, como la artritis juvenil idiopática. Esta causa iatrogénica suele ser una degeneración axonal más que una desmielinización primaria, al contrario que las neuropatías autoinmunes. La ingesta excesiva de *megavitaminas* puede ser neurotóxica. Los compuestos de zinc se venden ampliamente sin receta como suplementos dietéticos y se proponen para el tratamiento de una gran variedad de trastornos, tanto neurológicos (p.ej., hiposmia) como inmunológicos, y para diversos sistemas de órganos viscerales; la mayoría de los argumentos no se sustentan en pruebas basadas en la evidencia. Los iones de zinc son esenciales para la conservación de las membranas postsinápticas y las mitocondrias. La ingesta crónica excesiva de zinc es acumulativa y se vuelve tóxica al afectar la actividad sináptica y las enzimas mitocondriales de la cadena respiratoria, especialmente las enzimas del complejo I, lo que produce una polineuropatía, miopatía y encefalopatía. La disfunción mitocondrial también es una base frecuente de neuropatía en muchos otros tóxicos.

La uremia crónica se asocia a neuropatía y miopatía tóxicas. La neuropatía está causada por la elevada concentración de hormona paratiroides circulante (v. cap. 628). Al descender los niveles séricos de hormona paratiroides se produce la mejoría clínica y la normalización de la velocidad de conducción nerviosa. El daño axonal del nervio periférico, sobre todo de las fibras pequeñas, puede ser secundario a pérdida o disfunción mitocondrial en las neuropatías tóxicas. Los complejos de lípidos anómalos, generados en las células de Schwann por una respiración mitocondrial defectuosa, son capaces de dañar o de destruir los axones vecinos, una neuropatía tóxica mitocondrial secundaria. Las proteínas pequeñas de shock térmico pueden contribuir a una neuropatía tóxica.

Las **neurotoxinas biológicas** asociadas a la difteria, la enfermedad de Lyme, el virus del Nilo Occidental, la lepra, el virus herpes (parálisis de Bell) y la rabia también pueden producir debilidad o parálisis por afectación del nervio periférico o por afectación de la neurona del asta anterior. Las

Tabla 632.1 Neuropatías tóxicas y metabólicas	
METALES	
Arsénico (insecticida, herbicida)	Ocupacional/Industrial
Litio (baterías)	Acrilamida (solución, precipitado)
Mercurio (metálico, vaporizado)	Bifenilos policlorinados
Oro	Cianuro
Plomo (pintura, baterías, cerámica)	Diclorofenoxiacetato
Talio (raticidas)	Dimetilaminopropionitrilo
Zinc (ingesta crónica excesiva)	Disulfuro de carbono (disolvente)
FÁRMACOS	Hexacarbonos (pegamentos, disolventes)
Amiodarona	Organofosforados (insecticidas, aditivos del petróleo)
Cisplatino	Óxido de etileno (gas de esterilización)
Cloranfenicol	Tetraclorobifenilos
Cloroquina	Tricloroetileno
Colchicina	
Dapsone	
Estatinas	
Estilbamidina	
Etambutol	
Etanol	
Fenitoína	
Fluoroquinolonas	
Hidralazina	
Isoniazida	
Metronidazol	
Nitrofurantoína	
Nucleósidos (agentes antirretrovirales dideoxicitidina [ddC], didanosina [ddl], d4T, otros)	
Oro	
Óxido nitroso	
Penicilamina	
Pentamidina	
Piridoxina (exceso)	
Suramina	
Tacrolimús	
Talidomida	
Taxanos (paclitaxel, docetaxel)	
Triptófano (síndrome de eosinofilia-mialgia)	
Vincristina	
	TRASTORNOS METABÓLICOS
	Enfermedad de Fabry
	Enfermedad de Krabbe
	Enfermedad de Tangier
	Leucodistrofias
	Porfiria
	Tirosinemia
	Uremia
	NEUROPATHÍAS BIOLÓGICAS E INFECCIOSAS
	Difteria
	Enfermedad de Lyme
	Enfermedad del suero
	Herpesvirus
	Lepra
	Rabia
	VIH
	Virus del Nilo Occidental
	Virus Zika

infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también producen neuropatía y esta infección es particularmente prevalente en niños de varios países africanos, incluidos aquellos que emigran a países occidentales como refugiados. La parálisis por garrapatas, el botulismo y el envenenamiento paralítico por marisco provocan un bloqueo de la unión neuromuscular más que una verdadera neuropatía. Puede asociarse una neuropatía periférica en diferentes trastornos congénitos del metabolismo por deficiencias o toxicidad de metabolitos (v. parte XI y tabla 632.1).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

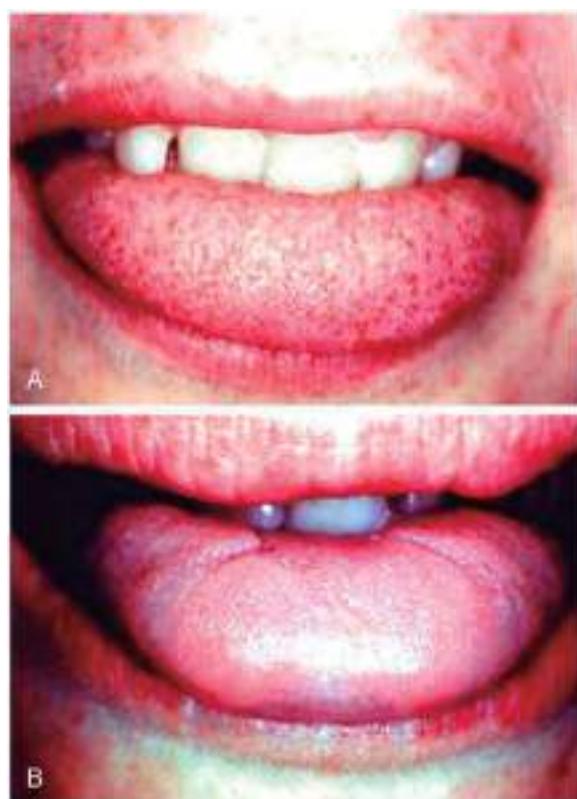


Fig. 633.1 A, Lengua normal con las papillas fungiformes presentes sobre la punta. B, Lengua disautonómica. Obsérvese la ausencia de papillas fungiformes altamente vascularizadas en la punta de la lengua, lo que confiere el aspecto de una lengua lisa. (De Axelrod FB, Gold-von Simson G: Hereditary sensory and autonomic neuropathies: types II, III, and IV, Orphanet J Rare Dis 2:39, 2007, Fig. 4.)

El diagnóstico diferencial se refleja en las tablas 631.1 y en las tablas 633.1 y 633.2. La tabla 633.4 enumera las pruebas útiles para evaluar la función del sistema nervioso autónomo. El tratamiento de la disfunción autonómica adquirida incluye tanto el manejo de la enfermedad primaria (síndrome de Guillain-Barré, diabetes) como el de las manifestaciones organoespecíficas sistémicas a largo plazo (tabla 633.5).

633.1 Disautonomía familiar

Monique M. Ryan

La disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day) es un trastorno autosómico recesivo más comúnmente visto en judíos del este de Europa, entre los cuales la incidencia es de 1/10.000-20.000. Es muy raro en otros grupos étnicos, en general, aunque es la neuropatía hereditaria sensorial y autonómica (NHSA) más frecuente. El gen defectuoso se encuentra en el locus 9q31-q33. El gen alterado es el *IKBKAP* (proteína asociada a la IκB cinasa), que está localizado en el locus 9q31-q33. Esta y otras neuropatías autonómicas se denominan frecuentemente **neurocristopatías** porque los tejidos alterados derivan en gran parte de la cresta neural. Las mutaciones en *IKBKAP* afectan el desarrollo y la maduración de los nervios periféricos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Esta enfermedad de los nervios periféricos se caracteriza por la disminución del número de fibras nerviosas amielínicas de calibre fino que conducen la sensibilidad dolorosa, térmica y gustativa y que median las funciones autonómicas, incluidos los barorreceptores. También hay pérdida de las fibras nerviosas mielinizadas grandes y pequeñas de los nervios periféricos. Los ganglios de la raíz dorsal son pequeños, con neuronas disminuidas. Se reduce el número de células ganglionares parasimpáticas en los plexos mientéricos. Se produce afectación del nervio óptico, con pérdida predominante de las fibras papilomaculares, que puede alterar la agudeza visual. Las papillas fungiformes y circunvaladas (papillas gustativas) están ausentes o reducidas en número en la lengua (fig. 633.1).

Capítulo 633

Neuropatías autonómicas

Monique M. Ryan

Tabla 633.1 Clasificación de las neuropatías autonómicas pediátricas

ETIOLOGÍA	TOPOGRAFÍA	FRECUENCIA	NEUROTRANSMISIÓN
Funcional Síncope reflejo (vasovagal) Síndrome de taquicardia postural Intolerancia ortostática sin taquicardia Neuropatías autonómicas sensoriales hereditarias Otros trastornos genéticos raros Síncope reflejo (vasovagal) Síndrome de taquicardia postural Intolerancia ortostática sin taquicardia Inmunomediado	Generalizada Síncope reflejo (vasovagal) Síndrome de taquicardia postural Intolerancia ortostática sin taquicardia Neuropatías autonómicas sensoriales hereditarias Otros trastornos genéticos raros Síncope reflejo (vasovagal) Síndrome de taquicardia postural Intolerancia ortostática sin taquicardia Inmunomediado	Común Síncope reflejo (vasovagal) Síndrome de taquicardia postural Intolerancia ortostática sin taquicardia Obesidad Diabetes Anorexia nerviosa Otros trastornos metabólicos	Pandisautonomía (fallo adrenérgico y colinérgico) Ganglionopatía autoinmune autonómica Neuropatía aguda autonómica y sensorial Síndrome de Guillain-Barré Neuropatías paraneoplásicas
Herencia Neuropatías autonómicas sensoriales hereditarias Otros trastornos genéticos raros	Pupila Pupila de Argyll Robertson Pupila de Adie Síndrome de Horner Síndrome de Pourfour du Petit	Raro Inmunomediado Traumático Neuropatías autonómicas sensoriales hereditarias Otros trastornos genéticos raros	Fallo adrenérgico puro Déficit de dopamina β-hidroxilasa Neuropatía adrenérgica pura
Metabólico Obesidad Diabetes Anorexia Otros trastornos metabólicos	Cara Dolor de cabeza en clúster Síndrome del arlequín Sudoración gustativa		Fallo colinérgico puro Botulismo Síndrome de Lambert-Eaton Pupila de Adie Enfermedad de Chagas Neuropatía colinérgica aguda
Inmunomediado Ganglionopatía autoinmune autonómica Síndrome de Guillain-Barré Encefalitis anti receptor de NMDA Neuropatía autonómica paraneoplásica Enfermedad de Sjögren	Extremidades Fenómeno de Raynaud Acrociánosis Hiperhidrosis idiopática primaria		
Infecciosas Enfermedad de Chagas VIH Tétanos			
Neoplasia Tumores secretores de catecolaminas Tumores cerebrales y tumores de fosa posterior			
Traumatismos y malformaciones Lesión de la médula espinal Lesión cerebral traumática Siringomielia Malformación de Arnold-Chiari			
Fármacos Usos posquirúrgicos o posradioterapia Lesión adquirida en los barorreceptores			

De Palma JA, Norcliffe-Kaufmann, Fuente-Mora C, et al: Disorders of the autonomic nervous system: autonomic dysfunction in pediatric practice. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Table 154-1.

Tabla 633.2 Neuropatías autonómicas sensoriales hereditarias

TIPO	GEN	HERENCIA	INICIO	CARACTERÍSTICAS AUTONÓMICAS	CARACTERÍSTICAS SENSORIALES	OTRAS CARACTERÍSTICAS
NHSA 1A	SPTLC1	AD	Adulto	Diversos grados de anhidrosis distal	Pérdida progresiva de sensibilidad para el dolor, la temperatura y el tacto fino Diversos grados de pérdida auditiva neurosensorial	Se ha reportado un caso con presentación congénita con alteraciones graves del crecimiento, retraso mental, microcefalia, hipotonía e insuficiencia respiratoria
NHSA 1B	Locus 3p24-p22				Episodios de dolor lancinante en las extremidades	Tos y reflujo gastroesofágico
NHSA 1C	SPTLC2					Diversos grados de debilidad muscular distal
NHSA 1D	ALT1			Ninguno		—
NHSA 1E	DMNT1			Ninguno		Demencia de inicio precoz
NHSA 1F	ATL3			Ninguno		—

Tabla 633.2 Neuropatías autonómicas sensoriales hereditarias (cont.)

TIPO	GEN	HERENCIA	INICIO	CARACTERÍSTICAS AUTONÓMICAS	CARACTERÍSTICAS SENSORIALES	OTRAS CARACTERÍSTICAS
NHSA 2A NHSA 2B	WNK1 FAM134B	AR	Infancia o adolescencia	Ninguno Diversos grados de hiperhidrosis, incontinencia urinaria y anomalías pupilares	Diversos grados de pérdida progresiva de dolor, temperatura y sensación de tacto fino	—
NHSA 2C NHSA 2D	KIF1A SCN9A			Ninguno Incontinencia urinaria y fecal, disminución de la sudoración	—	Falta de papillas lingüales fungiformes, hiposmia, hipoacusia, hipogeusia y displasia ósea
NHSA 3	IKAP (ELP-1)	AR	Recién nacido	Lagrimo disminuido Hipotensión ortostática Episodios de hipertensión paroxística y vómitos con manchas en la piel Sudoración normal o aumentada	Alteración de la percepción del dolor y sensación y temperatura con sensibilidad para el tacto fino preservado	Descrito en ascendencia judía askenazí Hipotonía neonatal Dificultades respiratorias y de alimentación Articulaciones neuropáticas Neuropatía óptica, enfermedad pulmonar crónica, escoliosis, rabdomiolisis Insuficiencia renal Diversos grados de problemas cognitivos y de comportamiento
NHSA 4	NTRK (TRKA)	AR	Recién nacido	Anhidrosis Hipertermia episódica Noradrenalina plasmática indetectable	Pérdida de sensibilidad para el dolor y temperatura Preservado tacto fino y sensación de vibración	Fracturas frecuentes Articulaciones neuropáticas Heridas de curación lenta Diversos grados de problemas cognitivos y de comportamiento
NHSA 5	NGF β	AR	Recién nacido	Grado variable de anhidrosis	Pérdida sensibilidad dolorosa y de temperatura Preservado tacto fino y sensación de vibración	Fracturas frecuentes Articulaciones neuropáticas Pérdida de dientes por enfermedad gingival
NHSA 6	DST	AR	Recién nacido	Lagrimo deficiente Presión arterial y frecuencia cardíaca lábil Hipertermia y episodios de manchas en la piel	Pérdida de sensibilidad para el dolor y la temperatura	Descrito en ascendencia judía askenazí Hipotonía neonatal Dificultades respiratorias y de alimentación, retraso del desarrollo psicomotor, articulaciones neuropáticas Todos los pacientes descritos murieron antes de los 3 años
NHSA 7	SCN11A	AD (solo se ha descrito una mutación en heterocigosis de novo)	Recién nacido	Hiperhidrosis y disfunción gastrointestinal	Pérdida de sensibilidad para el dolor y la temperatura	Fracturas frecuentes Articulaciones neuropáticas Heridas de curación lenta

De Palma JA, Norcliffe-Kaufmann, Fuente-Mora C, et al: Disorders of the autonomic nervous system: autonomic dysfunction in pediatric practice. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Table 154-2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son muy variables. Los bebés y niños afectados pueden ser hipotónicos, con retraso motor y dificultades de alimentación. Los episodios de cese respiratorio, seguidos de síntoma, son comunes en los primeros 5 años de vida. Las respuestas a la hipoxia y hipercapnia se reducen. La neumonía recurrente a menudo conduce a enfermedad pulmonar crónica. Las personas afectadas pueden experimentar hipotensión postural marcada sin taquicardia compensatoria, pero también pueden desarrollar hipertensión extrema y taquicardia cuando están bajo estrés emocional y/o físico. La desregulación de la temperatura se refleja en el desarrollo de hipertermia o hipotermia con infecciones y estresores ambientales.

A medida que el niño crece, la insensibilidad al dolor se hace evidente y son frecuentes las lesiones traumáticas. La sensibilidad termoalgésica está disminuida, aunque en menor grado que en otras NHSA (v. tabla 633.2). La alacrimia (ausencia de lágrimas con el llanto emocional) es un hallazgo universal. La disminución de la sensibilidad corneal y la xerofthalmia predi-

ponen a ulceraciones corneales. La aparición de los primeros dientes causa ulceraciones lingüales, y en los niños mayores, los traumatismos dentales y la mutilación de tejidos blandos pueden ser prominentes. La marcha se adquiere tarde y parece atáxica, probablemente como resultado de la combinación de la deficiencia de retroacción sensitiva a partir de los husos musculares, la disfunción del nervio vestibular y afectación cerebelosa. Los reflejos osteotendinosos están abolidos. La escoliosis o la cifosis, o ambas, son complicaciones importantes en la mayoría de los pacientes y habitualmente son progresivas. Hay una mayor incidencia de incontinencia urinaria. Se puede asociar bradicardia u otra arritmia cardiaca, algunos pacientes pueden precisar un marcapasos cardiaco.

Aproximadamente un 40% de los pacientes experimentan convulsiones, algunas asociadas a hipoxia durante los espasmos del sollozo, en ocasiones con fiebre, pero la mayoría sin un desencadenante aparente. Los niños con disautonomía familiar suelen presentar comúnmente labilidad emocional y dificultades de aprendizaje en la etapa escolar. Con frecuencia existe un

Tabla 633.3 Otros trastornos genéticos y metabólicos que causan disfunción autonómica

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS AUTONÓMICAS
Déficit de dopamina β-hidroxilasa	Ptosis, hipotensión, hipotermia; tratamiento con droxidopa
Déficit de L-aminoácido aromático descarboxilasa	Ptosis, mala alimentación, hipotensión, hipotonía; tratamiento con agentes para aumentar los niveles de neurotransmisores
Enfermedad de Menkes	Hipotensión ortostática; tratamiento incierto
Enfermedad de Fabry	Hipohidrosis o hiperhidrosis, disminución de la salivación; tratamiento de reemplazo enzimático
Porfiria intermitente aguda (AIP)	Taquicardia, hipotensión o hipertensión; tratamiento para AIP
Porfiria variegata	Lo mismo que AIP
Enfermedad de Hirschsprung	Taquicardia, hipertensión, hipertermia; tratamiento sintomático (v. tabla 633.5)
Síndrome de hipoventilación central congénita (CCHS)	Estreñimiento, anomalías pupilares, hipotermia; tratamiento según CCHS
Síndrome de Pitt-Hopkins	El mismo que CCHS
Síndrome de Rett	Respiración irregular, variabilidad anormal de la frecuencia cardiaca, muerte súbita; tratamiento según el síndrome de Rett
Enfermedad de Alexander	Estreñimiento, hipotermia, respiración con trastornos del sueño; tratamiento según la enfermedad de Alexander
Hiperbradiquinismo	Hipotensión ortostática, piernas moradas; tratamiento sintomático (v. tabla 633.5)
Síndrome de Panayiotopoulos	Hipertensión, taquicardia, paro cardíaco; tratamiento sintomático (v. tabla 633.5)
Síndrome de sudoración inducida por el frío	Fiebres inexplicables, alteración de la termorregulación; tratamiento sintomático (v. tabla 633.5)

Tabla 633.4 Pruebas de función autonómica

Las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo están afectadas en todas las pruebas de función autonómica

FUNCIÓN DEL SISTEMA PARASIMPÁTICO CARDIACO

Variabilidad de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda (arritmia respiratoria sinusal); valoración respecto a las variables de tiempo y frecuencia

Respuesta de la frecuencia cardíaca a la maniobra de Valsalva

Respuesta de la frecuencia cardíaca a la bipedestación

FUNCIÓN SIMPÁTICA ADRENÉRGICA

Respuesta de la presión arterial a la postura de bipedestación (levantándose o mesa basculante)

Respuesta de la presión arterial a la maniobra de Valsalva

Microneurografía

FUNCIÓN SIMPÁTICA COLINÉRGICA

Test termorregulador del sudor

Test cuantitativo del reflejo axonal sudomotor

Métodos de sudoración mediante presión

Respuesta simpática cutánea

De Freeman R: Autonomic peripheral neuropathy, Lancet 365:1259-1270, 2005.

retraso puberal, especialmente en niñas. Puede acompañarse de talla baja, pero se puede mejorar el ritmo de crecimiento de estos niños mediante tratamiento con hormona del crecimiento.

Después de los 3 años de edad comienzan la **disautonomía**, generalmente con ataques de vómitos cíclicos que duran 24-72 horas o incluso más. Estos

Tabla 633.5 Tratamiento sintomático de las disfunciones autonómicas

PROBLEMA	TRATAMIENTO
Hipotensión ortostática	Suplementos de sal y de volumen Adecuada hidratación Prendas a presión Fluorohidrocortisona (mineralocorticoide) Midodrina (α -agonista)
Neumonitis por aspiración	Gastrostomía con/sin funduplicatura
Crisis disautonómicas	Clonidina, diazepam, carbidiopa
Gastroparesia	Agentes procinéticos (metaclopramida, domperidona, eritromicina)
Estreñimiento	Fibra, laxantes
Disfunción urinaria	Programar vaciamiento; sondaje vesical
Hiperhidrosis	Agentes anticolinérgicos (glucopirrolato, propantelina) Toxina botulínica intracutánea
Anhidrosis	Baños fríos, chalecos refrigerantes

episodios repetidos de arcadas y vómitos aparecen asociados a taquicardia, hipertensión, sudoración profusa, erupciones cutáneas, ansiedad e irritabilidad. Puede haber una distensión gástrica prominente que causa dolor abdominal y puede producir dificultad respiratoria. Las crisis de vómitos graves pueden complicarse con hematemesis.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La electrocardiografía muestra una prolongación del intervalo QT corregido que no se acorta con el ejercicio, lo que refleja la alteración de la regulación autonómica de la conducción cardíaca. Las radiografías de tórax muestran atelectasias y cambios pulmonares que recuerdan la fibrosis quística. El nivel urinario de ácido vanilmandélico está reducido y el nivel de ácido homovanilílico está aumentado. La concentración plasmática de dopamina β -hidroxilasa (la enzima que convierte la dopamina en adrenalina) está disminuida. La biopsia de nervio sural muestra un número reducido de fibras amielínicas, pero los estudios de conducción nerviosa y la electromiografía a menudo son normales, porque reflejan solo la función de fibras mielinizadas grandes. La electroencefalografía es útil para evaluar las crisis.

DIAGNÓSTICO

Todas las NHSA están caracterizadas por la falta de respuesta a la inyección intradérmica de histamina fosfato para obtener una respuesta normal del axón. Como la piel de un lactante normal reacciona de forma más intensa a la histamina, debe utilizarse en ellos una dilución al 1:10.000. La instilación de metacolina al 2,5% en el saco conjuntival produce miosis en pacientes con disautonomía familiar, mientras que en una pupila normal no produce ningún efecto; este es un signo inespecífico de denervación parasimpática de cualquier causa. En esta prueba se aplica metacolina solo en un ojo y el otro sirve de control; las pupilas se comparan en intervalos de 5 minutos durante 20 minutos. La combinación de alacrimia, ausencia de papillas fungiformes, disminución de los reflejos rotulianos y un test de histamina anómalo con una descendencia judía askenazí es diagnóstica. Debido a la expresión variable y al solapamiento potencial con otras NHSA debería realizarse el estudio genético para confirmar el diagnóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento sintomático incluye una especial atención al sistema respiratorio y gastrointestinal para prevenir el riesgo de aspiraciones y de malnutrición, aplicación de colirios de metilcelulosa o lubricantes oculares tópicos para reemplazar las lágrimas y prevenir la ulceración corneal, el tratamiento ortopédico de la escoliosis y los problemas articulares, y antiepilepticos. Se debe considerar la gastrostomía, con o sin funduplicatura, en aquellos con aspiraciones recurrentes. La hiperpirexia por anhidrosis puede poner en peligro la vida y debe tratarse de forma agresiva. La enfermedad pulmonar crónica debe tratarse sintomáticamente. Se debe advertir a los pacientes que su insensibilidad a la hipoxia puede ponerlos en riesgo de complicaciones al nadar bajo el agua, viajar en avión y viajar a grandes altitudes. La protección contra lesiones es importante debido a la falta de dolor como mecanismo de protección. Algunos niños pueden requerir un marcapasos cardíaco.

Las crisis disautonómicas responden mal a los antieméticos habituales y generalmente se tratan con medicamentos de acción central como el diazepam y la clonidina. La carbidopa, un inhibidor de la DOPA descarboxilasa, también es eficaz en las crisis disautonómicas.

PRONÓSTICO

El 60% de los pacientes fallecen en la infancia antes de los 20 años, generalmente por insuficiencia respiratoria crónica o aspiración. Los pacientes mayores a menudo desarrollan enfermedad renal crónica relacionada con la inestabilidad vasomotora y la hipertensión. El pronóstico mejora con el tratamiento en un centro familiarizado con estas enfermedades. Las medidas más novedosas para controlar mejor la estabilidad vasomotora y los vómitos mejoran la calidad de vida, aunque todavía no se sabe si su efecto cambia la longevidad.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

633.2 Otras neuropatías autonómicas

Monique M. Ryan

INSENSIBILIDAD CONGÉNITA AL DOLOR CON ANHIDROSIS

La insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis, o NHSA tipo IV, es un trastorno autosómico recesivo (v. [tabla 633.2](#)) con comienzo en la lactancia. Los niños afectados habitualmente se presentan con episodios de fiebre excesiva relacionados con las temperaturas ambientales calurosas, porque no son capaces de transpirar. La hipotonía infantil mejora con el crecimiento. Las quemaduras y las lesiones traumáticas son frecuentes debido a la ausencia evidente de percepción del dolor, lo que también causa una mala cicatrización de las fracturas y una tendencia al desarrollo de osteomielitis crónica y articulaciones de Charcot. La sensibilidad térmica también afecta notablemente el crecimiento. La anhidrosis causa una apariencia gruesa y callosa de la piel, con liquenificación de las palmas y cambios distróficos crónicos en las uñas. No hay alacrima, pero la hipoestesia puede provocar ulceración corneal. Casi todos los pacientes tienen déficits cognitivos y de comportamiento. La biopsia de nervio revela una ausencia casi completa de las fibras amielínicas, las que habitualmente conducen los impulsos dolorosos y térmicos, y las funciones autonómicas. El diagnóstico se confirma mediante pruebas genéticas específicas.

SÍNDROME DE ALLGROVE (SÍNDROME DE TRIPLE A)

El síndrome de Allgrove es una neuropatía autonómica poco frecuente caracterizada por un inicio temprano de alacrima, dificultades para la alimentación y acalasia, disfunción autonómica con hipotensión ortostática, variabilidad alterada de la frecuencia cardíaca, hiperreflexia, ataxia, debilidad muscular, polineuropatía sensoriomotora e insuficiencia suprarrenal resistente a la hormona adrenocorticotrópica. Se desarrolla en la primera década de vida. El gen AAAS (trastorno neuroológico de la insuficiencia adrenal alacrima-acalasia) se encuentra en el cromosoma 12q13.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio de la debilidad suele aparecer aproximadamente 10 días después de una infección gastrointestinal o respiratoria inespecífica. La infección original puede haber causado solo síntomas gastrointestinales (especialmente por *Campylobacter jejuni*, pero también por *Helicobacter pylori*) o infección de las vías respiratorias (especialmente por *Mycoplasma pneumoniae*), o sistémica (virus Zika). El consumo de aves de corral poco cocinadas, leche no pasteurizada y agua contaminada son las fuentes principales de infecciones gastrointestinales. El virus del Nilo Occidental también puede producir un cuadro parecido al síndrome de Guillain-Barré, pero con mayor frecuencia origina una enfermedad de neurona motora similar a una poliomielitis. Puede producirse SGB tras la administración de vacunas frente a la rabia, la gripe y de la vacuna conjugada del meningococo, sobre todo del tipo C. Otros precursores infecciosos del SGB son la mononucleosis, la enfermedad de Lyme, el citomegalovirus y el virus Zika.

Entre los síntomas iniciales se incluyen hormigueo y parestesias, seguidos de debilidad (fig. 634.1). El dolor de espalda radicular y la mialgia son comunes en las etapas iniciales; los niños afectados pueden estar muy irritables. La debilidad muscular suele comenzar en las extremidades inferiores y afecta progresivamente al tronco, los miembros superiores y finalmente a los músculos bulbares, pero la debilidad proximal es a veces marcada. La afectación muscular extraocular es rara, pero muchos pacientes desarrollan debilidad facial. En la mayoría de los pacientes, la debilidad es esencialmente simétrica. La debilidad progresiva durante días o semanas, y el nadir clínico ocurre en menos de 4 semanas. Aproximadamente el 60% de los niños pierden la capacidad de caminar en algún momento de su enfermedad; una pequeña proporción progresará a tetraplejia flácida. La gravedad máxima de la debilidad generalmente se alcanza a las 4 semanas después del inicio. El diagnóstico diferencial de SGB se muestra en la [tabla 634.1](#).

En el 50% de los casos se produce **afectación bulbar** que puede conllevar insuficiencia respiratoria (v. fig. 634.1). Con frecuencia, la disfagia y la debilidad muscular facial pueden ser signos de una insuficiencia respiratoria inminente, e interfieren con el control de la saliva y la deglución y aumentan el riesgo de aspiración. La parálisis de las cuerdas vocales puede causar disnea o voz ronca. La afectación grave de los músculos bulbares y respiratorios puede provocar la muerte si no se reconoce y trata el SGB.

El **sistema nervioso autonómico** también está afectado en algunos casos. La labilidad de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, la hipotensión postural, los episodios de bradicardia o taquicardia profundas y la asistolia ocasional ocurren con mayor frecuencia en pacientes más jóvenes o con debilidad grave. La monitorización cardiovascular es importante, especialmente al inicio del curso de la enfermedad, cuando la rápida progresión de la debilidad, insuficiencia respiratoria, inestabilidad aguda externa y autónoma pueden ser potencialmente mortales. Los reflejos osteotendinosos en el SGB desaparecen, normalmente de manera precoz durante la evolución, pero en ocasiones están conservados hasta estadios tardíos; la arreflexia es más frecuente, aunque puede observarse hiporreflexia. De los niños afectados, el 10% mantienen los reflejos conservados. Esta variabilidad puede causar confusión.

Los subtipos del SGB incluyen una polineuropatía inflamatoria aguda desmielinizante y una neuropatía axonal motora aguda; estas se distinguen por los hallazgos de la conducción nerviosa, la localización y el patrón de anticuerpos antigangliósidos asociados ([tabla 634.2](#)). También existen formas localizadas de SGB, que incluyen un patrón de diplegia facial con parestesias y un patrón de debilidad faringo-cervicobraquial. El **síndrome de Miller-Fisher (SMF)** es una variante poco común del SGB asociada con oftalmoplejía aguda externa (y ocasionalmente interna), ataxia y arreflexia. El sexto nervio craneal suele participar en la SMF. Aunque se observa arreflexia en la SMF, los pacientes no presentan o tienen debilidad muy leve en las extremidades inferiores, en comparación con el SGB. Las parestesias distales son comunes en el SMF. La incontinencia o retención urinaria es una complicación en aproximadamente el 20% de los casos, pero generalmente es transitoria. El SMF se superpone clínicamente con la encefalitis transtecnocefálica de Bickerstaff.

Las **polirradiculoneuropatías crónicas inflamatorias desmielinizantes (PCID)**, denominadas también *polineuritis crónicas inflamatorias recidivantes* o *polirradiculoneuropatías crónicas no remitentes*) son variantes más crónicas adquiridas de neuropatía inflamatoria lentamente progresiva, con cierta superposición clínica con SGB. Se desarrollan síntomas como debilidad y parestesias durante más de 4-6 semanas, de forma intermitente (recurrente) o progresan lentamente durante períodos de meses a años. La debilidad es generalmente tanto proximal como distal, y con gravedad variable. La hiporreflexia o arreflexia es casi universal. Las deficiencias motoras ocurren en el 94% de los casos y las parestesias sensoriales en el 64%, pero la afectación de los nervios craneales y el sistema nervioso autonómico son poco frecuentes. El líquido cefalorraquídeo (LCR) no muestra pleocitosis,

Capítulo 634

Síndrome de Guillain-Barré

Monique M. Ryan

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es un trastorno autoinmune que es considerado una **polineuropatía postinfecciosa**, que afecta principalmente a los nervios motores, aunque en ocasiones también afecta a los nervios sensitivos y autónomos. Este síndrome afecta a personas de todas las edades y no es hereditario. La mayoría de los pacientes tienen una neuropatía desmielinizante, pero en algunos casos se pone de manifiesto una neuropatía axonal en algunas formas de SGB, sobre todo en China, México, Bangladesh y Japón.

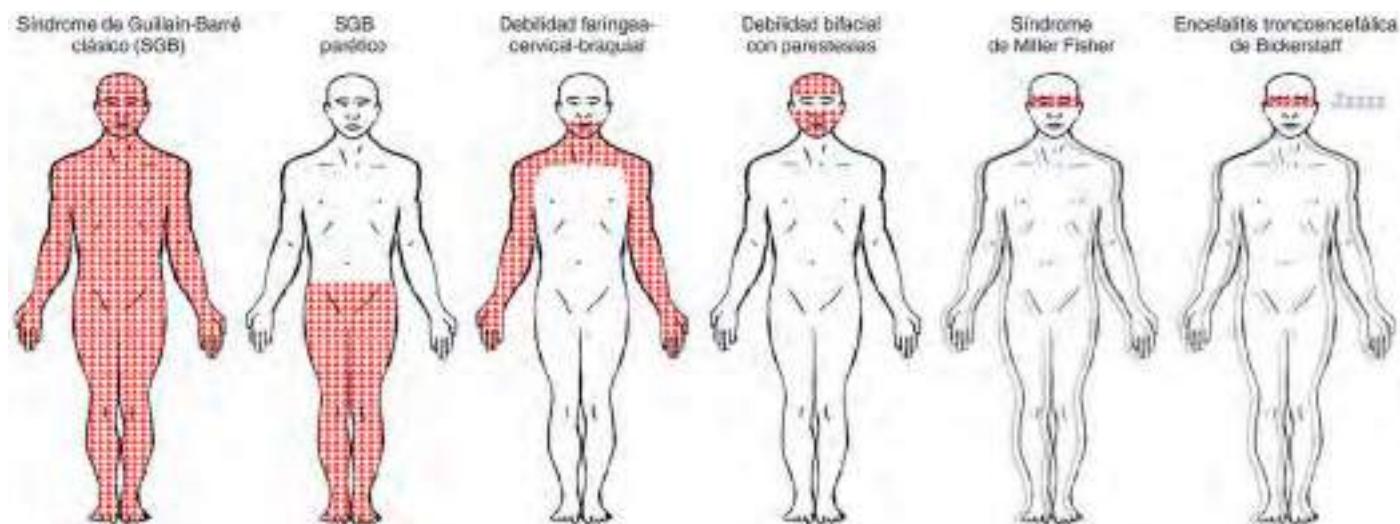


Fig. 634.1 Patrones de debilidad en el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y el síndrome de Miller Fisher y sus subtipos. El SGB y el síndrome de Miller Fisher y sus subtipos forman un continuo de síndromes discretos y superpuestos. Las áreas sombreadas indican patrones de debilidad. El doble contorno (desenfocando las figuras) indica la presencia de ataxia. Zzzzz indica hipersomnolencia. El patrón de debilidad para cada subtipo es el siguiente: SGB clásico, tetraparesia con o sin afectación del nervio craneal motor; SGB paraparético, miembros inferiores; debilidad faríngea-cervical-braquial, bulbar, cuello y extremidades superiores; debilidad bifacial con parestesias faciales; síndrome de Miller Fisher, oftalmoplejía externa; encefalitis troncoencefálica de Bickerstaff, oftalmoplejía externa. La debilidad facial y la afectación del nervio craneal motor son más frecuentes en el SGB clásico de tipo desmielinizante (polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda) que en el SGB de tipo axonal (neuropatía axonal motora aguda). En el síndrome de Miller Fisher, hay ataxia, y en su subtipo del sistema nervioso central, encefalitis troncoencefálica de Bickerstaff, hay hipersomnolencia adicional. (De Wakerley BR, Yuki N: Mimics and chameleons in Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes, Pract Neurol 15:90-99, 2015, Fig. 1.)

Tabla 634.1 Diagnóstico diferencial del síndrome de Guillain-Barré en la infancia

LESIONES DE LA MÉDULA ESPINAL

Mielitis transversa aguda
Absceso epidural
Tumores
Poliomielitis (natural o virus vivo)
Enterovirus
Mielitis flácida aguda
Síndrome de Hopkins
Malformaciones vasculares
Infarto medular
Embolismo fibrocartilaginoso
Compresión medular por subluxación vertebral en relación con anomalías congénitas o traumatismos
Encefalomielitis aguda diseminada
Encefalitis troncoencefálica de Bickerstaff
Síndrome de la arteria espinal anterior

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

Tóxicas

- Vincristina
- Talidomida
- Pegamento esnifado
- Metales pesados: oro, arsénico, plomo, talio, mercurio
- Pesticidas organofosforados
- Fluoroquinolonas
- Isoniazida
- Dapsone
- Óxido nítroso
- Veneno de serpiente
- Pez globo
- Toxina de espino
- Monóxido de carbono

Infecciosas

- VIH
- Difteria
- Virus del oeste del Nilo
- Citomegalovirus (radiculitis)
- Lepra
- Enfermedad de Lyme
- Virus Zika

Errores congénitos de metabolismo

- Enfermedad de Leigh
- Enfermedad de Tangier
- Porfiria
- Enfermedad de Fabry
- Tirosinemia
- Neuropatías mitocondriales

Polineuropatía/miopatía del enfermo crítico

Granulomatosis eosinofílica con poliangitis

Granulomatosis con poliangitis

Sarcoidosis

Lupus eritematoso sistémico

Poliangiitis microscópica

Otras vasculitis

Deficiencias nutricionales

- Vitaminas B₁, B₆, B₁₂, E
- Riboflavina

TRASTORNOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

Parálisis por picadura de garrapata

Miastenia grave

Mielitis flácida aguda

Botulismo

Hipercalcemia

MIOPATÍAS

Parálisis periódicas (hipopotasémicas o hiperpotasémicas)

Dermatomiositis

Polineuropatía/miopatía del enfermo crítico

OTROS

Trastorno conversivo

Polineuritis desmielinizante inflamatoria crónica (inicio agudo)

Tabla 634.2 Subtipos del síndrome de Guillain-Barré y variantes raras descritas en la infancia

	FRECUENCIA RELATIVA	ASOCIACIÓN CON ANTICUERPOS IgG-ANTIGANGLÍOSIDOS
SUBTIPOS		
Polirradiculoneuropatía aguda inflamatoria desmielinizante (AIDP)	Común (más en el mundo occidental)	Ninguno/GM1 (~10%)
Neuropatía axonal aguda motora (AMAN)	Común (más en países desarrollados)	GM1, GD1a
Neuropatía axonal motora y sensorial aguda (AMSAN)	Rara	GM1, GM1b, GD1a
Síndrome de Miller Fisher (SMF/SF)	Poco común	GQ1b, GT1a
VARIANTES		
Encefalitis troncoencefálica de Bickerstaff (ETB)	Rara	GQ1b, GT1a
Polineuritis craneal (PC)	Rara	GQ1b, GT1a
Variante faríngea-cervical-braquial (FCB)	Rara	GT1a > GQ1b >> GD1a
Neuropatía sensorial aguda	Muy rara	GQ1b, GT1a
Pandisautonomía aguda	Muy rara	
Oftalmoparesia aguda	Muy rara	
Paraparesia	Muy rara	GQ1b, GT1a

De Rabie M, Ashwal S, Nevo Y: Inflammatory neuropathies. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Table 143-3.

pero las proteínas del LCR casi siempre están elevadas. Los estudios de conducción nerviosa muestran una disminución gradual de la conducción nerviosa; donde sea requerida, la biopsia del nervio sural mostrará pérdida irregular de mielina y cambios inflamatorios focales. La PCID de inicio agudo puede ser difícil de distinguir del SGB; la PCID también puede ser difícil de distinguir del SGB asociado con la fluctuación de los síntomas relacionados con el tratamiento.

El **SGB congénito** se caracteriza por hipotonía, debilidad muscular y arreflexia generalizada en un recién nacido que cumple todos los criterios electrofisiológicos y del LCR en ausencia de enfermedad neuromuscular materna. No siempre requiere tratamiento.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y DIAGNÓSTICO

El estudio del LCR puede ser de ayuda en el diagnóstico. Las proteínas en el LCR suelen estar elevadas hasta más de dos veces por encima del límite superior normal, el nivel de glucosa es normal y no existe pleocitosis, debería haber menos 10 leucocitos/mm³. Los cultivos bacterianos son negativos, mientras que en los estudios de virus no se suelen aislar virus específicos. La disociación entre la elevación de las proteínas en el LCR (disociación citoalbuminológica) y la ausencia de respuesta celular en un paciente con una polineuropatía aguda o subaguda es esencial para el diagnóstico de SGB. Es posible que estos hallazgos no sean evidentes en la primera semana después del inicio de los síntomas (tabla 634.3).

En las imágenes de RM de la médula espinal, en el SGB típicamente se observa un engrosamiento de las raíces nerviosas de la cola de caballo que se realza tras la administración de gadolinio (fig. 634.2). Los hallazgos atípicos deberían hacer considerar los diagnósticos alternativos enumerados en la tabla 634.1. Los hallazgos de neuroimagen en la PCID son similares, pero se aprecia un mayor realce de las raíces nerviosas de la columna (fig. 634.3).

Los estudios de conducción nerviosa y la electromiografía son sensibles a los primeros signos de inflamación del nervio periférico en el SGB. Las velocidades de conducción nerviosa motora y sensorial se reducen en un grado variable, lo que refleja la naturaleza irregular de la afectación nerviosa en este trastorno, que también se refleja en presencia de bloqueo de conducción focal y respuestas dispersas. El electromiograma puede también mostrar signos de denervación muscular aguda. La *creatina cinasa sérica* es normal o puede estar ligeramente elevada. Los anticuerpos antigangliosidos en suero, anti-GM₁ y anti-GD₁, en ocasiones están elevados en el SGB, particularmente en los casos con neuropatía axonal más que en las formas desmielinizantes, y se sugiere que pueden intervenir en la propagación y/o en la recuperación de la enfermedad en algunos casos (v. tabla 634.1). La biopsia del nervio sural muestra desmielinización segmentaria, inflamación focal y degeneración walleriana, pero casi nunca es necesaria para el diagnóstico.

Las pruebas serológicas para demostrar la infección por *Campylobacter* y *Helicobacter* ayudan a establecer la causa cuando son positivas, pero no alteran el tratamiento. Los cultivos de heces casi siempre son negativos porque la infección es autolimitada y solo dura unos 3 días, y la neuropatía es posterior a la gastroenteritis aguda.

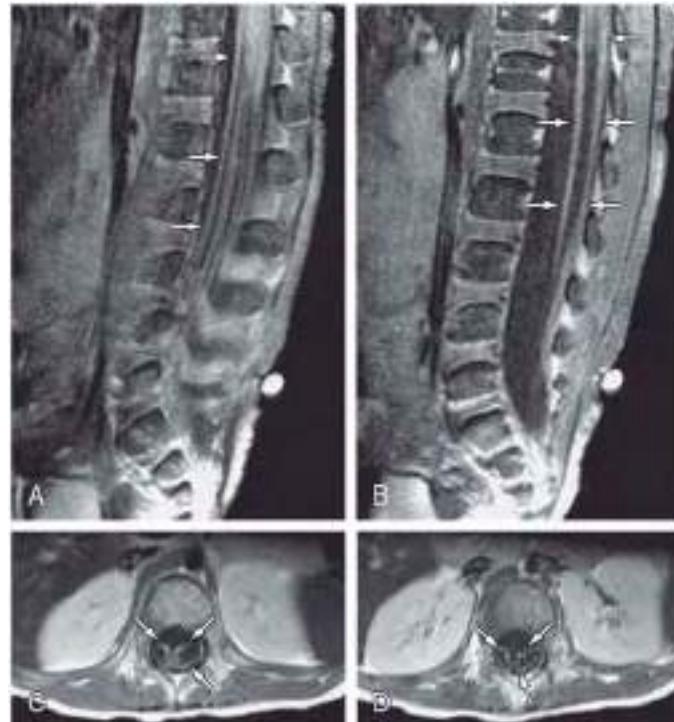


Fig. 634.2 Síndrome de Guillain-Barré. Imágenes de la columna lumbar parasagital (A) y en la línea media (B) potenciadas en T1 con saturación grasa tras administración de gadolinio de un paciente que no podía caminar. C y D, Imágenes axiales potenciadas en T1 poscontraste a nivel del cono medular y de las raíces nerviosas lumbares proximales, respectivamente. Las imágenes muestran un extenso realce de las raíces nerviosas (flechas en A-D), en consonancia con los cambios del síndrome de Guillain-Barré. (De Slovis TL, editor: *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby, Fig. 65-6.)

TRATAMIENTO

Los pacientes en estadios precoces de esta enfermedad aguda deben ser ingresados en el hospital para su observación porque la parálisis ascendente puede afectar rápidamente a los músculos respiratorios y causar insuficiencia respiratoria e inestabilidad autonómica (fig. 634.4). El esfuerzo respiratorio (medido por pruebas a pie de cama o la espirometría) debe controlarse para detectar cambios que puedan predecir la aparición de hipoventilación e insuficiencia respiratoria. Los pacientes con debilidad más leve y progresión lenta pueden tratarse simplemente de forma expectante, con observación de la estabilización y remisión espontánea. La debilidad muscular grave o

Tabla 634.3 Criterios diagnósticos del síndrome de Guillain-Barré*

CARACTERÍSTICAS NECESARIAS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	
Debilidad progresiva en piernas y brazos (a veces inicialmente solo en piernas)	• Fiebre al inicio
Arreflexia (o disminución de los reflejos tendinosos) en las extremidades con debilidad	• Nivel sensitivo lancinante de la médula espinal
SÍNTOMAS ADICIONALES	• Asimetría marcada y persistente de la debilidad
<ul style="list-style-type: none"> La fase progresiva dura desde días hasta 4 semanas (a menudo 2 semanas) Simetría relativa Síntomas o signos sensoriales leves (no presentes en la neuropatía axonal motora aguda) Afectación de nervios craneales, especialmente debilidad bilateral de los músculos faciales Disfunción autonómica Dolor (común) 	• Disfunción persistente de la vejiga o del intestino
CARACTERÍSTICAS QUE DEBERÍAN HACER DUDAR SOBRE EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ	• Progresión lenta de la debilidad y sin afectación respiratoria (considere la polineuropatía desmielinizante inflamatoria subaguda o la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica de inicio agudo)
<ul style="list-style-type: none"> LCR: mayor número de células mononucleares o células polimorfonucleares (>50 células/μl) Disfunción pulmonar severa con poca o ninguna debilidad de las extremidades al inicio Signos sensoriales graves con poca o ninguna debilidad al inicio Disfunción de la vejiga o del intestino al inicio 	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA <ul style="list-style-type: none"> Pueden ser útiles en la práctica clínica, pero generalmente no se requieren para diagnosticar el síndrome de Guillain-Barré Eseneciales para clasificar el síndrome de Guillain-Barré como polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o neuropatía axonal motora aguda: Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda: características de la desmielinización (disminución de la velocidad de conducción del nervio motor, latencia motora distal prolongada, aumento de la latencia de la onda F, bloqueos de la conducción y dispersión temporal) Neuropatía axonal motora aguda: sin características de desmielinización (se pueden encontrar características desmielinizantes en un nervio si la amplitud distal de CMAP es inferior al 10% del LIN; amplitud distal de CMAP inferior al 80% del LIN en al menos dos nervios). Puede estar presente un bloqueo de conducción del nervio motor transitorio

*La clasificación del síndrome de Guillain-Barré como polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o neuropatía axonal motora aguda no es necesaria para el diagnóstico del síndrome de Guillain-Barré. Se desconoce si la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y la neuropatía axonal motora aguda requieren diferentes tratamientos. La cantidad de desaceleración de la conducción requerida para definir la desmielinización difiere entre los sistemas de clasificación.

CMAP, potencial de acción muscular compuesto; LCR, líquido cefalorraquídeo; LIN, límite inferior de la normalidad.

De Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA: Guillain-Barré syndrome, *Lancet* 388:717-727, 2016, Panel 1.

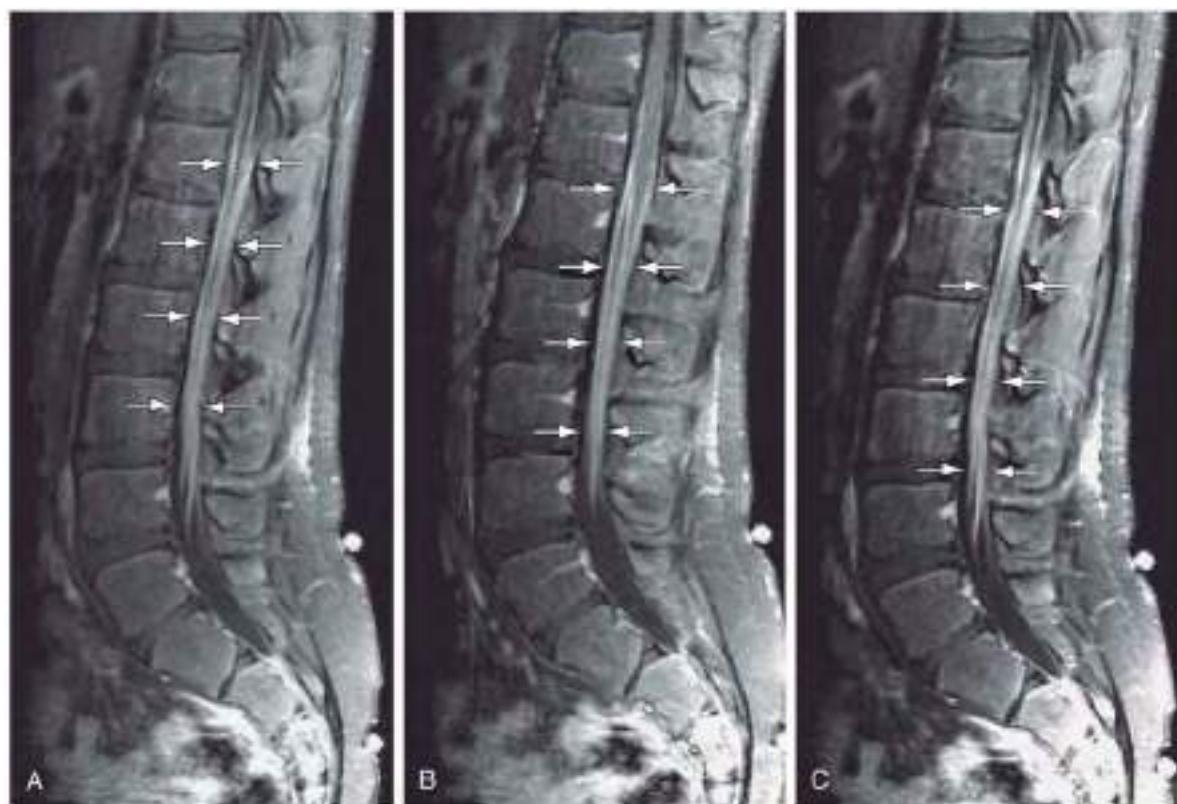


Fig. 634.3 Polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante (PCID) en un niño de 13 años con neuropatía periférica y alteración de la marcha. RM sagital de columna lumbar potenciada en T1 con saturación grasa a la derecha de la línea media (A), en la línea media (B) y a la izquierda de la línea media (C). (De Slovis TL, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby, Fig. 65-7.)

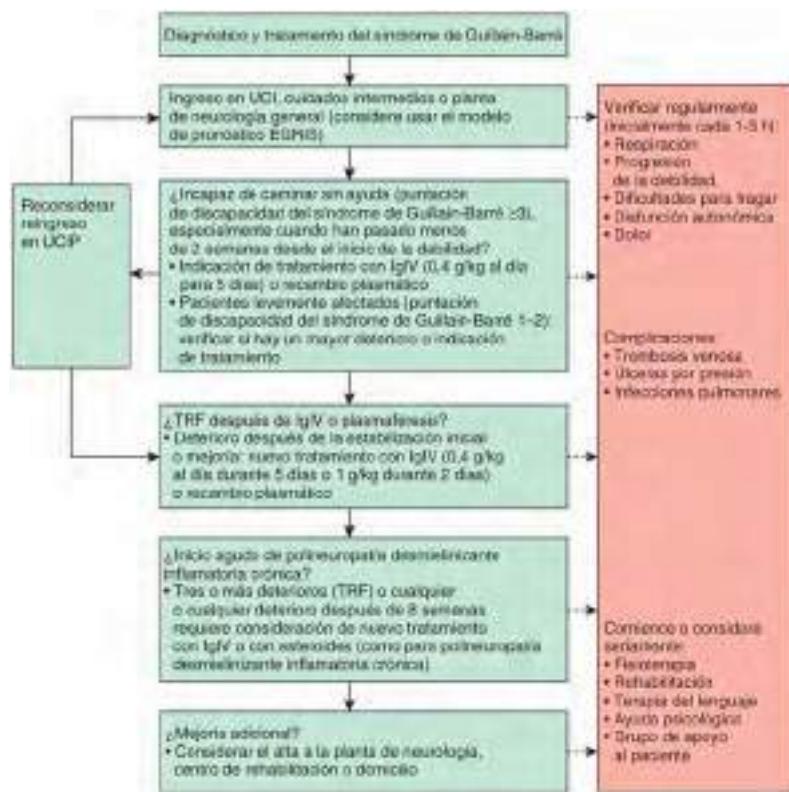


Fig. 634.4 Algoritmo de tratamiento para el síndrome de Guillain-Barré. Las líneas continuas son el flujo de tratamiento; las líneas discontinuas son cuestiones que deben considerarse. UCI, unidad de cuidados intensivos; EGRIS, puntuación de insuficiencia respiratoria Erasmus para SGB; IgIV, inmunoglobulina intravenosa; TRF, fluctuación relacionada con el tratamiento. (De Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA: Guillain-Barré syndrome, Lancet 388:717-727, 2016, Fig. 3.)

rápidamente progresiva se trata con inmunoglobulina intravenosa (IGIV); los protocolos más comunes incluyen IVIG 0,4 g/kg/día durante 5 días consecutivos o 1 g/kg/día durante 2 días. La plasmaférésis y/o los fármacos inmuno-supresores constituyen una alternativa cuando la IGIV es ineficaz. Los esteroides no son eficaces para la debilidad, pero pueden ayudar en el tratamiento del dolor. Es importante el tratamiento de soporte, la ventilación asistida, la prevención de las úlceras por presión, el soporte nutricional, la prevención de trombosis venosa profunda y el tratamiento de las infecciones bacterianas secundarias.

El dolor neuropático en el SGB debe tratarse de forma agresiva, con analgésicos narcóticos cuando sea necesario y con medicamentos como la gabapentina.

La PDIC puede tratarse con esteroides orales o en pulsos o IGIV, y los casos refractarios a menudo requieren el uso de otros medicamentos inmuno-supresores. Los niños con debilidad recidivante o de progresión lenta a menudo necesitan meses o años de terapia, pero la mayoría eventualmente logran una remisión mantenida. El resultado generalmente es bueno, pero algunos niños tienen déficits permanentes.

PRONÓSTICO

El SGB suele ser una enfermedad monofásica; la recuperación espontánea comienza a las 2-3 semanas pero puede tardar meses. La terapia con IGIV acelera la recuperación, pero no cambia el resultado a largo plazo. Hasta un 60% pierde la deambulación durante su enfermedad, pero la mayoría finalmente recupera su fuerza de forma completa. Una minoría mantiene cierta debilidad residual, con mayor frecuencia de los dorsíflexores del tobillo. Las características clínicas que predicen un curso grave y una recuperación lenta (posiblemente incompleta) incluyen la afectación de nervios craneales, la necesidad de soporte ventilatorio y la discapacidad máxima en el momento de la presentación. Los estudios neurofisiológicos no necesariamente predicen el resultado a largo plazo, pero los niños con formas desmielinizantes de SGB generalmente se recuperan más rápidamente que aquellos con formas axonales. Los reflejos miotáticos generalmente son la última función que se recupera. La mejoría clínica habitualmente sigue un gradiente contrario al de la afectación, de modo que se resuelve antes la debilidad de los músculos bulbares que la de los músculos de las extremidades. La afectación de la musculatura bulbar y respiratoria puede provocar la muerte si el síndrome no es

diagnosticado y tratado. La fatiga es el residuo a largo plazo más común de SGB. Las recaídas ocurren en aproximadamente el 4% de los niños con SGB y generalmente responden al tratamiento inmunomodulador.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 635 Parálisis de Bell

Monique M. Ryan

La parálisis de Bell es una parálisis unilateral de *inicio agudo* del nervio facial que no se acompaña de ninguna otra neuropatía de nervios craneales ni de disfunción del tronco del encéfalo. Es un trastorno frecuente a cualquier edad, desde la infancia hasta la adolescencia, generalmente se desarrolla de forma brusca unas 2 semanas después de una infección vírica. Numerosos virus se han relacionado con la parálisis de Bell (**tabla 635.1**). La activación o reactivación del virus del herpes simple o varicela-zóster es probablemente la causa más común de parálisis de Bell (**fig. 635.1**). El **síndrome de Ramsay-Hunt** (herpes zóster ótico) es una parálisis aguda del nervio facial que se asocia con vesículas dolorosas en el conducto auditivo externo. Las formas hereditarias de parálisis de Bell son raras. En pocas ocasiones, la parálisis de Bell ocurre en el contexto de hipertensión sistémica o diabetes mellitus tipo 1. *La parálisis unilateral o bilateral del nervio facial a menudo es un signo de enfermedad de Lyme.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor detrás del oído puede preceder a la debilidad, que se desarrolla de manera aguda. Tanto las porciones superior como inferior de la cara están

Tabla 635.1 Etiología de la parálisis facial periférica aguda

CAUSAS FRECUENTES

Idiopática
Virus del herpes simple tipo 1*
Virus de la varicela-zóster*
Enfermedad de Lyme

CAUSAS INFECCIOSAS MENOS FRECUENTES

Otitis media ± colesteatoma
Virus de Epstein-Barr
Citomegalovirus
Parotiditis
Virus herpes humano 6
Vacuna de la gripe intranasal
Mycoplasma
Toxocara
Rickettsia
Sida/VIH

OTRAS ASOCIACIONES MENOS FRECUENTES

Traumatismos
Schwannoma del nervio facial
Tumor infiltrante
Aneurisma o malformación vascular
Estenosis anómala de conducto del nervio facial
Hipertensión
Síndrome de Sjögren
Diabetes mellitus, tipo 1
Síndrome de Guillain-Barré
Sarcoidosis
Síndrome de Kawasaki
Síndrome de Melkersson-Rosenthal†
Tratamiento con ribavirina o interferón

*Implicado en la parálisis de Bell idiopática.

†Granulomas no caseificantes con edema facial (labios, párpados), parálisis facial alterna recurrente, antecedentes familiares, migrañas o cefaleas.

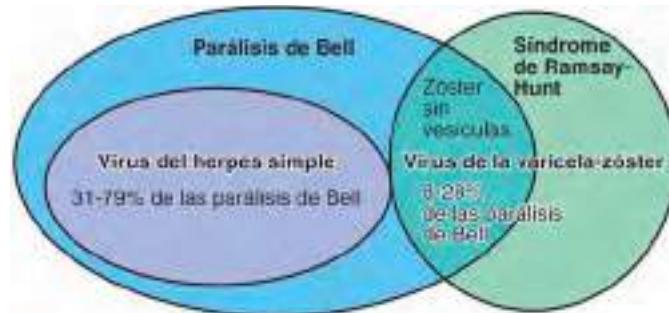


Fig. 635.1 Implicación de los virus del herpes simple y de la varicela-zóster en la parálisis facial aguda. (Modificada De Hato N, Murakami S, Gyo K: Steroid and antiviral treatment for Bell's palsy, Lancet 371:1818-1820, 2008.)

paréticas y el ángulo de la boca aparece caído. Los pacientes son incapaces de cerrar el ojo del lado afectado y tienen un riesgo aumentado de desarrollar queratitis por exposición. Se pierde la sensibilidad gustativa de los dos tercios anteriores de la lengua en el lado afectado en cerca de la mitad de los casos; este hallazgo ayuda a establecer los límites anatómicos de la lesión como

proximales o distales a la rama de la cuerda del timpano del nervio facial. El lagrimeo está conservado. El entumecimiento facial y las parestesias son raros, pero cuando están presentes sugieren una participación concomitante del nervio trigémino.

Las pruebas de imagen no son necesarias para los casos de parálisis típica de Bell. En niños menores de 2 años o en aquellos en quienes existe sospecha de otras patologías debido a hallazgos atípicos o debilidad crónica o recurrente, la resonancia magnética (RM) del nervio facial excluye lesiones estructurales que puedan causar la disfunción del nervio facial. Las serologías y otros estudios virales no son generalmente de ayuda. Se debe considerar un hemograma sanguíneo completo para excluir la leucemia en los pacientes más jóvenes o aquellos con hallazgos atípicos. La prueba de detección de anticuerpos de Lyme está indicada en niños de áreas endémicas.

En pacientes que no se recuperan en unas pocas semanas, el examen neurofisiológico del nervio facial ayuda a determinar la gravedad de la neuropatía facial y la probable velocidad de recuperación. En las formas crónicas deben considerarse otras causas de neuropatía facial, incluyendo hipertensión, diabetes, tumores del nervio facial, como schwannomas y neurofibromas, infiltración del nervio facial por células leucémicas o por un rabdomiosarcoma del oído medio, infartos o tumores del tronco del encéfalo y lesiones traumáticas del nervio facial.

TRATAMIENTO

A diferencia de en los adultos, el pronóstico de la parálisis pediátrica de Bell es tan bueno que no se ha establecido un beneficio del tratamiento con corticoesteroides, con o sin aciclovir, aunque muchos centros recomiendan prednisona oral (1 mg/kg/día durante 5-7 días, seguido de una pauta descendente durante 1 semana) dentro de los primeros 3 días desde el inicio del cuadro. En adultos, el tratamiento a menudo incluye esteroides más un agente antiviral (valaciclovir, famaciclovir). La protección de la córnea con gotas oculares de metilcelulosa o un lubricante ocular es especialmente importante por la noche.

PRONÓSTICO

La mayoría de los niños experimentan una recuperación espontánea completa de la parálisis de Bell en unas pocas semanas desde el inicio. Una pequeña proporción (<10%) tiene debilidad facial residual. La parálisis bilateral de Bell es rara, pero hasta el 15% de los niños experimentan episodios recurrentes de debilidad facial.

El crecimiento nuevo del nervio puede estar ocasionalmente mal dirigido y derivar en **sincinesias**, en las cuales la activación de un grupo muscular puede producir la activación de otro grupo muscular inapropiado; el parpadeo puede derivar en sacudidas de la boca; sonreír puede producir un parpadeo, y puede producirse lagrimeo (lágrimas de cocodrilo) al comer. Esta complicación es mucho menos común en niños que en adultos.

PARÁLISIS FACIAL AL NACIMIENTO

La parálisis facial al nacimiento es generalmente una neuropatía compresiva por la aplicación de fórceps durante el parto y se recupera espontáneamente en unos días o semanas en la mayor parte de los casos. La **ausencia congénita del músculo depresor angular de la comisura bucal** causa una asimetría facial, especialmente cuando el niño llora, y con frecuencia se asocia a otras anomalías congénitas, sobre todo del corazón. No es una lesión del nervio facial; solo produce un defecto estético que no interfiere en la alimentación. Los lactantes con **síndrome de Möbius** pueden tener una parálisis facial bilateral, a menudo con parálisis del hipogloso y otros déficits neurológicos; este síndrome puede ser genético o puede reflejar una anomalía del desarrollo del tronco encefálico.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 636

Crecimiento y desarrollo ocular

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

El ojo del recién nacido normal a término representa aproximadamente el 65% del tamaño adulto. El crecimiento posnatal es máximo durante el primer año, se mantiene a un ritmo rápido pero decreciente hasta los 3 años y continúa a velocidad menor hasta la pubertad; a partir de entonces se producen pocos cambios. En general, las estructuras anteriores del ojo son relativamente más grandes al nacer y luego crecen de forma proporcional menos que las estructuras posteriores. Esto origina un cambio progresivo en la forma del globo, de manera que se hace más esférico.

En un recién nacido la esclerótica es fina y translúcida y tiene una coloración azulada. La córnea es bastante grande en el neonato (mide 10 mm de promedio) y alcanza el tamaño adulto (casi 12 mm) hacia los 2 años de edad o antes. Su curvatura tiende a aplanarse con la edad, dando lugar a un cambio progresivo en las propiedades refractivas del ojo. La córnea normal es perfectamente transparente, aunque en los prematuros puede presentar una turbidez opalescente transitoria. La cámara anterior del recién nacido es poco profunda y las estructuras angulares, importantes para mantener una presión intraocular normal, aún deben diferenciarse más después del nacimiento. El iris, típicamente de color azul o gris claro en los recién nacidos de raza blanca, experimenta un cambio progresivo de coloración al aumentar la pigmentación del estroma en los primeros 6 meses de vida. Las pupilas del neonato tienden a ser pequeñas y a menudo difíciles de dilatar, a consecuencia de la inmadurez del músculo dilatador de la pupila. Con frecuencia se observan vestigios de la **membrana pupilar** (cápsula vascular anterior) en la exploración oftalmoscópica, que forman líneas semejantes a telarañas en la abertura pupilar, sobre todo en neonatos pretérmino.

El cristalino del neonato es más esférico que el del adulto; su mayor potencia refractiva sirve para compensar la longitud relativamente corta del ojo infantil. El cristalino continúa creciendo a lo largo de la vida, a medida que nuevas fibras periféricas empujan de modo continuo a las antiguas hacia el centro del cristalino. Con la edad, el cristalino se va haciendo cada vez más denso y resistente a los cambios de forma que tienen lugar durante la acomodación.

El fondo de ojo del neonato está menos pigmentado que el del adulto; el patrón vascular coroideo es muy visible y el pigmento de la retina a menudo presenta un patrón de punteado fino. En algunos recién nacidos muy pigmentados el fondo de ojo muestra un lustre gris u opalescente. En el neonato las marcas maculares, sobre todo el reflejo luminoso foveal, están peor definidas debido a la maduración incompleta de las capas retinianas. La retina periférica se ve pálida o grisácea y sus vasos son inmaduros, sobre todo en prematuros. El color de la papila óptica varía entre rosa y ligeramente pálido, y en ocasiones grisáceo. Hacia los 4-6 meses el aspecto del fondo de ojo se asemeja al del ojo maduro.

En muchos recién nacidos se observan hemorragias retinianas superficiales. Suelen absorberse de forma rápida y rara vez dejan secuelas. La mayoría de las hemorragias retinianas de origen obstétrico desaparecen en el plazo de 2 semanas, la resolución completa se produce hacia las 4-6 semanas de vida. También puede haber hemorragias conjuntivales, que se reabsorben espontáneamente sin consecuencias.

En ocasiones se observan vestigios del sistema **vascular hialoideo primitivo**, como pequeños penachos o estructuras filiformes que se proyectan desde la papila (papila de Bergmeister) o como una fina banda que atraviesa el vitreo; a veces, solo permanece un pequeño punto (punto de Mittendorf) en la superficie de la cápsula posterior del cristalino.

El ojo del recién nacido es algo **hipermétrópe**. La tendencia general es que la hipermetropía aumente desde el nacimiento hasta los 7 años. Posteriormente

el grado de hipermetropía tiende a disminuir con rapidez hasta los 14 años, por lo que puede llegar a desaparecer. Si el proceso continúa, el niño puede volverse **miópe**. La hipermetropía sigue decreciendo, o la miopía aumenta, de forma más lenta hasta la tercera década de la vida. El estado refractivo en un momento dado depende del efecto de muchos factores: el tamaño del ojo, el estado del cristalino y la curvatura corneal.

Los neonatos suelen tener los ojos cerrados la mayor parte del tiempo, aunque pueden ver, reaccionar a los cambios de iluminación y fijar puntos contrastados. Se calcula que la agudeza visual del recién nacido se sitúa en torno a 20/400. Esta escasa visión se debe a la inmadurez de las múltiples capas de la fóvea. La retina se sigue desarrollando después del nacimiento y alcanza la madurez durante los primeros años de vida. Una de las respuestas más tempranas frente a estímulos visuales definidos es el interés del bebé por la cara de su madre, sobre todo cuando come. Hacia las 2 semanas de edad el neonato muestra un interés más mantenido por los objetos grandes y hacia las 8-10 semanas puede seguir un objeto a lo largo de un arco de 180 grados. La agudeza mejora con rapidez y puede alcanzar valores de 20/30-20/20 hacia los 2-3 años de edad.

Muchos neonatos normales pueden tener una coordinación imperfecta de los movimientos y el alineamiento ocular durante las primeras semanas, aunque debe alcanzarse una coordinación adecuada hacia los 3-6 meses, y generalmente antes. La desviación persistente del ojo a los 6 meses de edad debe ser estudiada.

El llanto no suele acompañarse de lágrimas hasta después de 1-3 meses. Los bebés prematuros tienen menor secreción lagrimal refleja y basal, por lo que las medicaciones tópicas pueden concentrarse más y producir desecación rápida de la córnea.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 637

Exploración del ojo

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

La exploración de los ojos es una parte rutinaria de las revisiones pediátricas del niño sano para valorar el estado de salud, que comienzan en el periodo neonatal. Es fundamental el papel del médico de atención primaria en la detección de enfermedades oculares, ya sean evidentes o más insidiosas y asintomáticas. También pueden ser útiles los programas de cribado escolares o comunitarios para detectar estos problemas a una edad temprana. La Academia Americana de Oftalmología recomienda la revisión visual preescolar durante las revisiones del niño sano para reducir la incidencia de pérdida de visión preventible ([tabla 637.1](#)). Cuando se sospeche una alteración ocular o un defecto de visión significativos el niño debe ser remitido al oftalmólogo. También deben ser valorados por el oftalmólogo los niños con alto riesgo, como aquellos con antecedentes familiares de trastornos oftalmológicos o con ciertas enfermedades sistémicas o genéticas, como el síndrome de Down o la artritis idiopática juvenil.

La exploración ocular básica, tanto si la realiza un pediatra como un oftalmólogo, debe incluir la determinación de la agudeza y del campo visual, el estudio de las pupilas, la motilidad y el alineamiento ocular, un examen externo/facial general y, por último, la visualización de los medios transparentes y el fondo de ojo mediante oftalmoscopia.

La primera evaluación visual debe tener lugar entre el nacimiento y los 6 meses de edad y continuar periódicamente a las edades de 6 a 12 meses, de 1 a 3 años, de 4 a 5 años y de 6 años en adelante. Las evaluaciones incluyen el historial ocular, la inspección de los párpados y los ojos, la exploración del reflejo rojo, el examen de las pupilas, pruebas de motilidad ocular y la evaluación de la agudeza visual.

Tabla 637.1 Recomendaciones para las pruebas de cribado visuales

FUNCIÓN	PRUEBAS RECOMENDADAS	CRITERIOS DE DERIVACIÓN	COMENTARIOS
EDAD 3-5 AÑOS			
Agudeza visual lejana	Letras de Snellen Números de Snellen Prueba de la E iletrada Prueba HOTV (contiene solo estas 4 letras)	<4 de 6 correctos en la línea de 6 m con cualquier ojo a una distancia de 3 m monocularmente (es decir, <10/20 o 20/40), o Diferencia de dos líneas entre ambos ojos, incluso aunque superen el nivel requerido (es decir, 10/12,5 y 10/20 o 20/25 y 20/40)	Las pruebas se enumeran en orden decreciente de dificultad cognitiva; debe emplearse la primera prueba de la lista que el niño sea capaz de realizar; en general, debe usarse la prueba de la E iletrada o la HOTV entre los 3 y 5 años, y las letras o números de Snellen para 6 años o más
	Pruebas con dibujos -Optotipos de Allen -Símbolos de Lea		Se recomienda una distancia de examen de 3 m para todas las pruebas de agudeza visual Se prefiere una línea de símbolos a símbolos aislados El ojo no explorado debe taparse con un oclusor sostenido por el examinador o con un parche adhesivo sobre el ojo; el examinador debe asegurarse de que no se puede mirar con el ojo no explorado
Alineamiento ocular	Prueba de oclusión alternante a 3 m o Prueba estéreo de E de puntos aleatorios a 40 cm (630 s de arco) Prueba del reflejo rojo simultáneo (prueba de Brückner)	Cualquier movimiento ocular <4 de 6 correctas Cualquier asimetría del color, el tamaño o el brillo de la pupila	
Transparencia de medios oculares (cataratas, tumores, etc.)	Reflejo rojo	Pupila blanca, manchas oscuras, reflejo ausente	Se utiliza el oftalmoscopio directo para observar ambos reflejos rojos simultáneamente en una habitación oscura desde una distancia de 60-90 cm; también detecta defectos refractivos asimétricos
EDAD 6 AÑOS O MÁS			
Agudeza visual lejana	Letras de Snellen Números de Snellen Prueba de la E iletrada Prueba HOTV	<4 de 6 correctos en la línea de 4,5 m con cualquier ojo a una distancia de 3 m monocularmente (es decir, <10/15 o 20/30)	Las pruebas se enumeran en orden decreciente de dificultad cognitiva; debe emplearse la primera prueba de la lista que el niño sea capaz de realizar; en general, debe usarse la prueba de la E iletrada o la HOTV entre los 3 y 5 años y las letras o números de Snellen para 6 años o más
	Pruebas con dibujos -Optotipos de Allen -Símbolos de Lea	Diferencia de dos líneas entre ambos ojos, incluso aunque superen el nivel requerido (es decir, 10/10 y 10/15 o 20/20 y 20/30)	Se recomienda una distancia de examen de 3 m para todas las pruebas de agudeza visual Se prefiere una línea de símbolos a símbolos aislados El ojo no explorado debe taparse con un oclusor sostenido por el examinador o con un parche adhesivo sobre el ojo; el examinador debe asegurarse de que no se puede mirar con el ojo no explorado
Alineamiento ocular	Prueba de oclusión alternante a 3 m o Prueba estéreo de E de puntos aleatorios a 40 cm (630 s de arco)	Cualquier movimiento ocular <4 de 6 correctas	

Si está indicado, el oftalmólogo llevará a cabo una biomicroscopia (examen con lámpara de hendidura), una refracción ciclopéjica y una tonometría. En ciertas enfermedades puede ser necesario recurrir a procedimientos diagnósticos especiales, como la ecografía, la angiografía fluoresceínica, la electrorretinografía o los potenciales evocados visuales.

AGUDEZA VISUAL

Existen distintas formas de medir la agudeza visual en los niños. A la hora de elegir una se tendrá en cuenta la edad del niño y su grado de cooperación, así como las preferencias del examinador. La prueba de agudeza visual más habitual en lactantes es la valoración de su capacidad para fijar y seguir un

objeto. Si se emplean objetos adecuados esta respuesta puede observarse hacia las 6 semanas de edad.

La prueba comienza sentando al niño en el regazo de su cuidador y moviendo lentamente hacia la derecha y la izquierda un objeto que despierte su interés visual, por lo general un juguete de colores vivos o una fuente de luz. El examinador debe observar si los ojos del bebé giran hacia el objeto y siguen su movimiento. Además puede ocluir un ojo del bebé con su dedo pulgar o con la palma de la mano para explorar cada ojo por separado. Aunque los objetos que emiten sonidos no representan estímulos puramente visuales, en la práctica los niños muestran más atención con juguetes que hacen ruido.

La cara humana es un mejor objeto de prueba que otro tipo de objetos. Esto puede ser aprovechado por el examinador moviendo su cara lentamente delante del bebé. Si no se consiguen movimientos de seguimiento adecuados debe repetirse la prueba empleando la cara del cuidador como estímulo. Debe recordarse que incluso los niños con mala visión son capaces de seguir un objeto grande sin dificultad aparente, sobre todo si solo está afectado un ojo.

Suele ser posible determinar de forma más precisa la agudeza visual cuando el niño alcanza los 2,5-3 años. Los niños de esta edad se exploran mediante escalas de dibujos esquemáticos u otra prueba iletrada, como los símbolos de Allen o de Lea y la E iletrada. Debe estudiarse cada ojo por separado, procurando que el paciente no mire de reojo con el ojo tapado. Mientras pregunta el examinador debe sujetar el oclusor y observar al niño, animarle y darle confianza, ya que la prueba puede intimidar a algunos niños que temen una «mala nota» o un castigo en caso de equivocarse. Además, muchos niños pueden ser demasiado tímidos para identificar verbalmente las figuras que se les pregunta, y pueden estar más dispuestos a participar si se les da la oportunidad de hacer coincidir los símbolos presentados con símbolos idénticos proporcionados en cartulinas durante el examen.

La prueba de la E iletrada, en la que el niño indica cómo está orientada esta letra, es la más empleada para determinar la agudeza visual en la edad preescolar. Las orientaciones a derecha o izquierda causan más confusión que las dirigidas arriba o abajo. Si se practica previamente esta prueba puede ser realizada por la mayoría de los niños de 3-4 años.

Hacia los 5-6 años pueden usarse los **optotipos de Snellen** para adultos, si el niño conoce las letras. Se suele aceptar como normal una agudeza de 20/40 en los niños de 3 años; a los 4 años es aceptable una visión de 20/30. Hacia los 5-6 años la mayoría de los niños alcanza una visión de 20/20.

El **nistagmo optocinético** (respuesta a una secuencia de objetos móviles, nistagmo de «la vía del tren») también puede usarse para valorar la visión, empleando objetivos de tamaño variado (bandas o puntos) o rotando un tambor (conocido como tambor optocinético) a distancias determinadas.

Los potenciales evocados visuales representan un método electrofisiológico para estudiar la respuesta a la luz y a estímulos visuales especiales, como rejillas calibradas o patrones en damero, que también puede usarse para valorar la función visual en casos seleccionados.

Las pruebas de mirada preferencial también se utilizan para determinar la visión en lactantes y niños que no pueden responder de forma verbal a las pruebas de agudeza estándar; se basan en observar si el bebé prefiere mirar un estímulo con patrón o sin él. Como requieren la presencia de un observador experimentado, su uso suele limitarse a protocolos de investigación con niños que aún no hablan.

VALORACIÓN DEL CAMPO VISUAL

Al igual que ocurre con la agudeza visual, la valoración de los campos visuales debe adaptarse a la edad y la capacidad del niño. El examen formal del campo (perimetría y escotometría) a menudo puede realizarse en niños en edad escolar. En los niños más pequeños y en la consulta del pediatra, a menudo el examinador debe limitarse a las técnicas de confrontación y de contar dedos en cada cuadrante del campo visual. En muchos de estos casos solo puede valorarse el campo visual observando la reacción del niño frente a objetos familiares que se presentan en cada cuadrante del campo para cada ojo; resultan especialmente útiles objetos como el biberón del niño, su juguete favorito o una piruleta. En ocasiones estos métodos rudimentarios permiten detectar defectos campimétricos importantes, como la hemianopsia bitemporal por una lesión quiasmática o la hemianopsia homónima de una lesión cerebral.

ESTUDIO DE LA VISIÓN CROMÁTICA

El estudio de la visión cromática puede realizarse desde el momento en que el niño sea capaz de nombrar o trazar con el dedo las figuras de la prueba, como números, formas u otros. Las herramientas más habituales son las láminas en color de Ishihara y las de Hardy Rand Rittler. Las pruebas de visión cromática no suelen ser necesarias en los niños pequeños, aunque a veces los piden los padres, sobre todo si al niño le cuesta aprender los colores o si existen antecedentes de discromatopsias en la familia. Es importante tener en cuenta que los niños con «visión cromática deficiente» no confunden los nombres de los colores y que la «ceguera para el color» es muy rara e incompatible con una visión normal; esta aclaración normalmente tranquiliza a los padres. Las **discromatopsias** son frecuentes en varones y raras en mujeres, ya que el gen implicado se transmite ligado al cromosoma X. La **acromatopsia**, que se observa muy esporádicamente, consiste en

la ausencia completa de visión cromática asociada con agudeza visual reducida, nistagmo y fotofobia.

La discriminación cromática es una forma de valorar la intensidad de un tono, normalmente de rojo. Los pacientes describen la intensidad de rojo que observan en el objeto de prueba. La presencia de un cambio en la discriminación cromática (normalmente llamado «desaturación» cromática) puede indicar un trastorno del nervio óptico o de la retina.

EXAMEN DE LAS PUPILAS

La exploración pupilar incluye el estudio de la respuesta directa y consensual a la luz, a la acomodación (al enfocar un objeto cercano) y a la iluminación tenue, así como la comprobación del tamaño y la simetría de las pupilas en todas estas condiciones. Hay que procurar no confundir el reflejo fotomotor con la reacción de proximidad. El niño tiende de forma natural a mirar a la luz que se le acerca de manera directa, lo que induce un reflejo de proximidad, por lo que hay que intentar mantener la fijación en un objeto lejano. La prueba de la luz alternante es especialmente útil para detectar defectos aferentes prequiasmáticos unilaterales o asimétricos en niños (v. «Pupila de Marcus Gunn», cap. 640).

MOTILIDAD OCULAR

El estudio de la motilidad ocular comprueba el alineamiento y la función de los músculos extraoculares; para ello se hace que el niño siga con la vista un objeto en distintas direcciones de la mirada, llamadas posiciones cardinales. Las posiciones cardinales son aquellas en las que actúa predominantemente un músculo extraocular, por lo que permiten identificar las posibles alteraciones en su función. Se comprobarán los movimientos de cada ojo de forma individual (**ducciones**) y de los dos ojos a la vez (**versiones** o movimientos conjugados y convergencia).

El alineamiento se puede valorar de dos formas distintas: la primera consiste en observar la simetría de los reflejos luminosos corneales y la segunda en ocluir cada ojo de forma alternante y observar si se producen cambios en la fijación del ojo no ocluido (v. el comentario sobre las pruebas de oclusión para el estrabismo en el cap. 641).

VISIÓN BINOCULAR

Uno de los principales objetivos del tratamiento de la ambliopía y de la cirugía del estrabismo es lograr una visión binocular. Del mismo modo que existen numerosos métodos para valorar la agudeza visual, también existen muchas formas de comprobar el grado de visión binocular. Quizá la prueba más empleada sea la de Titmus, en la que se le presentan varias imágenes tridimensionales al niño mientras lleva unas gafas polarizadas. El nivel de dificultad con que se distinguen estas imágenes se correlaciona con el grado de visión binocular.

EXAMEN EXTERNO

El examen externo empieza con una inspección general, prestando atención al tamaño, la forma y la simetría de las órbitas; además de la posición y el movimiento de los párpados, y la posición y simetría de los globos oculares. Si se usa este método para mirar los ojos y los párpados pueden detectarse asimetrías orbitarias, masas palpebrales, proptosis (exoftalmos) y pulsaciones anómalas. La palpación también resulta útil para detectar masas orbitarias o palpebrales. Con frecuencia se pueden detectar los dermoides orbitarios y los hemangiomas capilares mediante un examen externo.

Se estudiará el aparato lagrimal, observando si hay signos de deficiencia o rebosamiento de lágrimas (epífora), así como eritema y tumefacción en la zona del saco o la glándula lagrimal. La glándula lagrimal se localiza en la órbita superotemporal, por debajo de la ceja. El sistema de drenaje lagrimal, que comprende el saco lagrimal, se encuentra en la pared medial de la órbita, en el punto en que los párpados se continúan con el puente nasal. Cuando se sospeche una obstrucción se apretará sobre el saco para comprobar si existe reflujo. También se estudiará la presencia y posición de los puntos lagrimales.

Los párpados y la conjuntiva se inspeccionarán para detectar lesiones focales, cuerpos extraños o signos inflamatorios, así como posible pérdida o desviación de pestañas. Si es preciso pueden evertirse los párpados de esta forma: 1) se pide al paciente que mire hacia abajo; 2) se sujetan las pestañas del párpado superior con los dedos índice y pulgar; 3) se coloca una sonda, un bastoncillo de algodón o el pulgar de la otra mano sobre el borde superior del tarso, y 4) se tira del párpado hacia abajo y afuera, doblándolo sobre el instrumento que se utiliza como palanca. Es frecuente que los cuerpos extraños se alojen en la concavidad que queda justo por encima del borde palpebral y que solo se vean si se evierte el párpado por completo.

Luego se valorará el segmento anterior del ojo con una iluminación focal oblicua, observando el brillo y la transparencia de la córnea, la profundidad y la transparencia de la cámara anterior y las características del iris. La transluminación del segmento anterior puede detectar opacidades y zonas de atrofia o hipopigmentación en el iris; esto último es importante si se sospecha albinismo ocular. Si es preciso puede usarse colorante de fluoresceína para diagnosticar abrasiones, ulceraciones y cuerpos extraños.

BIOMICROSCOPIA (EXPLORACIÓN CON LÁMPARA DE HENDIDURA)

La exploración con lámpara de hendidura permite examinar a gran aumento diversas estructuras oculares y proporciona un corte óptico a través de los medios transparentes del ojo: córnea, humor acuoso, cristalino y vítreo. Las lesiones pueden ser identificadas y localizadas según su profundidad en el ojo; la resolución es suficiente para detectar células inflamatorias individuales en el humor acuoso y en la parte anterior del vítreo. Con el uso de lentes y prismas especiales también pueden examinarse con la lámpara de hendidura el ángulo de la cámara anterior y los componentes del fondo de ojo. La biomicroscopia es fundamental en los traumatismos y en los casos en que se sospecha iritis. También contribuye al diagnóstico de muchas enfermedades metabólicas y genéticas infantiles.

EXPLORACIÓN DEL FONDO DE OJO (OFTALMOSCOPIA)

La forma ideal de practicar la oftalmoscopia es con la pupila bien dilatada, a menos que existan contraindicaciones neurológicas o de otro tipo. Se recomiendan midriáticos de acción corta, como la tropicamida al 0,5-1% y la fenilefrina al 2,5%. Ambas son seguras en la mayoría de los niños, aunque hay que ser consciente de la posibilidad de efectos adversos sistémicos. En bebés muy pequeños, sobre todo si son menores de 6 meses, puede ser recomendable emplear colirios más diluidos. Empezando con las estructuras más características del fondo de ojo, la papila y la mácula, se continúa examinando los cuatro cuadrantes en forma sistemática, siguiendo los grandes vasos hasta la periferia. En esta parte de la exploración se deben buscar hemorragias retinianas, alteraciones vasculares o signos de uveítis posterior. También hay que fijarse en el color, la excavación y el contorno del nervio óptico. En caso de hallar alteraciones se suelen solicitar estudios de imagen como una tomografía computarizada (TC) o una resonancia magnética (RM), o bien otras pruebas diagnósticas como la perimetría automatizada (v. «Valoración del campo visual» anteriormente). Puede verse la periferia media de la retina si se pide al niño que mire hacia arriba, abajo, derecha e izquierda, aunque siempre quedará parte sin explorar cuando se utiliza un oftalmoscopio directo o manual. Para examinar la periferia extrema debe usarse un oftalmoscopio indirecto y resulta imprescindible una dilatación pupilar completa.

REFRACCIÓN

La refracción sirve para determinar la capacidad de enfoque del ojo, es decir, el grado de hipermetropía, miopía o astigmatismo. La retinoscopia permite medir de manera objetiva la corrección necesaria y puede realizarse a cualquier edad, incluso en el neonato. En los niños pequeños es mejor llevarla a cabo bajo ciclopelaje, inducida con colirio de ciclopentolato al 1% en la consulta del oftalmólogo. Con muchos niños en edad escolar puede refinarse subjetivamente la refracción preguntando al paciente qué potencias y ejes de lentes correctoras prefiere. La refracción y la medición de la agudeza visual con las lentes correctoras adecuadas son esenciales para determinar si un paciente presenta defectos visuales o ambliopía. Las cámaras de fotorrefracción son empleadas por parte del personal auxiliar para pruebas de detección de defectos visuales en niños preverbales, aunque la precisión y la utilidad práctica de estos dispositivos siguen siendo investigadas.

TONOMETRÍA

Es el método usado para comprobar la presión intraocular y puede realizarse con un instrumento portátil o por el método de aplanamiento con la lámpara de hendidura. Otras alternativas son la tonometría de rebote, la neumotonometría y la tonometría electrónica. Cuando es necesario medir con precisión la presión intraocular en un niño que no colabora debe hacerse bajo sedación o anestesia general. La presión puede valorarse de forma aproximada palmando el globo ocular con los dedos índices juntos colocados sobre el párpado superior encima del tarso.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 638

Anomalías refractivas y de la acomodación

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

La **emetroplía** es el estado en que los rayos de luz paralelos se enfocan en la retina del ojo en reposo (sin acomodar). Esta situación óptica ideal es frecuente, pero también la opuesta o ametropía. Existen tres tipos principales de **ametropía: hipermetropía, miopía y astigmatismo** (fig. 638.1). La mayoría de los niños tiene una hipermetropía fisiológica al nacer, pero un número importante, sobre todo prematuros, son miopes, a menudo con cierto grado de astigmatismo. Con el crecimiento el estado refractivo tiende a cambiar y debe ser revisado con periodicidad.

La medición del estado refractivo del ojo (refracción) puede llevarse a cabo de forma objetiva o subjetiva. El método objetivo consiste en enfocar un rayo de luz de un retinoscopio sobre la retina del paciente. Utilizando lentes de distinta potencia que se colocan delante del ojo se intenta neutralizar el reflejo luminoso de la retina (observado a través de la pupila), con lo que se obtiene una refracción bastante precisa. La refracción objetiva puede realizarse a cualquier edad, ya que no es necesaria la colaboración del paciente. En los lactantes y niños es mejor hacerlo tras instilar gotas que produzcan **midriasis** (dilatación de la pupila) y **ciclopelaje** (relajación de la acomodación); los colirios más empleados son la tropicamida, el ciclopentolato y el sulfato de atropina. El método subjetivo consiste en colocar lentes delante del ojo y pedir al paciente que diga con cuáles ve más nítidas las letras del optotipo. Este método depende de la capacidad de discriminación y comunicación del paciente, aunque puede usarse en algunos niños para determinar la mejor corrección óptica.

HIPERMETROPIA

Si los rayos de luz paralelos se enfocan por detrás de la retina del ojo en estado de reposo (sin acomodación) se dice que hay hipermetropía. Esto puede deberse a que el diámetro anteroposterior del ojo es corto o a una baja potencia refractiva de la córnea o el cristalino.

En la hipermetropía, la potencia refractiva adicional necesaria para enfocar los objetos, tanto lejanos como cercanos, se obtiene mediante el mecanismo de la acomodación. Si el esfuerzo acomodativo necesario para el enfoque se encuentra dentro de la amplitud de acomodación del niño la visión será clara. Si existe un alto grado de hipermetropía que requiera un esfuerzo acomodativo mayor la visión puede ser borrosa y el niño sufrirá molestias oculares, cefalea o fatiga visual (astenopía). Con frecuencia el paciente guña o se frota los ojos o no manifiesta interés por la lectura. Si el malestar inducido es demasiado grande el niño no se esforzará en enfocar y puede sufrir una ambliopía bilateral (ambliopía ametrópica). También puede asociarse con endotropia (v. comentario sobre el estrabismo convergente y la endotropia acomodativa en el cap. 641). Si está indicado se prescribirán lentes convexas (gafas o lentes de contacto) con la potencia suficiente para proporcionar una visión clara y confortable. Incluso los niños muy hipermetrópitos pero con buena visión llevarán las gafas sin problemas porque estas eliminan la necesidad de acomodación excesiva para ver bien. También están indicadas las gafas en los niños preverbales con hipermetropía alta para prevenir la aparición de endotropia o ambliopía. Los niños con grados normales de hipermetropía no suelen necesitar corrección en la mayoría de los casos.

MIOPÍA

En la miopía los rayos paralelos de luz se enfocan por delante de la retina. Esto puede deberse a que el ojo tiene un diámetro anteroposterior largo o a una elevada potencia de refracción en la córnea o el cristalino. El síntoma principal es la visión borrosa de los objetos lejanos. El punto remoto de visión nítida varía de forma inversa al grado de miopía; cuando esta aumenta se acerca el punto remoto. Así, por ejemplo, con una dioptría de miopía el punto remoto se sitúa a 1 m del ojo, mientras que con tres dioptrías se encuentra a 33 cm. En consecuencia, los niños miopes tienden a acercarse los objetos y los libros, prefieren sentarse cerca de la pizarra y pueden mostrar falta de interés por las actividades

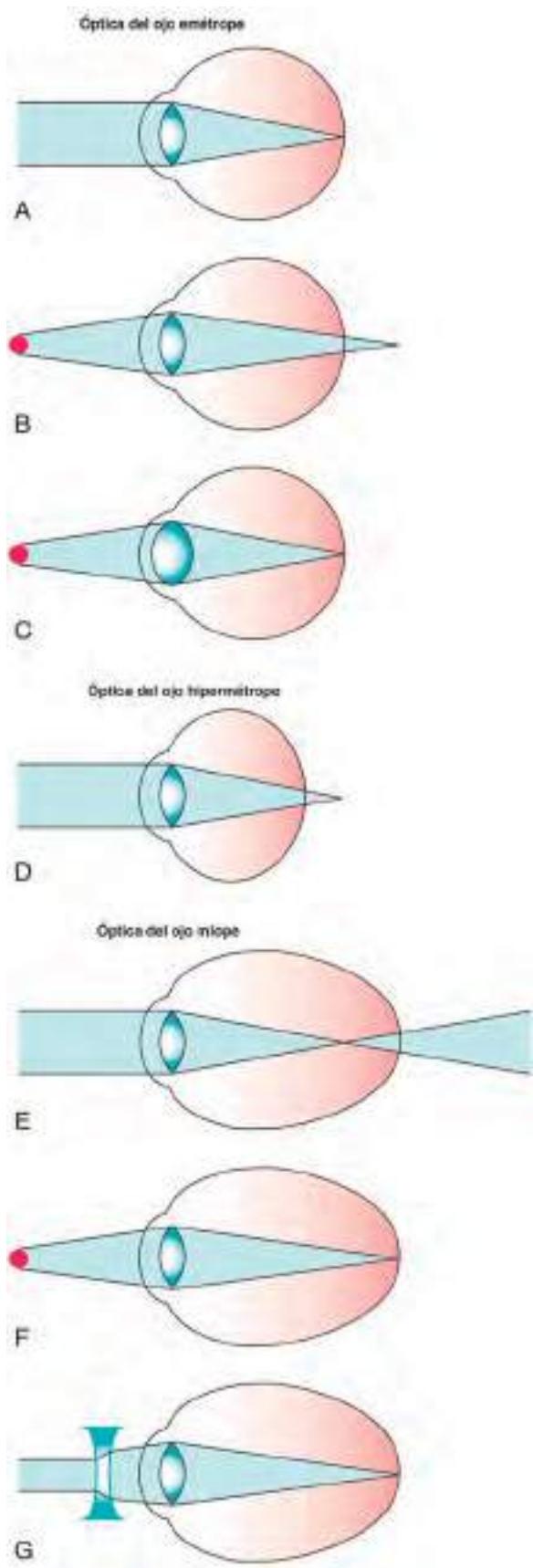


Fig. 638.1 Esquema de la óptica ocular. **A-C**, Ojos emétropes. **D**, Ojos hipermetrópес. **E-G**, Ojos miopes. **A**, En los ojos emétropes, los rayos paralelos procedentes de un objeto lejano se enfocan en los fotorreceptores. **B**, Al observar un objeto más cercano, la imagen se enfoca por detrás de los fotorreceptores. Se puede llevar la imagen hacia delante y enfocarla en los fotorreceptores mediante el proceso de acomodación, es decir, aumentar la potencia óptica del cristalino (**C**). En la hipermetropía (**D**), el ojo es demasiado corto, por lo que la imagen de un objeto lejano se sitúa por detrás de los fotorreceptores y puede enfocarse mediante la acomodación. Los ojos miopes son demasiado largos (**E**), por lo que la imagen de un objeto lejano se encuentra por delante de los fotorreceptores y no se puede enfocar mediante la acomodación. Al observar objetos más cercanos, la imagen se desplaza hacia atrás, acercándose a los fotorreceptores, de manera que a una distancia determinada (el punto lejano), que se relaciona de forma inversa con el grado de miopía, la imagen queda enfocada (**F**). Entonces se pueden enfocar los objetos cercanos mediante la acomodación. La corrección óptica de la miopía utiliza lentes cóncavas (o divergentes), que enfocan la imagen sobre los fotorreceptores (**G**). Las lentes de contacto funcionan de una forma parecida, mientras que la cirugía refractiva reduce la potencia corneal para enfocar la imagen de los objetos lejanos. Para una potencia corneal idéntica, los ojos miopes tienen una mayor longitud axial que los ojos emétropes, siendo sus cámaras anterior y vitrea más profundas. El cristalino de los miopes tiende a ser más delgado y de menor potencia que el de los emétropes. (De Morgan IG, Ohno-Matusi K, Saw SM: Myopia. Lancet 379:1739-1746, 2012, Fig. 1, p. 1740.)

al aire libre. Es frecuente que entrecierren los ojos, ya que la agudeza visual mejora al reducirse la abertura palpebral, lo que se conoce como efecto estenopeico.

La miopía es poco habitual en los lactantes y niños pequeños. Es más frecuente en bebés pretérmino o con antecedentes de **retinopatía del prematuro**. También existe cierta tendencia hereditaria a la miopía, por lo que se debe revisar a los hijos de padres miopes a edades tempranas. La miopía no sindrómica está asociada en algunas familias con variantes en el locus de miopía-1 de alto grado (*MYP1*), así como en los genes *SLTRK6* y *RASGRF1*. La incidencia de miopía aumenta durante los años escolares, sobre todo entre los 10 y 20 años. El grado de miopía también aumenta con la edad durante la etapa de crecimiento.

Se prescriben lentes cóncavas (gafas o lentes de contacto) de la potencia adecuada para proporcionar una visión nítida y confortable. Suele ser necesario cambiarlas periódicamente, desde cada pocos meses hasta cada 1-2 años. A nivel mundial, la prevalencia de la miopía parece estar aumentando, lo que ha llevado a un mayor interés en su tratamiento preventivo. Se están investigando numerosas terapias, que incluyen agentes ciclopélicos (sulfato de atropina tópica), lentes de contacto de desenfoque periférico y gafas con adición para la lectura (lentes bifocales) para intentar prevenir o retardar la progresión de la miopía.

Desde 1995 está aprobada la corrección de la miopía en adultos mediante **láser excímero**. El láser se aplica al estroma corneal para modificar la forma de la córnea y así variar su potencia refractiva. El LASIK (del inglés *laser-assisted in situ keratomileusis* [queratomileusis *in situ* con láser]) consiste en crear, mediante un microqueratómo o un láser de femtosegundo, un colgajo epitelial-estromal, por debajo del cual se practica la ablación del tejido corneal. Posteriormente se vuelve a colocar en su sitio el colgajo, que adopta la forma corneal modificada. En la queratectomía fotorrefractiva (PRK) se retira manualmente el epitelio corneal mediante alcohol para exponer la capa de Bowman y el estroma, tras lo cual se aplica el láser excímero. El defecto creado en el epitelio se regenera en 4-10 días. La mejoría visual suele ser notable y se mantiene estable con el tiempo. Los riesgos aumentan con grados altos de miopía (más de 10 dioptrías) y consisten en visión de luces estrelladas, halos y distorsión o multiplicación de la imagen (sobre todo por la noche). No está aprobado el uso de la cirugía refractiva en los pacientes pediátricos, pero se ha utilizado fuera de indicación para tratar algunas formas de amблиopía y en ciertos casos de miopía y astigmatismo, normalmente mediante PRK.

En la mayoría de los casos la miopía no se debe a alteraciones patológicas del ojo y se denomina miopía simple o fisiológica. Algunos niños pueden

sufrir **miopía patológica**, una enfermedad rara producida por una longitud axial anormal del globo ocular. Suele asociarse con adelgazamiento de la esclerótica, la coroides y la retina, y a menudo existe cierto déficit visual no corregible. En ocasiones se producen desgarros o roturas en la retina por su adelgazamiento progresivo, que desembocan a veces en la aparición de un desprendimiento de retina. La miopía también puede deberse a otras anomalías oculares, como el queratocono, la ectopia del cristalino, la ceguera nocturna estacionaria congénita o el glaucoma, y es un rasgo importante del síndrome de Stickler, un trastorno genético del tejido conjuntivo que afecta a la visión, la audición y al desarrollo facial y esquelético; también es común en el síndrome de Marfan, la homocistinuria y el síndrome de Marchesani.

ASTIGMATISMO

En el astigmatismo los distintos meridianos del ojo tienen una potencia refractiva diferente. La mayor parte de los casos se deben a irregularidades de la curvatura corneal, aunque otros se producen por alteraciones del cristalino. Los grados leves de astigmatismo son muy frecuentes y puede que no ocasionen síntomas. Cuando este trastorno es más acusado puede aparecer una distorsión de la visión. Para lograr una imagen nítida el paciente con astigmatismo acomoda o guña los ojos para conseguir un efecto estenopeico. Puede haber síntomas de malestar ocular, cefalea o fatiga. Si está indicado se prescribirán lentes correctoras cilíndricas o esféricocilíndricas. Las gafas pueden llevarse de forma constante o a ratos, según el grado de astigmatismo y la intensidad de los síntomas asociados. En algunos casos se emplean lentes de contacto.

Los bebés y los niños con irregularidades corneales por traumatismos, ptosis o hemangiomas periorbitarios o palpebrales tienen mayor riesgo de astigmatismo y ambliopía asociada.

ANISOMETROPIA

Este cuadro se produce cuando cada ojo tiene un estado refractivo diferente; si no se corrige puede que un ojo esté siempre desenfocado, lo cual ocasiona ambliopía. Es fundamental detectar y corregir de forma precoz la anisometropía para lograr un desarrollo visual normal en ambos ojos.

ACOMODACIÓN

Durante la acomodación el músculo ciliar se contrae, se relajan las fibras suspensorias del cristalino y este se hace más esférico, aumentando su potencia. La amplitud de acomodación es mayor durante la infancia y disminuye gradualmente con los años. La disminución fisiológica de la capacidad acomodativa debida a la edad se denomina **presbicia**.

Los trastornos de la acomodación son raros en la infancia. En ocasiones se encuentra presbicia prematura en niños pequeños. La causa más frecuente de parálisis de la acomodación en niños es el uso deliberado o inadvertido de sustancias ciclopléjicas tópicas o sistémicas, incluidos los fármacos o agentes tóxicos anticolinérgicos y las plantas o sus derivados con estos efectos. Entre las causas neurógenas de parálisis acomodativa se encuentran las lesiones que afectan al nervio motor ocular común (III par craneal) en cualquier parte de su recorrido. El diagnóstico diferencial incluye tumores, enfermedades degenerativas, lesiones vasculares, traumatismos y causas infecciosas. Los trastornos sistémicos que pueden provocar deterioro de la acomodación son el botulismo, la difteria, la enfermedad de Wilson, la diabetes mellitus y la sífilis. La pupila tónica de Adie también origina en ocasiones una deficiencia acomodativa después de algunas enfermedades víricas (v. cap. 640). Los defectos aparentes de la acomodación son a veces de origen psicólogo; es frecuente que un niño finja que no puede leer y se compruebe que tiene una agudeza visual y una capacidad para enfocar normales.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 639

Trastornos de la visión

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

El déficit visual grave (visión corregida inferior a **6/60**) y la ceguera infantiles pueden tener diversas etiologías y deberse a múltiples defectos de cualquier estructura o función a lo largo de las vías visuales (**tabla 639.1**). La incidencia global es de aproximadamente 2,5 casos cada 100.000 niños, siendo mayor en países en vías de desarrollo, recién nacidos de bajo peso y durante el primer año de vida. Las causas más comunes tienen lugar durante los períodos prenatal y perinatal, soliendo afectar a las vías visuales cerebrales, el nervio óptico y la retina. Entre las causas prenatales destacan las enfermedades genéticas autosómicas recessivas (las más frecuentes), autosómicas dominantes y ligadas al cromosoma X, así como la hipoxia y las cromosomopatías. Entre las causas perinatales/neonatales se incluyen trastornos como la retinopatía del prematuro, cuadros hipóxico-isquémicos e infecciones. El déficit visual grave de aparición en niños más mayores puede deberse a tumores del sistema nervioso central o la retina, infecciones, hipoxia-isquemia, traumatismos, enfermedades neurodegenerativas o artritis juvenil idiopática.

AMBLIOPÍA

Consiste en la disminución de agudeza visual unilateral o bilateral que se produce en niños visualmente inmaduros como resultado de la falta de una imagen nítida proyectada en la retina. La imagen retiniana borrosa puede ser secundaria a una desviación ocular (**ambliopía estrábica**), a un defecto refractivo diferente en ambos ojos (**ambliopía anisometrópica**), a un gran defecto de refracción bilateral (**ambliopía ametrópica**) o a una opacidad de los medios transparentes en el eje visual (**ambliopía por privación**).

En condiciones normales la agudeza visual progresa con rapidez en la primera infancia. Cualquier factor que dificulte la formación de una imagen retiniana nítida durante esta fase precoz del desarrollo puede producir ambliopía. Este trastorno solo se instaura durante este período crítico del desarrollo, antes de que madure visualmente la corteza, en la primera década de la vida. Cuanto más joven es el niño, mayor riesgo corre de sufrir ambliopía.

El **diagnóstico** de ambliopía se establece cuando una exploración oftalmológica completa demuestra una reducción de agudeza que no puede explicarse por alteraciones orgánicas. Si los antecedentes y la exploración ocular no parecen apoyar este diagnóstico en un niño con mala visión se considerarán otras causas (neurológicas, psicológicas). *La ambliopía suele ser asintomática, lo que puede dificultar su detección hasta que al niño le toque pasar el cribado de la visión, retrasando el diagnóstico hasta la edad escolar.* Esto plantea un problema, ya que la ambliopía es más resistente al tratamiento cuanto mayor es el niño, corrigiéndose más rápidamente en niños pequeños, cuyo sistema visual es más inmaduro. Así, la clave para corregir la ambliopía de forma satisfactoria radica en la detección y el tratamiento precoces.

El **tratamiento** suele consistir inicialmente en eliminar cualquier opacidad de los medios o prescribir las gafas adecuadas, para que pueda formarse una imagen nítida en la retina de ambos ojos. Luego se tapará el ojo sano (terapia de oclusión) o se dificultará su visión mediante gafas (*fogging*) o gotas (terapia de penalización), con el fin de estimular el desarrollo visual en el ojo más afectado. La oclusión puede conseguir una mejoría más rápida de la visión, aunque algunos niños toleran mejor la penalización con atropina. El mejor tratamiento para cada paciente debe elegirse de forma individualizada. Hay que explicar claramente la finalidad del tratamiento y supervisarlo con atención. Para evitar la ambliopía por privación en el ojo mejor es fundamental que el oftalmólogo controle al paciente con oclusión, sobre todo en los niños muy pequeños. En muchos casos hay que tranquilizar y apoyar a la familia durante el tratamiento. Aunque históricamente se consideraba la oclusión a tiempo completo como el mejor método para tratar los casos de ambliopía profunda, diversos estudios prospectivos han demostrado que algunos niños pueden lograr resultados similares con oclusiones a tiempo parcial o con el uso de colirio de atropina. Históricamente se aceptaba que los niños mayores

Tabla 639.1 Causas de déficit visual grave o ceguera en la infancia

CONGÉNITA	Típos especiales: enfermedad de Dawson, enfermedad de Leigh, síndrome de Bassen-Kornzweig, enfermedad de Refsum Degeneraciones retinianas: retinitis pigmentosa y sus variantes y el tipo congénito de Leber Atrofias ópticas: tipo autosómico recesivo congénito, tipos autosómicos dominantes infantil y congénito, enfermedad de Leber y atrofias asociadas con ataxias hereditarias (de Behr, de Marie y de Sanger-Brown)
Hipoplasia o aplasia del nervio óptico	
Displasia septoóptica	
Coloboma óptico	
Hidrocefalia congénita	
Hidranencefalia	
Porencefalia	
Microcefalia	
Encefalocele, sobre todo occipital	
Anomalía de dondiego de día (síndrome de morning glory)	
Aniridia	
Microftalmia/anoftalmia	
Anomalía de Peters	
Anomalía de Rieger	
Membrana pupilar persistente	
Glaucoma	
Cataratas	
Vítreo primario hiperplásico persistente	
FACOMATOSIS	
Esclerosis tuberosa	
Neurofibromatosis (asociación frecuente con glioma óptico)	
Síndrome de Sturge-Weber	
Enfermedad de von Hippel-Lindau	
TUMORES	
Retinoblastoma	
Glioma óptico	
Meningioma perióptico	
Craneofaringioma	
Glioma cerebral	
Astrocitoma	
Tumores posteriores e intraventriculares complicados con hidrocefalia	
Seudotumor cerebral	
ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS	
Enfermedad cerebral por almacenamiento	
Gangliosidosis, sobre todo la enfermedad de Tay-Sachs, variante de Sandhoff, gangliosidosis generalizada	
Otras lipidosis y lipofuscinosis ceroides, sobre todo enfermedades de comienzo tardío, como las de Jansky-Bielschowsky y la de Batten-Mayou-Spielmeyer-Vogt	
Mucopolisacaridosis, sobre todo los síndromes de Hurler y de Hunter	
Leucodistrofias (enfermedades desmielinizantes), sobre todo la leucodistrofia metacromática y la enfermedad de Canavan	
Esclerosis desmielinizante (enfermedades mielinolíticas), sobre todo la enfermedad de Schilder y la neuromielitis óptica de Devic	
PROCESOS INFECCIOSOS E INFLAMATORIOS	
Encefalitis, sobre todo síndromes de infección prenatal por <i>Toxoplasma gondii</i> , citomegalovirus, virus de la rubéola, <i>Treponema pallidum</i> , virus del herpes simple y virus Zika	
Meningitis, aracnoiditis	
Coriorretinitis	
Endoftalmitis	
Tracoma	
Queratitis	
Uveítis	
Neuritis óptica	
TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS	
Leucemia con afectación del sistema nervioso central	
TRASTORNOS VASCULARES Y CIRCULATORIOS	
Conectivopatías	
Malformaciones arteriovenosas: hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea	
Oclusión central de la retina	
Vasculitis retiniana	
TRAUMATISMOS	
Contusión o avulsión de nervios ópticos, quiasma, globo, córnea	
Contusión o laceración cerebral	
Hemorragia intracerebral, subaracnoidea o subdural	
Desprendimiento de retina	
Lesión por láser	
FÁRMACOS Y TÓXICOS	
Quinina	
Etambutol	
Metanol	
Muchos otros	
OTROS	
Retinopatía del prematuro	
Esclerocórnea	
Reacción de conversión	
Osteopetrosis	

Modificada de Kliegman R: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, Philadelphia, 1996, WB Saunders.

no respondían al tratamiento de la ambliopía. Los estudios sugieren que se puede mejorar la visión en los niños y adolescentes considerados visualmente maduros con ambliopía, sobre todo de origen refractivo o anisometrópico, si se indica el tratamiento correcto.

DIPLOPIA

La diplopía o visión doble casi siempre se debe a un mal alineamiento de los ejes visuales. Si la diplopía es de origen binocular desaparece al tapar uno de los ojos. Los niños afectados a menudo guñan, se tapan un ojo con la mano o adoptan posturas anormales de la cabeza (giros o inclinaciones) para aliviar la sensación molesta. Estos comportamientos son importantes indicios de diplopía, sobre todo en niños que aún no hablan. *La aparición de este trastorno en cualquier niño requiere un estudio inmediato, ya que en ocasiones indica un problema serio, como hipertensión intracraneal, un tumor cerebral, una infección (enfermedad de Lyme), migraña, síndrome de Guillain-Barré o un tumor orbital* (fig. 639.1).

La diplopía monocular es el resultado de defectos refractivos, luxaciones del cristalino, cataratas, ojo seco o ciertas alteraciones en los medios transparentes o la mácula. En este tipo de diplopía la oclusión del ojo que no la

presenta no mejora los síntomas. A menudo la diplopía monocular tiene un origen psicológico.

SUPRESIÓN

En presencia de un estrabismo se produce diplopía porque se enfoca la misma imagen en dos zonas diferentes de la retina. En el niño visualmente inmaduro ocurre en ocasiones un proceso cortical que elimina la alteración de la visión doble. Este proceso activo se denomina **supresión** y solo tiene lugar en niños. Aunque la supresión elimina el molesto síntoma de la diplopía, es la percepción de una segunda imagen la que actúa como estímulo para mantener los ojos alineados correctamente. Una vez que aparece supresión puede hacerse constante un estrabismo intermitente o recidivar a edades más avanzadas un estrabismo tratado con éxito en la infancia.

AMAUROSIS

La amaurosis es la ausencia parcial o completa de visión, aunque el término suele reservarse para deterioros profundos, con ceguera total o casi total. Cuando este trastorno existe desde el nacimiento en el diagnóstico diferencial

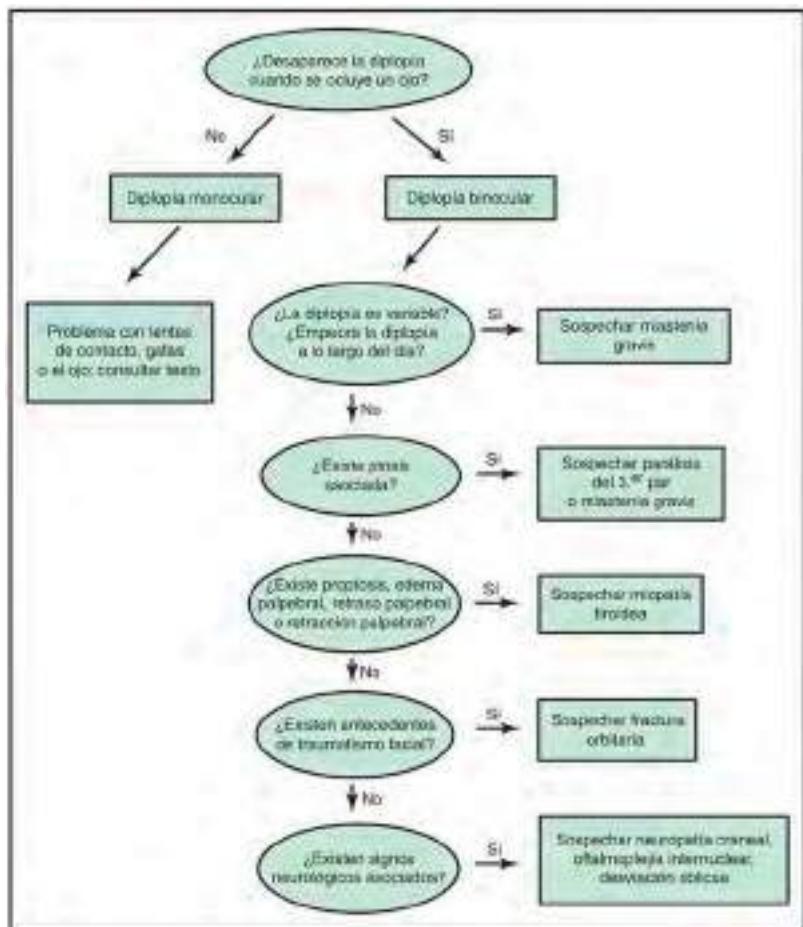


Fig. 639.1 Aproximación general a la diplopía. El médico debe distinguir primero la diplopía monocular de la binocular y, en pacientes con diplopía binocular, abordar las 5 preguntas del lado derecho de la figura. Solo entonces el clínico debe identificar qué músculo presenta debilidad, aunque esto no es necesario si ya se sospecha miastenia (por fatiga) o parálisis completa del tercer par (por debilidad de los músculos recto medial, recto superior, recto inferior y oblicuo inferior, con o sin pupila midriática). Las causas poco frecuentes de diplopía y ptosis asociada, que no se presentan en la figura, son el botulismo, la variante de Fisher del síndrome de Guillain-Barré y la regeneración aberrante del tercer par. Las causas poco frecuentes de diplopía y hallazgos orbitarios asociados (p. ej., proptosis) son la fistula carotidocavernosa (que causa un soplo orbital), los tumores orbitarios y el seudotumor orbital. (De McGee S: Evidence-based physical diagnosis, ed 3, Philadelphia, 2012, Elsevier, Fig. 57.1, p. 522.)

deben tenerse en cuenta posibles malformaciones congénitas, lesiones por infecciones, anoxia o hipoxia gestacionales o perinatales, traumatismos perinatales y enfermedades genéticas que pueden afectar al ojo o a las vías visuales. A menudo el motivo de la amaurosis se determina con facilidad mediante una exploración oftalmológica, por ejemplo si hay microftalmía acusada, opacificación corneal, cataratas densas, cicatrices coriorretinianas, defectos maculares, displasia retiniana o hipoplasia intensa del nervio óptico. Otras veces no se detecta una retinopatía en la exploración oftalmológica inicial o bien el defecto no radica en el ojo sino en el cerebro. En tales casos resultan útiles los estudios neuroradiológicos (RM o TC) y electrofisiológicos (electrorretinografía).

La amaurosis que se presenta en un niño con visión previa plantea problemas diferentes. En ausencia de una enfermedad ocular evidente (catarata, coriorretinitis, retinoblastoma, retinitis pigmentosa) deben tenerse en cuenta muchos trastornos neurológicos y sistémicos que pueden afectar a las vías visuales (v. tabla 639.1). La amaurosis de instauración rápida indica en ocasiones encefalopatía (hipertensión), procesos infecciosos o inflamatorios (neuritis óptica), vasculitis, migraña, leucemia, intoxicaciones por fármacos o toxinas, eclampsia o traumatismos. También puede deberse a una enfermedad desmielinizante aguda que afecte a los nervios ópticos, el quiasma o el encéfalo. En algunos casos la pérdida brusca de visión es causada por una hipertensión craneal, una hidrocefalia que progresa con rapidez o por el fallo de una derivación ventricular. El deterioro visual más progresivo sugiere un tumor o una enfermedad neurodegenerativa. En los niños con pérdida progresiva de visión hay que descartar la existencia de un glioma del nervio óptico y el quiasma o de un craneofaringioma.

Las **manifestaciones clínicas** de la pérdida de visión varían según la edad y la capacidad del niño, el modo de instauración, la lateralidad y la gravedad del defecto. En ocasiones el primer indicio de amaurosis en un lactante es el **nistagmo** o el **estrabismo**, pudiendo pasar desapercibido durante cierto tiempo el deterioro visual. En los niños muy pequeños la

timidez, la torpeza o los cambios de conducta pueden ser los primeros indicios. El retraso escolar o la indiferencia por las actividades del colegio son signos habituales en niños mayores. Los niños en edad escolar a menudo intentan disimular su trastorno y, en casos de progresión muy lenta, pueden no darse cuenta de la gravedad del problema; por el contrario, otros niños detectan y comunican muy pronto pequeñas alteraciones en su visión.

Cualquier indicio de pérdida de visión obliga a una revisión oftalmológica a fondo. Para poder evaluar completamente y averiguar la causa de la amaurosis infantil suele ser necesaria una investigación a fondo que incluya exámenes neurológicos, pruebas electrofisiológicas, estudios de neuroimagen y, en ocasiones, análisis metabólicos y genéticos. Además, deben atenderse los problemas educativos, sociales y emocionales que puedan surgir.

NICTALOPIA

La nictalopía o ceguera nocturna se caracteriza por visión defectuosa cuando disminuye la iluminación. En general se debe a alteraciones de la función de los bastones, sobre todo en el tiempo de adaptación a la oscuridad y en el umbral perceptivo. La ceguera nocturna congénita estacionaria puede heredarse de forma autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al sexo y se asocia en ocasiones con miopía y nistagmo. Puede que al niño le cueste demasiado irse a dormir a una habitación oscura, lo que en ocasiones se confunde con un problema de conducta. La ceguera nocturna progresiva suele indicar una degeneración vitreoretiniana, de la retina o la coroides primaria o secundaria (v. cap. 648); también se asocia con hipovitaminosis A o fármacos retinotóxicos como la quinina.

TRASTORNOS PSICÓGENOS

Los problemas visuales de origen psicogénico son frecuentes en los niños en edad escolar, en quienes encontramos tanto reacciones de conversión como simulaciones voluntarias. El paciente suele referir una disminución de

agudeza visual en uno o ambos ojos. Otra forma habitual es la contracción del campo visual. En ciertos casos se manifiesta por diplopía o poliopia (v. caps. 35 y 38).

Los datos más importantes para el diagnóstico son las reacciones emocionales poco apropiadas, la gesticulación excesiva, los resultados inconstantes en la exploración y la facilidad de sugestión. Es fundamental realizar una exploración oftalmológica completa para diferenciar entre trastornos visuales orgánicos y funcionales.

Los niños afectados suelen reaccionar bien si se les tranquiliza y se les sugestiona de manera positiva. Ciertos casos requieren atención por especialistas de la salud mental. En cualquier caso, hay que apoyar al paciente y evitar los castigos.

DISLEXIA

Se trata de la incapacidad para leer de forma correcta a pesar de tener un nivel intelectual normal (v. cap. 50). A menudo se habla indistintamente de *dislexia* o *discapacidad lectora*. La mayoría de los disléxicos también tiene problemas en la escritura. La dislexia es un trastorno primario de la lectura que debe diferenciarse de los problemas secundarios a una discapacidad intelectual, carencias ambientales o educativas y enfermedades físicas sistémicas u otras enfermedades orgánicas cerebrales u oculares. Como no hay ninguna prueba estándar para la dislexia el diagnóstico suele hacerse mediante la comparación de la capacidad lectora con la inteligencia y el nivel de lectura esperable. La dislexia es un trastorno del lenguaje que no se asocia con defectos oculares o de agudeza visual ni con problemas de motilidad o alineamiento ocular. Aunque se recomienda una exploración oftalmológica en todos los niños con dificultades para la lectura con el fin de diagnosticar y corregir cualquier problema de visión asociado, como defecto refractivo, ambliopía o estrabismo, el tratamiento oftalmológico no consigue mejorar la dislexia del desarrollo (v. cap. 50).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.



Fig. 640.1 Aniridia parcial en un sujeto con un linaje autosómico dominante. (De Hoyt CS, Taylor D, editors: *Pediatric ophthalmology and strabismus*, ed 4, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, Fig. 32.22, p. 304.)



Fig. 640.2 Coloboma («pupila en ojo de cerradura»). (De Hoyt CS, Taylor D, editors: *Pediatric ophthalmology and strabismus*, ed 4, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, Fig. 38.11, p. 372.)

Capítulo 640

Anomalías de la pupila y el iris

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

ANIRIDIA

El término *aniridia* no es correcto porque suele existir tejido iridiano, aunque sea hipoplásico (fig. 640.1). Dos tercios de los casos se heredan de modo autosómico dominante con un alto grado de penetrancia. El otro tercio corresponde a casos esporádicos atribuibles a mutaciones nuevas. La enfermedad es bilateral en el 98% de los pacientes con independencia del modo de transmisión y aparece en aproximadamente 1 de cada 50.000 individuos. La causa consiste en la mutación del gen *PAX6* en la región cromosómica 11p13 y, por tanto, un mayor riesgo de tumor de Wilms.

La aniridia es un trastorno panocular, no un problema aislado del iris. Con frecuencia existe hipoplasia macular y del nervio óptico que originan visión reducida y nistagmo sensorial. La agudeza visual es aproximadamente 20/200 en la mayoría de los pacientes, aunque en ocasiones puede ser mejor. A menudo se encuentran otras malformaciones oculares que afectan a la córnea o el cristalino. La córnea puede ser pequeña y a veces se forma un infiltrado celular (pannus) en las capas superficiales de la periferia corneal, que se manifiesta clínicamente por una opacificación grisácea. Las anomalías del cristalino incluyen formación de cataratas y luxación total o parcial. Hasta el 75% de los sujetos con aniridia padecerá **glaucoma**.

Una quinta parte de los pacientes con aniridia esporádica desarrollará **un tumor de Wilms** (v. cap. 526.1). El gen de la aniridia se relaciona muy estrechamente con el gen del tumor de Wilms; la asociación se debe a delecciones en esta región. Es especialmente interesante la asociación de aniridia, malformaciones genitourinarias, discapacidad intelectual y una delección parcial en el brazo corto del cromosoma 11. Entre los sujetos afectados es más habitual la aparición de un tumor de Wilms. Se cree que solo los pacientes con aniridia esporádica presentan riesgo de desarrollar un tumor de Wilms, aunque también se ha observado en un paciente con aniridia familiar.

El tumor de Wilms suele aparecer antes del quinto año de vida, por lo que debe realizarse un cribado mediante ecografía renal en estos niños cada 3-6 meses hasta que cumplan los 5 años, en caso de presentar una delección en la región 11p13 y, por tanto, un mayor riesgo de tumor de Wilms.

COLOBOMA DE IRIS

Un **coloboma** es el defecto formado por el cierre incompleto de la hendidura embrionaria. Consiste en un defecto del desarrollo que puede presentarse como un defecto sectorial del iris, un agujero en su parénquima o una muesca en el borde pupilar (fig. 640.2). Los colobomas simples se transmiten a menudo de forma autosómica dominante y en ocasiones ocurren aislados o asociados con otras anomalías y síndromes, entre los que se encuentran el síndrome CHARGE, el síndrome de ojo de gato, el síndrome de Glotz, el síndrome de Walker Warburg, la trisomía 13, la trisomía 18, el síndrome de Riger, el síndrome de coloboma de iris y microftalmia colobomatosa congénita y el síndrome de atresia anal, así como diversos síndromes de delección (4p, 13q, 2q31.1, 15q24). Debido a la localización anatómica de la hendidura embrionaria, el coloboma de iris siempre se localiza en la parte inferior, de manera que el iris adopta un aspecto de ojo de cerradura. El coloboma del iris puede ser la única manifestación externa de un coloboma más extenso que afecte también al fondo de ojo y al nervio óptico; en estos casos la visión puede estar gravemente afectada. Por tanto, todos los niños con coloboma del iris deben someterse a una exploración oftalmológica completa.

MICROCORIA

La microcoria (miosis congénita) se presenta como una pupila pequeña que no reacciona a la luz ni a la acomodación y que se dilata poco o nada con midriáticos. Puede ser unilateral o bilateral. En los casos bilaterales el grado de miosis puede diferir entre ambos ojos. El globo ocular puede ser por lo demás normal o mostrar otras anomalías del segmento anterior.

La microcoria congénita suele transmitirse con un patrón autosómico dominante, aunque también aparece de forma esporádica.

MIDRIASIS CONGÉNITA

En este trastorno la pupila está dilatada, no se contrae apenas con la luz o la mirada cercana y responde mínimamente a los agentes mióticos. El iris es por lo demás normal y los niños afectados suelen estar sanos. Hay que descartar traumatismos, midriasis farmacológica o trastornos neurológicos. Muchos casos aparentes de midriasis congénita muestran anomalías estructurales en el iris central y se consideran una forma de aniridia.

DISCORIA Y CORECTOPIA

Se habla de discoria cuando la pupila tiene una forma anormal y de corectopia cuando tiene una posición anormal. Pueden ocurrir simultáneamente o aisladamente de forma congénita o adquirida.

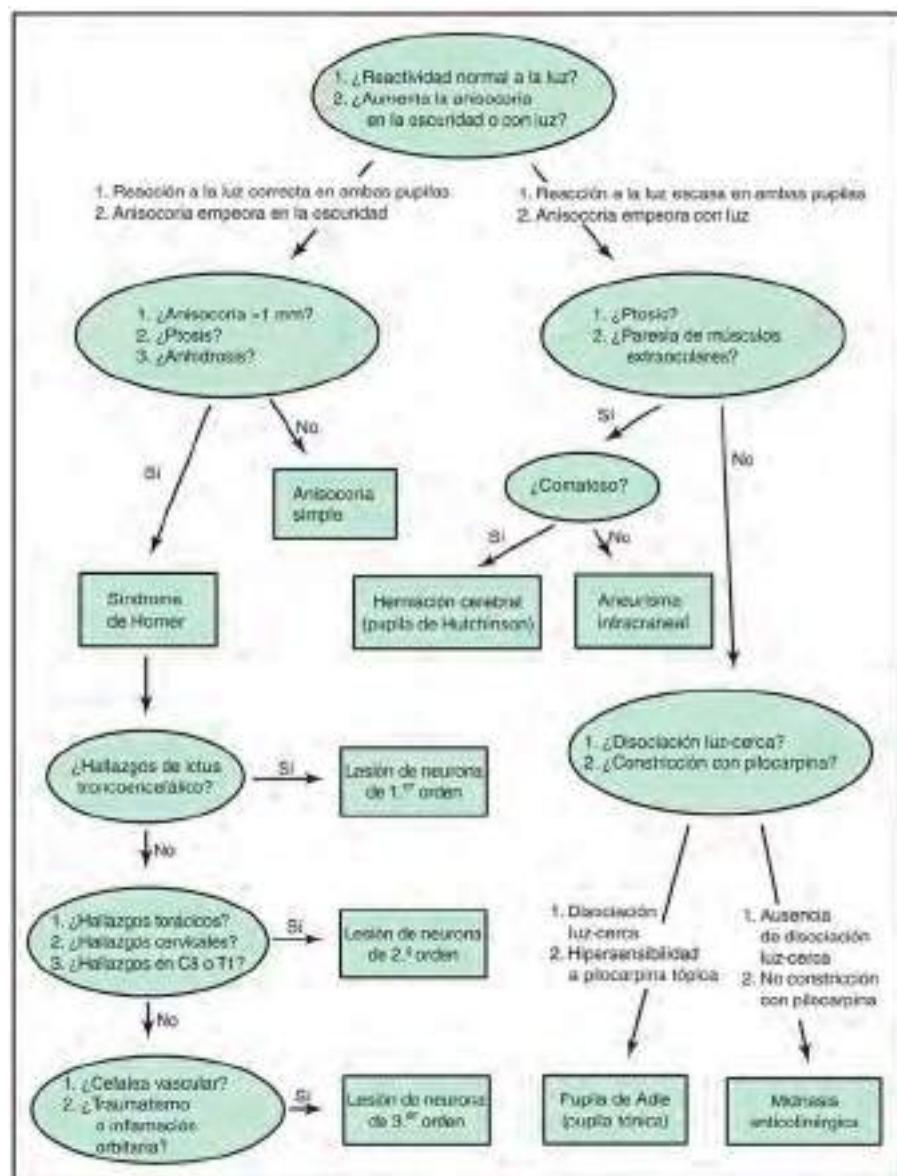
La **corectopia congénita** suele ser bilateral y simétrica, y rara vez se trata de una anomalía aislada, ya que va acompañada de luxación del cristalino (ectopia del cristalino y la pupila). Ambas estructuras suelen estar desplazadas en direcciones opuestas. La **ectopia de cristalino y pupila** se hereda con patrón autosómico recesivo y es frecuente la consanguinidad. Se asocia a mutaciones en *ADAMTSL4*, que codifica una glucoproteína secretada

en muchas partes del ojo y que se une a las microfibrillas de fibrilina-1, acelerando la biogénesis de dichas microfibrillas.

Cuando es adquirida, la alteración pupilar suele deberse a traumatismos o inflamación intraocular. El prolapse del iris tras una perforación ocular produce un pico pupilar que apunta a la herida. Las sinequias posteriores (adherencias del iris al cristalino) son frecuentes en las inflamaciones del segmento anterior de cualquier causa.

ANISOCORIA

La anisocoria consiste en la diferencia de tamaño entre ambas pupilas. Puede deberse a trastornos locales o neurológicos. Por regla general, si la desigualdad es más acusada con iluminación brillante o en la mirada de cerca existe un defecto en la contracción pupilar y la pupila mayor es la anormal. Si la anisocoria aumenta con iluminación tenue existe un defecto de dilatación y la pupila más miótica es la patológica ([figs. 640.3](#) y [640.4](#)). Las causas neurológicas de anisocoria (lesiones parasimpáticas o simpáticas) deben diferenciarse de problemas locales como sinequias (adherencias), defectos congénitos del iris (colobomas, aniridia) y efectos farmacológicos. El **síndrome de Horner** es una importante causa de anisocoria (v. más adelante). Puede haber una anisocoria central aislada en niños por lo demás sanos.



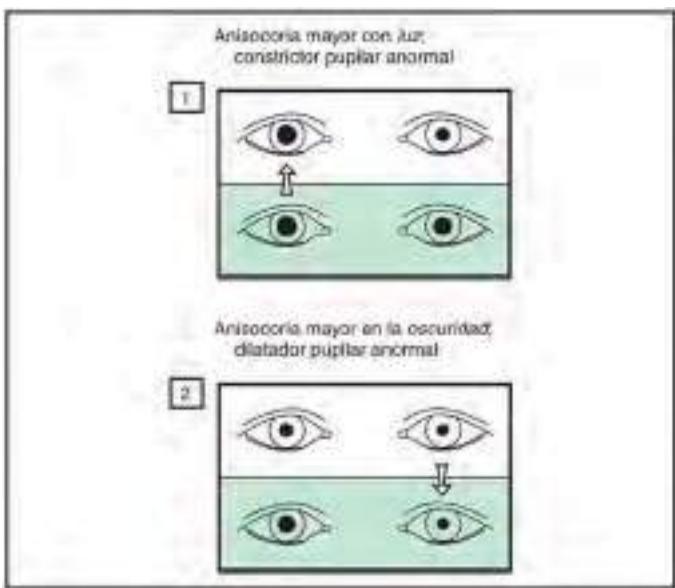


Fig. 640.4 El paciente 1 (arriba) tiene una anisocoria más pronunciada en la luz que en la oscuridad, lo que indica que el constrictor pupilar de la pupila más dilatada es anormal (es decir, no se contrae en la luz, flecha). El paciente 2 tiene una anisocoria más prominente en la oscuridad que en la luz, lo que indica que el dilatador pupilar de la pupila más pequeña es anormal (es decir, no se dilata en la oscuridad, flecha). El diagnóstico en el paciente 1 (constrictor pupilar anormal) podría ser una parálisis del tercer nervio, pupila tónica, midriasis farmacológica o un trastorno del iris. El diagnóstico en el paciente 2 (dilatador pupilar anormal) puede ser síndrome de Horner o anisocoria simple. En el paciente 2, ambas pupilas reaccionarán a la luz, mientras que la pupila más dilatada del paciente 1, no reacciona bien a la luz. (De McGee S: Evidence-based physical diagnosis, ed 3, Philadelphia, 2012, Elsevier/Saunders, Fig. 20.4, p. 170.)

PUPILA FIJA Y DILATADA

El diagnóstico diferencial de la midriasis arreactiva incluye la oftalmoplejía interna por una lesión central o periférica, la pupila de Hutchinson por herniación transtentorial, la pupila tónica, el bloqueo farmacológico y la iridoplejía secundaria a traumatismo ocular (v. fig. 640.3).

La causa más común de midriasis arreactiva es la instilación intencionada o accidental de un agente ciclopélico, sobre todo atropina y sustancias similares. Las lesiones centrales, como el pinealoma, causan en ocasiones oftalmoplejía interna en niños. Como la superficie externa del nervio motor ocular común transporta las fibras responsables de la contracción pupilar, la compresión de este nervio en su trayecto intracraneal puede ocasionar oftalmoplejía interna, incluso antes de que aparezcan ptosis o defectos de la motilidad ocular. Aunque la migraña oftalmoplégica es una causa frecuente de parálisis del tercer par con afectación pupilar en niños, también debe tenerse en cuenta el aneurisma intracraneal en el diagnóstico diferencial. La pupila inflada de la herniación transtentorial por hipertensión craneal suele ser unilateral y ocurrir en pacientes graves. La prueba de la pilocarpina sirve para diferenciar la iridoplejía neurológica del bloqueo farmacológico. En el primer caso la pupila dilatada se contrae al cabo de unos minutos de instilar 1-2 gotas de pilocarpina al 0,5-1%; si la pupila se ha dilatado con atropina la pilocarpina no producirá ningún efecto. Como la pilocarpina es un fármaco de acción prolongada no debe emplearse en situaciones agudas en las que deban vigilarse estrechamente los signos pupilares. Debido a la respuesta consensual de la pupila a la luz ni siquiera la ceguera completa de un ojo causará una dilatación pupilar unilateral.

PUPILA TÓNICA

Se trata típicamente de una pupila dilatada que reacciona mal a la luz (la respuesta puede ser muy lenta o prácticamente nula), responde poco y con lentitud a la acomodación y se vuelve a dilatar de forma lenta y tónica. Estas características se explican por la hipersensibilidad colinérgica del esfínter tras

una desnervación periférica (posganglionar) con reinervación imperfecta. Un aspecto típico de la pupila tónica es la sensibilidad a agentes colinérgicos diluidos. La instilación de pilocarpina al 0,125% produce una contracción significativa de la pupila afectada sin apenas variaciones en la otra pupila. Este trastorno suele ser unilateral.

Puede aparecer una pupila tónica tras la fase aguda de una iridoplejía parcial o completa. También se produce por traumatismos oculares u orbitarios, o se asocia a intoxicaciones o infecciones. La pupila tónica es poco habitual en la niñez y se debe en general a procesos infecciosos (sobre todo síndromes víricos) o traumatismos. Los lactantes y niños con disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day) también pueden presentar signos de pupila tónica, aunque se ha cuestionado la importancia de este hallazgo. Asimismo, se ha descrito pupila tónica en niños pequeños con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. La asociación de pupila tónica con disminución de los reflejos tendinosos profundos en mujeres jóvenes se denomina **síndrome de Adie**.

El **síndrome de Ross** es similar al síndrome de Adie y asocia disminución de los reflejos tendinosos profundos e hipohidrosis.

PUPILA DE MARCUS GUNN

El **defecto pupilar aferente relativo** (pupila de Marcus Gunn) indica un problema de conducción aferente asimétrico *anterior al quiasma*. Se pone de manifiesto mediante la prueba de la luz alternante, que permite comparar las respuestas pupilares directas y consensuadas en ambos ojos (fig. 640.5). Mientras los pacientes fijan la vista en un objeto lejano (para controlar la acomodación) se dirige una luz brillante de forma alternativa a cada ojo. En presencia de una lesión aferente estarán disminuidas la reacción fotomotora directa en el ojo afectado y la consensuada en el otro ojo. Cuando se mueve la luz al ojo mejor o sano ambas pupilas reaccionan de manera normal (se contraen). Al volver a iluminar el ojo afectado ambas pupilas se dilatarán parcialmente, reflejando el defecto de conducción. Se trata de una prueba muy sensible y útil para detectar enfermedades del nervio óptico y la retina, aunque solo es anormal si hay una diferencia «relativa» entre las propiedades conductoras de los nervios ópticos. Por tanto, los pacientes con neuropatías ópticas bilaterales y simétricas no presentarán defecto pupilar aferente. En algunos niños con amблиopía puede encontrarse un leve defecto aferente relativo.

SÍNDROME DE HORNER

Los principales signos de parálisis oculosimpática (síndrome de Horner) son miosis, ptosis leve y enoftalmos aparente ipsilaterales, con discreta elevación del párpado inferior en el lado afectado debido a la ptosis. Los pacientes también presentan a veces menor sudoración facial, aumento de la amplitud de acomodación y descenso transitorio de la presión intraocular. Si la parálisis de las fibras simpáticas oculares se produce antes de los 2 años de edad puede ocurrir una heterocromía de iris con hipopigmentación en el lado afectado (fig. 640.6).

La parálisis oculosimpática puede deberse a lesiones (tumores, traumatismos, infartos) del mesencéfalo, el tronco del encéfalo, la médula espinal superior, el cuello, la fosa craneal media o la órbita. La parálisis oculosimpática congénita, a menudo asociada con **parálisis braquial de Klumpke**, es relativamente frecuente, aunque los signos oculares, sobre todo la anisocoria, pueden pasar desapercibidos durante años. También hay casos de síndrome de Horner en niños sometidos a cirugía torácica. El síndrome de Horner congénito se asocia también con anomalías vertebrales y quistes enterogénicos. En algunos bebés y niños el síndrome de Horner es el signo de presentación de un tumor mediastínico o cervical, sobre todo un neuroblastoma. También pueden existir causas menos frecuentes de síndrome de Horner, como lesiones vasculares, durante la infancia. En muchos casos no es posible identificar la causa del síndrome de Horner congénito. De forma esporádica este trastorno puede tener una asociación familiar.

Cuando no esté clara la causa del síndrome de Horner se deben realizar estudios como pruebas de imagen craneales, cervicales y torácicas, así como la determinación de catecolaminas en orina de 24 horas. En ocasiones es útil la observación de fotografías e informes antiguos para establecer la edad de comienzo del síndrome de Horner.

La prueba de la cocaína sirve para diagnosticar la parálisis oculosimpática; una pupila normal se dilatará a los 20-45 minutos de la instilación de 1-2 gotas de cocaína al 4%, mientras que la pupila miótica en la parálisis oculosimpática se dilatará poco o nada. En algunos casos existe una hipersensibilidad por desnervación a la fenilefrina diluida; 1-2 gotas de una solución al 1% hará que se dilate la pupila afectada, pero no la normal. Por otra parte, la instilación de hidrobromuro de hidroxianfetamina al 1% dilatará la pupila solo en caso de que la neurona simpática posganglionar esté intacta.

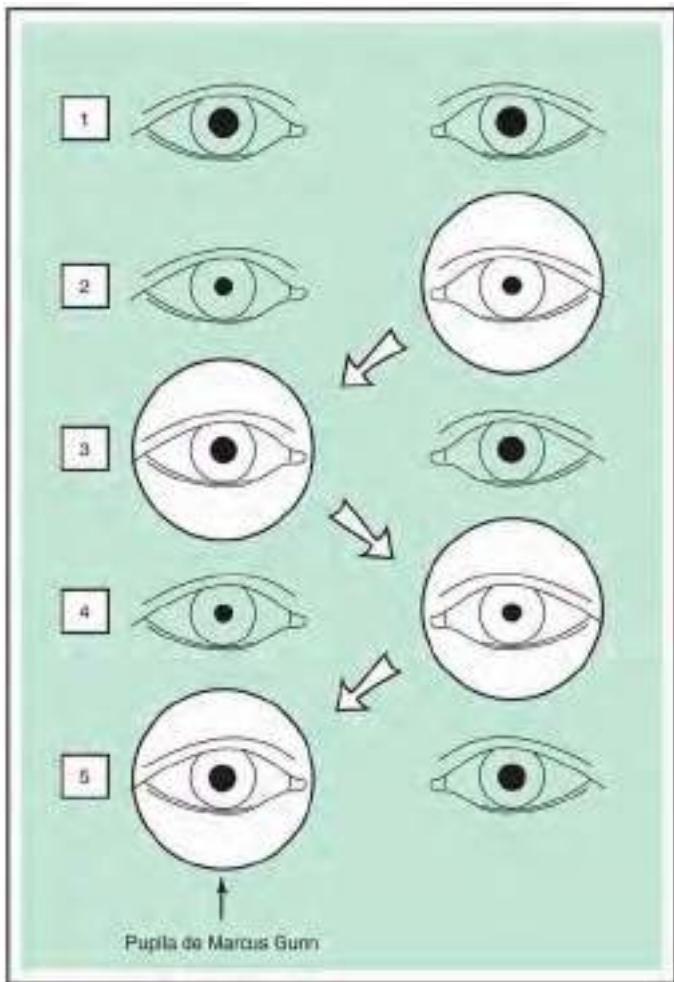


Fig. 640.5 Defecto pupilar aferente relativo (pupila de Marcus Gunn). La figura muestra a un paciente con un nervio óptico derecho anormal. Bajo la iluminación normal de la habitación (fila 1), las pupilas son simétricas. Durante la prueba de la linterna oscilante, las pupilas se contraen cuando se ilumina el ojo normal (filas 2 y 4), pero se dilatan cuando se ilumina el ojo anormal (filas 3 y 5). Aunque ambas pupilas se contraen o se dilatan simultáneamente, el explorador generalmente se centra solo en la pupila iluminada. La pupila que se dilata durante la prueba de linterna oscilante presenta el «defecto pupilar aferente relativo» y se denomina pupila de Marcus Gunn. (De McGee S: Evidence-based physical diagnosis, ed 3, Philadelphia, 2012, Elsevier/Saunders, Fig. 20.2, p. 165.)

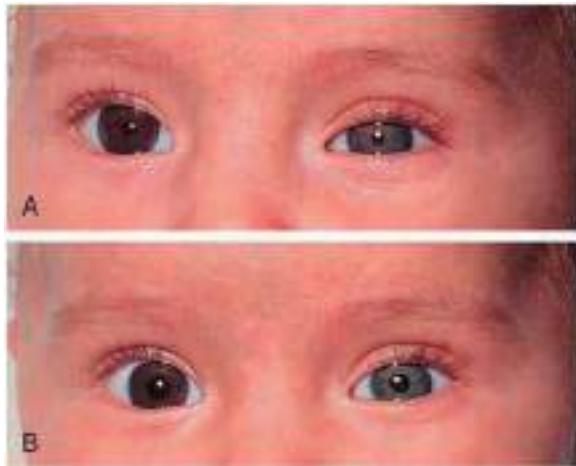


Fig. 640.6 Síndrome de Horner congénito izquierdo, en el que se observa ptosis palpebral superior e inferior y heterocromía de iris, siendo el ojo afectado el de color más claro. Bajo una luz intensa (A) y a oscuras (B). (De Hoyt CS, Taylor D, editors: Pediatric ophthalmology and strabismus, ed 4, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, Fig. 63.9, p. 661.)

MEMBRANA PUPILAR PERSISTENTE

La involución de la membrana pupilar y la cápsula vascular anterior del cristalino suele completarse durante el quinto o sexto mes de desarrollo fetal. Es frecuente observar algunos vestigios de membrana pupilar en los recién nacidos, sobre todo prematuros. Estas membranas son bandas no pigmentadas de vasos obliterados que cruzan la pupila y pueden anclararse de manera secundaria en el cristalino o la córnea. Estos vestigios tienden a atrofiarse con el tiempo y no suelen representar problema alguno. No obstante, en algunos casos queda una cantidad considerable de este tejido que tapa la pupila y dificulta la visión. En casos raros los elementos vasculares son permeables y su rotura puede causar hipema.

Hay que plantearse el tratamiento para evitar la ambliopía en bebés con una membrana pupilar persistente tan extensa que dificulte la visión en los primeros meses de vida. En algunos casos es suficiente una terapia con midriáticos y oclusión, pero en otros debe recurrirse a la cirugía para lograr una abertura pupilar suficiente.

HETEROCROMÍA

En la heterocromía los iris son de diferente color (heterocromía iridum) o bien una porción de un iris presenta un color diferente del resto (heterocromia iridis). La heterocromía aislada puede heredarse con patrón autosómico dominante. La heterocromía congénita en ocasiones forma parte del síndrome de Waardenburg, un trastorno autosómico dominante caracterizado principalmente por desplazamiento lateral de los cantos internos y los puntos lagrimales, alteraciones pigmentarias (en general un mechón blanco central y parches cutáneos de hipopigmentación) e hipoacusia. También puede haber cambio del color del iris por traumatismos, hemorragias, inflamación intraocular (iritociclitis, uveítis), tumores intraoculares (sobre todo retinoblastoma), la presencia de un cuerpo extraño intraocular, glaucoma, atrofia de iris, parálisis oculosimpática (síndrome de Horner), melanosis ocular, cirugía intraocular previa y ciertos fármacos para el tratamiento del glaucoma.

OTRAS LESIONES DEL IRIS

Los nódulos bien definidos del iris, o **nódulos de Lisch**, son frecuentes en los pacientes con neurofibromatosis (v. cap. 614.1). Representan hamartomas melanocíticos del iris y varían desde áreas pigmentadas poco elevadas hasta excreencias esféricas prominentes. Los nódulos no interfieren con la visión. Los nódulos de Lisch se encuentran en el 92-100% de los individuos con neurofibromatosis mayores de 5 años y su identificación con la lámpara de hendidura ayuda a completar los criterios para confirmar el diagnóstico de esta enfermedad.

REACCIÓN PUPILAR PARADÓJICA

Algunos niños muestran una contracción paradójica de la pupila en la oscuridad. Al apagar la luz se produce una rápida contracción inicial, pero luego las pupilas se van dilatando con lentitud. La respuesta a la estimulación luminosa directa y el reflejo de proximidad son normales. No se conoce bien el mecanismo, pero la contracción pupilar paradójica en penumbra podría deberse a anomalías retinianas o del nervio óptico. Este fenómeno se ha observado en niños con ceguera nocturna estacionaria congénita, albinismo, retinitis pigmentosa, amaurosis congénita de Leber y enfermedad de Best. También se ha descrito en pacientes con anomalías del nervio óptico, neuritis óptica, atrofia óptica y, posiblemente, en ambliopes. Por ello, los niños que presenten una contracción paradójica de la pupila a la oscuridad deben ser sometidos a una exploración oftalmológica minuciosa.



Fig. 640.7 Reflejo rojo. Reflejo rojo normal en el ojo izquierdo y reflejo blanco en el ojo derecho. En este paciente se diagnosticó más tarde un retinoblastoma en el ojo derecho. (De Martin RJ, Fanaroff AA, Walsch MC editors: Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine, ed 10, Vol 2, Philadelphia, 2015, Elsevier/Saunders, Fig. 103.7, p. 1739.)

En la leucemia (v. cap. 522) puede haber infiltración del iris, a veces con **hipopión** o acumulación de leucocitos en la cámara anterior que puede anunciar una recidiva o la afectación del sistema nervioso central.

El **xantogranuloma juvenil** (nevoxantoendoteloma; v. cap. 690) del ojo se presenta como una masa o placa carnosa de color amarillento en el iris, en general asociada con **hipema** espontáneo (hemorragia en la cámara anterior), glaucoma o enrojecimiento ocular con signos de uveítis. En todos los lactantes o niños con hipema espontáneo deben buscarse lesiones cutáneas de xantogranuloma. En muchos casos la lesión ocular responde a los corticoides tópicos.

LEUCOCORIA

Consiste en la presencia de una pupila blanca, también llamada reflejo de ojo de gato. Los principales diagnósticos que hay que descartar en cualquier niño con leucocoria son la catarata, el vítreo primario hiperplásico persistente, la retinopatía del prematuro cicatricial, el desprendimiento de retina, la retinosquisis, la granulomatosis por larvas y el retinoblastoma (fig. 640.7). También deben tenerse en cuenta la endoftalmalmitis, la hemorragia vítreo organizada, la oftalmopatía leucémica, la retinopatía exudativa (como en la enfermedad de Coats) y otras enfermedades menos frecuentes, como el meduloeptelioma, la gliosis retiniana masiva, el seudotumor retiniano de la enfermedad de Norrie, el llamado seudoglioma del síndrome de Bloch-Sulzberger, la displasia retiniana y las lesiones retinianas de las facomatosis. También puede haber un reflejo blanco en los colobomas del fondo de ojo, las cicatrices coriorretinianas grandes y la mielinización ectópica de las fibras nerviosas de la retina. *La leucocoria debe ser derivada de manera inmediata al oftalmólogo para un estudio completo.*

A menudo se llega al diagnóstico mediante una exploración directa del ojo con oftalmoscopia y biomicroscopia. También pueden ser útiles la ecografía y las pruebas radiológicas. En ocasiones solo se alcanza el diagnóstico mediante el estudio anatopatológico.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

tratamiento precoces son fundamentales para evitar el deterioro visual permanente. De los niños con estrabismo el 30-50% sufre ambliopía. La restauración del alineamiento correcto del eje visual debe lograrse en fases tempranas del desarrollo visual para que estos niños adquieran una visión binocular normal. El término estrabismo significa «desviar la mirada o mirar torcido». Hay muchos términos relacionados que conviene conocer.

La **ortoforia** es el estado de equilibrio ocular perfecto, en el que el aparato oculomotor consigue que los ojos estén coordinados y alineados en todas las posiciones de la mirada para cualquier distancia. Incluso cuando se interrumpe la fusión, como al ocluir un ojo, los individuos ortofóricos mantienen un alineamiento perfecto. La ortoforia es infrecuente, porque la mayoría de los sujetos tienen una pequeña desviación latente (heteroforia).

La **heteroforia** es la tendencia latente a desviar un ojo. Esta desviación latente se controla en general gracias a los mecanismos fusionales que mantienen la visión binocular y evitan la diplopía. El ojo se desvía sólo en ciertas circunstancias, como fatiga, enfermedad y estrés, o en las pruebas que impiden la fusión normal (como cuando se tapa un ojo). Si el grado de heteroforia es grande puede originar síntomas molestos, como diplopía transitoria (visión doble), cefaleas o astenopía (fatiga visual). Es habitual encontrar en los individuos normales cierto grado de heteroforia que suele ser asintomática.

La **heterotropia** es el desalineamiento ocular constante. Se produce por la incapacidad de los mecanismos fusionales para controlar la desviación. Las tropias pueden ser unilaterales o alternantes de un ojo a otro, en función de cada paciente. En la tropia alternante no hay preferencia para fijar con uno u otro ojo: los dos se desvían con igual frecuencia. La visión suele ser normal en ambos ojos porque se usan alternativamente. La tropia unilateral es una situación más grave porque es siempre un ojo el desviado. El ojo no desviado se convierte en dominante, por lo que el otro puede sufrir pérdida de visión o ambliopía.

En el estrabismo es frecuente describir el tipo de desviación, ya que esto orienta sobre las causas y las posibilidades terapéuticas. Los prefijos *endo-*, *exo-*, *hiper-* e *hipo-* se añaden a los términos *foria* y *tropia* para definir el tipo de desviación. Las endoforias y las endotropias son desviaciones hacia dentro o convergentes, mientras que en las exoforias y extropias los ojos se desvían hacia fuera o divergen. En las hiperdesviaciones e hipodesviaciones el ojo se desvía hacia arriba o abajo, respectivamente. En casos de estrabismo unilateral se puede incluir el ojo desviado en la descripción (p. ej., endotropia izquierda).

Diagnóstico

Se pueden usar muchas técnicas diagnósticas para valorar el alineamiento y los movimientos de los ojos en los casos de estrabismo. En el niño con estrabismo o cualquier otro trastorno ocular es obligatorio determinar la agudeza visual. La disminución de visión en un ojo requiere descartar un estrabismo u otras anomalías, que podrían pasarse por alto en una exploración superficial. Incluso las desviaciones estrábicas de pocos grados de magnitud, inapreciables a simple vista, producen en ocasiones ambliopía y una pérdida de visión importante.

Las pruebas de los reflejos luminosos corneales son quizás las más rápidas y fáciles en el diagnóstico del estrabismo. Resultan especialmente útiles en niños que no colaboran o con mala fijación ocular. Para realizar la **prueba de los reflejos corneales de Hirschberg** el examinador proyecta una luz sobre la córnea de ambos ojos de manera simultánea mientras el niño mira hacia ella. Se compara entonces la situación del reflejo luminoso en la córnea de cada ojo. Si los ojos están alineados los reflejos son simétricos y, debido a la relación entre la córnea y la mácula, ligeramente nasales al centro de la pupila. Si existe estrabismo el reflejo es asimétrico y se ve descentrado en un ojo. El método de Krimsky se basa en colocar prismas delante de uno o ambos ojos para alinear los reflejos luminosos corneales. La potencia del prisma necesario para alinearlos indica el grado de desviación. Aunque se trata de una prueba rutinaria sencilla, el estudio de los reflejos luminosos corneales puede pasar por alto un estrabismo de ángulo pequeño o intermitente.

Las **pruebas de oclusión** (*cover tests*) para el estrabismo requieren la atención y colaboración del niño, una movilidad ocular adecuada y una visión razonablemente buena en los dos ojos (fig. 641.1). Si falla cualquiera de estas condiciones los resultados de estas pruebas pueden no ser válidos. Estas pruebas incluyen la de tapar-des tapar (*cover-uncover*) y la de oclusión alternante. En la primera de ellas el niño mira un objeto alejado, preferiblemente a 6 m. En los pacientes mayores de 3 años suele recurrirse a una escala de optotipos, mientras que para los niños más pequeños se emplea un juguete de colores vivos o que emita ruido y llame su atención. Mientras el niño mira el objeto de fijación el examinador le tapa un ojo y observa el

Capítulo 641

Trastornos del movimiento y alineamiento oculares

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

ESTRABISMO

El estrabismo o desalineamiento de los ojos es uno de los problemas oftalmológicos más frecuentes en niños y afecta aproximadamente al 4% de los menores de 6 años. Este trastorno puede producir pérdida de visión (ambliopía) y tener efectos psicológicos importantes. La detección y el

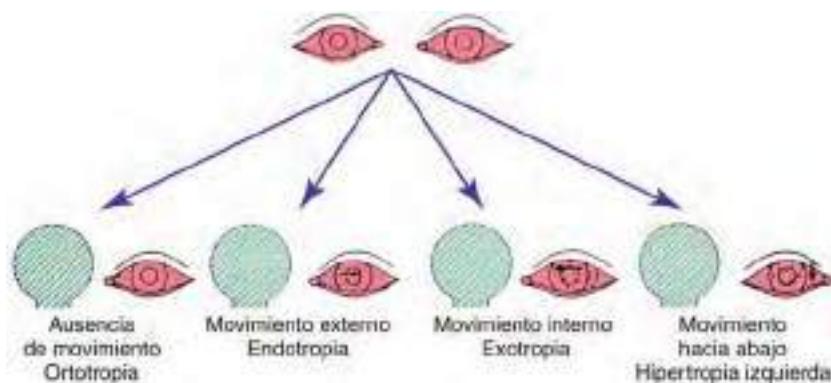


Fig. 641.1 Prueba de oclusión. En cada caso, el oclusor se coloca sobre el ojo derecho, mientras el paciente fija su mirada en un punto de fijación y el examinador observa el movimiento del ojo izquierdo del paciente. Si el ojo izquierdo no está alineado, tendrá que moverse para mirar el punto de fijación. Si no hay movimiento del ojo izquierdo, la prueba debe repetirse ocluyendo el ojo izquierdo y observando el movimiento del ojo derecho. (De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, Toth H, Basel D, editors: Nelson pediatric symptom-based diagnosis, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig. 32.6, p. 567.)

movimiento del otro. Si no ocurre ningún movimiento, no hay desviación de ese ojo. Después de examinar un ojo se repite la prueba para el otro. En la prueba de oclusión alternante, el examinador tapa y destapa cada ojo con rapidez, pasando de un lado a otro. Si el niño tiene cualquier desviación ocular, el ojo se mueve rápidamente al pasar el oclusor al otro ojo. Tanto la prueba de tapar-destapar como la de oclusión alternante deben realizarse para cerca y lejos, con y sin gafas. La prueba de tapar-destapar diferencia tropias o desviaciones manifiestas de las desviaciones latentes o **forias**.

Manifestaciones clínicas y tratamiento

La clasificación etiológica del estrabismo es compleja y debe distinguirse el tipo de desviación según la causa, y existen formas concomitantes e incomitantes.

Estrabismo concomitante

Es el tipo más habitual. No suele haber defectos en los músculos extraoculares. El grado de desviación es más o menos constante en las diversas posiciones de la mirada.

El **seudoestrabismo** (seudoendotropia) es uno de los motivos de consulta pediátrica más frecuente en lactantes. Se caracteriza por un estrabismo aparente, aunque los ejes visuales están alineados de manera correcta. Este aspecto se debe a un puente nasal ancho y plano, a pliegues epicantales prominentes o a una distancia interpupilar estrecha. El observador ve en la zona nasal menos esclerótica blanca de lo normal y el ojo parece estar desviado hacia la nariz, sobre todo cuando el niño mira de lado. Los padres a menudo refieren que cuando su hijo mira de lado el ojo se le esconde. La seudoendotropia puede diferenciarse del verdadero estrabismo porque los reflejos luminosos corneales son simétricos en ambos ojos y la prueba de tapar-destapar no detecta movimiento de refijación. Una vez confirmada la seudoendotropia hay que tranquilizar a los padres y explicarles que se corregirá con el tiempo, porque, al crecer el niño, el puente nasal se hace más prominente y desplaza los pliegues epicantales, con lo que la esclerótica nasal se equipara a la cantidad visible en la parte lateral. Lo que termina desapareciendo es la desviación aparente del ojo. Muchos padres creen que sus hijos tienen realmente una endotropia pero que se curará sola; como los niños con seudoestrabismo pueden padecer más adelante un verdadero endotropia, hay que advertir a los padres y pediatras que, si la desviación no mejora, conviene revisar al paciente.

Las **endodesviaciones** constituyen el tipo más frecuente de estrabismo en los niños y representan más del 50% de todas las desviaciones oculares. El término *endotropia congénita* es confuso, porque son pocos los niños con este diagnóstico que realmente nacen con estrabismo. Por este motivo, los lactantes en los que se confirma el inicio del cuadro antes de los 6 meses de edad se considera que sufren lo que previamente se clasificaba como endotropia congénita, aunque el término *endotropia del lactante* sea quizás más preciso.

Muchos niños presentan endotropia del lactante entre los 2-4 meses de edad (desalineaciones neonatales) que se resuelven de forma espontánea en la mayoría de los casos. Las que se resuelven sin tratamiento suelen hacerlo a las 10-12 semanas de vida y consisten en desviaciones intermitentes o variables. Los pacientes que más se benefician de una intervención activa son los que presentan endotropia persistente (10 semanas-6 meses de vida) y endotropia constante (40 dioptrías prismáticas [DP]), junto a un error refractivo $\leq +3$ dioptrías de hipermetropía y ausencia de prematuridad, retrasos del desarrollo, meningitis, nistagmo, alteraciones oculares y estrabismo incomitante o paralítico. En la figura 641.2 se detalla la forma de evaluar al paciente.

Por regla general, el ángulo de las endodesviaciones infantiles es grande y constante (fig. 641.3). Como la desviación es grande, a menudo existe fijación cruzada, es decir, que el niño mira a la derecha con su ojo izquierdo y a la izquierda con el derecho. En la fijación cruzada el paciente tiende a no alejar los ojos de la nariz (abducción), lo que puede simular una parálisis bilateral del VI par. Puede demostrarse que hay abducción con la maniobra de la cabeza de muñeca o tapando un ojo durante un período breve. Los niños con endotropia infantil tienen defectos de refracción con la misma frecuencia que los niños normales de la misma edad. En esto se diferencian del alto grado de hipermetropía típico de la endotropia acomodativa. La **ambliopía** es bastante habitual en los niños con endotropia infantil.

El objetivo principal del **tratamiento** de la endotropia infantil es eliminar o reducir en lo posible la desviación. En teoría esto conllevaría una visión normal en cada ojo, alineamiento ocular y desarrollo de visión binocular. El tratamiento precoz tiene más posibilidades de conseguir visión binocular, que sirve para mantener el alineamiento ocular a largo plazo. Una vez que se ha tratado la ambliopía asociada se realiza una intervención quirúrgica para alinear los ojos. Incluso aunque éstos se alineen de manera satisfactoria con una operación, es normal que aparezcan con posterioridad desviaciones verticales en estos niños, sobre todo hiperfunción del músculo oblicuo inferior y desviación vertical disociada. En la primera de ellas la hiperfunción del músculo oblicuo inferior produce una elevación del ojo más próximo a la nariz en la mirada lateral (fig. 641.4). En la desviación vertical disociada un ojo se desplaza con lentitud hacia arriba sin que el otro se mueva. En ambas desviaciones puede ser necesaria una nueva operación.

Es importante que los padres comprendan que aunque la primera intervención quirúrgica tenga éxito puede ser sólo el primer paso del tratamiento. Como muchos niños pueden presentar nuevas desviaciones o ambliopía con posterioridad deben ser vigilados estrechamente durante todo el período de maduración visual.

La **endotropia acomodativa** se define como una «desviación convergente de los ojos asociada con la activación del reflejo de acomodación (de enfoque)». Suele ocurrir en niños de 2-3 años con estrabismo adquirido intermitente o constante. Hay ambliopía en la mayoría de los casos.

En el mecanismo de la endotropia acomodativa intervienen la hipermetropía no corregida, la acomodación y la convergencia acomodativa.

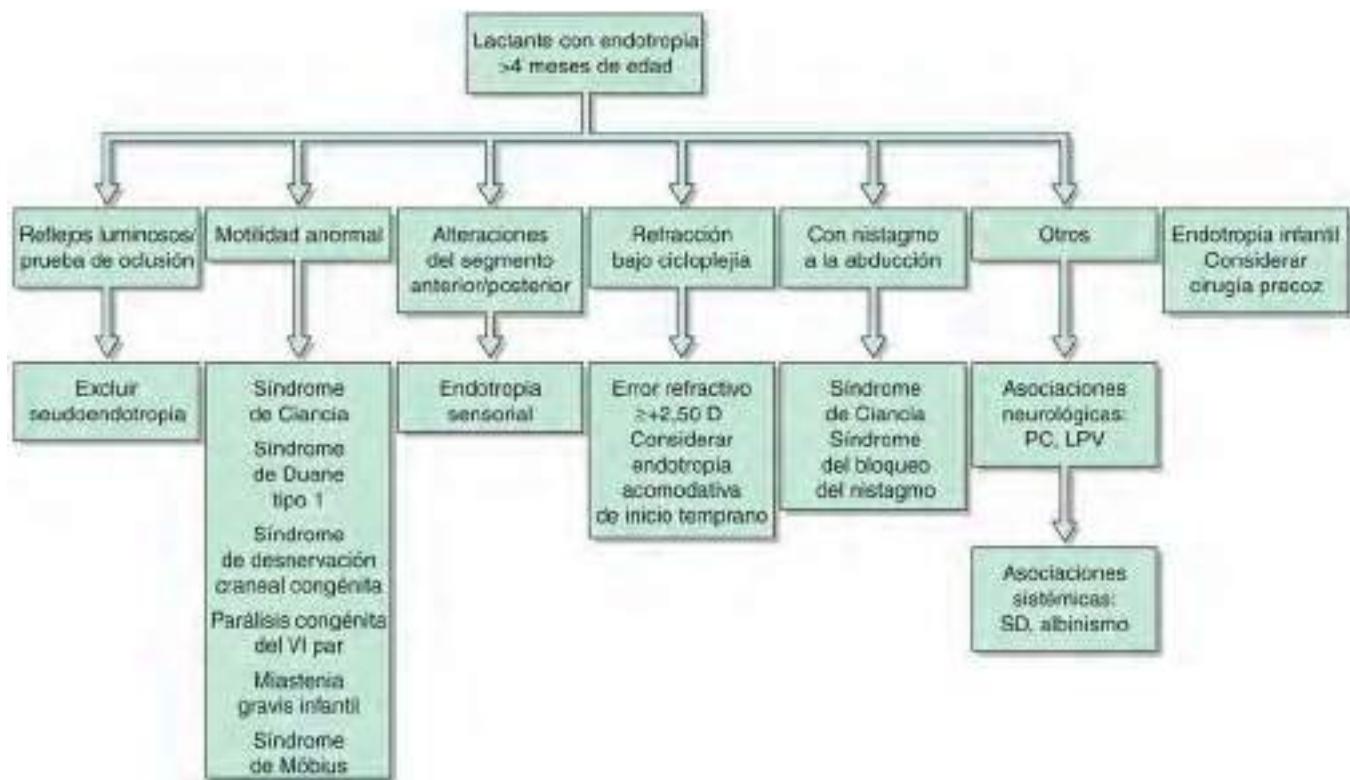


Fig. 641.2 Estudio de un lactante ≥ 4 meses de edad con endotropia. LPV, leucomalacia periventricular; PC, parálisis cerebral; SD, síndrome de Down. (De Hoyt CS, Taylor D, editors: Pediatric ophthalmology and strabismus, ed 4, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, Fig. 74.4, p. 767.)



Fig. 641.3 Endotropia congénita. Obsérvese el gran ángulo de desviación.



Fig. 641.4 Hiperfunción del músculo oblicuo inferior.

La imagen enfocada por un ojo hipermetrópico es borrosa. Si el grado de hipermetropía no es muy acusado esta borrosidad puede eliminarse mediante la acomodación (enfoque del cristalino). La acomodación está estrechamente ligada a la convergencia (movimiento de los ojos hacia la nariz), ya que ambas son necesarias para ver un objeto cercano. Si el defecto hipermetrópico del niño es alto y el grado de convergencia asociada con cada unidad de esfuerzo acomodativo también es posible que el paciente sufra endotropia.

El **tratamiento** de la endotropia acomodativa consiste en utilizar la corrección hipermetrópica completa. Estas gafas suprimen la necesidad de acomodar y eliminan así la endotropia (fig. 641.5). Aunque muchos



Fig. 641.5 Endotropia acomodativa. Control de la desviación con lentes correctoras.

padres se preocupan porque creen que sus hijos se resistirán a llevar gafas, los beneficios de la visión binocular y el menor esfuerzo necesario para ver con nitidez suponen un estímulo para usarlas y las gafas suelen ser bien aceptadas. En ocasiones, la corrección hipermetrópica completa consigue alinear los ojos en la mirada lejana, pero queda una desviación residual de cerca, que puede observarse o tratarse con lentes bifocales o cirugía.

Es importante advertir a los padres de los niños con endotropia acomodativa que el estrabismo puede empeorar aparentemente cuando no se llevan puestas las gafas prescritas. Los padres suelen decir que antes de llevar gafas el niño tenía una desviación pequeña, pero que se ha hecho más grande al quitar las gafas, y a veces creen que las gafas han aumentado el estrabismo. Este aparente empeoramiento se debe a que el niño sigue acomodando para enfocar de forma adecuada cuando se quita las gafas y este esfuerzo acomodativo aumenta la endotropia.

La mayoría de los niños mantiene los ojos derechos tras el tratamiento inicial. Como la hipermetropía suele disminuir con los años, los pacientes pueden prescindir de las gafas y seguir con los ojos alineados. En algunos pacientes persiste una endodesviación residual, incluso con las gafas puestas (endotropia no acomodativa), sobre todo si ha pasado cierto tiempo entre la aparición de la endotropia acomodativa y el tratamiento. En otros el estrabismo puede controlarse al principio con las gafas y luego empeorar a pesar de las lentes (deterioro). Está indicada la cirugía para el componente no acomodativo de la endotropia o si se produce deterioro con el fin de recuperar la visión binocular.

Las **exodesviaciones** constituyen el segundo tipo más frecuente de desalineamiento. La desviación divergente puede ser intermitente o constante; la exotropia intermitente es la más habitual en la infancia. Se caracteriza por una desviación hacia fuera de un ojo, en general cuando el niño mira a lo lejos, que se hace más frecuente con la fatiga o las enfermedades. La exposición a una luz brillante puede causar un cierre reflejo del ojo exotrópico. Como los ojos pueden mantenerse derechos al principio durante la mayoría del tiempo, la agudeza visual suele ser buena en ambos ojos y la visión binocular normal.

La edad de comienzo de la exotropia intermitente varía, aunque suele situarse entre los 6 meses y los 4 años. La decisión de intervenir quirúrgicamente se basa en la magnitud y la frecuencia de la desviación. Si ésta es pequeña y poco frecuente parece razonable observar su evolución. Si la exotropia es grande o aumenta su frecuencia, está indicada la cirugía para mantener una visión binocular normal.

La exotropia constante en raras ocasiones es congénita. Ciertas enfermedades neurológicas o anomalías de la órbita ósea, como la enfermedad de Crouzon, se asocian con estrabismo divergente. La exotropia a edades avanzadas de la vida representa en ocasiones el deterioro de una exotropia intermitente infantil. La cirugía puede restaurar la visión binocular incluso en los casos de larga evolución.

Estrabismo incomitante

Cuando existe una paresia o parálisis de algún músculo se produce un desequilibrio muscular en el que la desviación ocular varía según la dirección de la mirada. Las paresias musculares de comienzo reciente se caracterizan por síntomas de diplopía que empeora en una dirección y por la presencia de una desviación ocular que aumenta en el campo de acción del músculo parético; su magnitud es mayor cuando el niño fija con el ojo afectado. Es importante diferenciar la paresia o parálisis en un músculo extraocular de las desviaciones concomitantes porque las formas incomitantes de estrabismo a menudo se asocian con traumatismos, enfermedades sistémicas o anomalías neurológicas.

Parálisis del III par

En los niños las parálisis del III par suelen ser congénitas. Esta forma congénita se asocia a menudo con anomalías embriológicas o traumatismos obstétricos. Las parálisis adquiridas del III par en un niño pueden ser un signo ominoso de problemas neurológicos como neoplasias o aneurismas intracraneales. También se deben en ocasiones a causas menos graves, como infecciones, traumatismos céfalicos, síndromes posvirales o migraña.

La parálisis del III par, sea congénita o adquirida, suele producir exotropia. En esta situación la exotropia se acompaña de hipotropia o desviación hacia abajo del ojo afectado, así como de ptosis parcial o completa del párpado superior. Esta desviación típica se debe a la acción no contrarrestada de los músculos restantes, el recto lateral y el oblicuo superior. Si se ve afectada la rama interna del III par también habrá dilatación pupilar. Los movimientos oculares en dirección nasal, superior e inferior suelen estar limitados. Además, en los casos congénitos o traumáticos de parálisis del III par, los hallazgos clínicos y el tratamiento pueden variar de forma considerable si las fibras regeneradas se dirigen erróneamente (regeneración aberrante). Este tipo de regeneración se caracteriza por movimientos anómalos y paradójicos del párpado, el ojo y la pupila, como por ejemplo elevación del párpado, miosis o depresión del globo al intentar aducir el ojo.

Parálisis del IV par

Estas parálisis pueden ser congénitas o adquiridas. Como este nervio tiene un largo trayecto intracraneal es muy susceptible a los traumatismos craneoencefálicos. No obstante, en los niños las parálisis del IV par son más a menudo congénitas que traumáticas. Esta parálisis produce debilidad del músculo oblicuo superior, que origina desviación hacia arriba del ojo o hipertropia. Como el músculo antagonista oblicuo inferior no es contrarrestado el ojo afectado se eleva cuando mira hacia la nariz. Los niños presentan por regla general una inclinación de la cabeza hacia el hombro del lado opuesto a la parálisis, con descenso del mentón y cara girada hacia el lado sano. Esta posición aleja el ojo del área de máxima acción del músculo afectado, por lo que consigue reducir la desviación y la diplopía asociada. Como la posición anormal de la cabeza mantiene el alineamiento ocular del niño la ambliopía es rara. Al no existir alteraciones en los músculos cervicales, los intentos de corregir el torticolis mediante ejercicios y cirugía del cuello son ineficaces. La parálisis del oblicuo superior puede ser difícil de reconocer porque a veces las desviaciones céfálica y ocular son mínimas. El **tratamiento** puede incluir cirugía sobre los músculos oculares para mejorar el alineamiento ocular y eliminar la posición céfálica anormal.

Parálisis del VI par

Estas parálisis ocasionan un estrabismo acusado con incapacidad para mover el ojo hacia fuera. Los niños presentan a menudo giro de la cabeza hacia el músculo paralizado, ya que esta posición les permite conservar la visión binocular. La endotropia es mayor cuando el ojo se mueve hacia el músculo afectado.

Las parálisis congénitas del VI par son raras. La limitación en la mirada lateral en un bebé suele asociarse con otros trastornos, como la endotropia infantil o el síndrome de retracción de Duane. En los recién nacidos pueden ocurrir paresias transitorias del VI par, que suelen desaparecer de forma

espontánea antes de 6 semanas; estas paresias parecen deberse a la hipertensión craneal asociada con el trabajo de parto.

Las parálisis adquiridas del VI par en la infancia son en ocasiones un signo ominoso, ya que este nervio es susceptible a los aumentos de presión intracraneal asociados con hidrocefalia y tumores intracraneales. Otras causas de lesión del VI par en niños incluyen los traumatismos, las malformaciones vasculares, la meningitis y el síndrome de Gradenigo. En lactantes y niños mayores puede haber una parálisis benigna del VI par, indolora y adquirida, que suele estar precedida por un proceso febril o una infección de la vía respiratoria superior, y en ocasiones es recurrente. En este contexto, es común que la parálisis se recupere por completo, aunque antes de establecer este diagnóstico hay que descartar otras causas de parálisis aguda del VI par.

Síndromes con estrabismo

Las formas especiales de estrabismo presentan características clínicas poco habituales. La mayoría se deben a anomalías estructurales de los músculos extraoculares o los tejidos adyacentes. La mayoría de estos síndromes estrábicos dan lugar a desviaciones incomitantes.

Déficit monocular de la elevación

El déficit monocular de la elevación, tanto en abducción como en aducción, se refiere a la incapacidad de elevar el ojo (anteriormente denominada doble parálisis de los elevadores). Puede representar una paresia de ambos músculos elevadores, el recto superior y el oblicuo inferior, o una restricción de la elevación a causa de una fibrosis del recto inferior. Cuando el niño fija con el ojo no parético, el ojo afectado se encuentra hipotrópico y el párpado superior parece ptósico. La fijación con el ojo parético ocasiona hipertropia del ojo sano y elimina la ptosis (fig. 641.6). Como la ptosis aparente en realidad es secundaria al estrabismo, la corrección de la hipotropia corrige la seudoptosis.

Síndrome de Duane

Este trastorno congénito de la motilidad ocular se caracteriza por la retracción del globo al aducir. Se atribuye a la ausencia del núcleo del VI par y a la inervación anómala del músculo recto lateral, que produce la contracción simultánea de los músculos rectos medial y lateral al intentar la aducción del ojo afectado. Dentro del espectro de este síndrome el paciente presenta a veces déficit de abducción o de aducción, así como elevación o depresión del ojo afectado al intentar aducirlo. Puede haber endotropia, exotropia o los ojos pueden estar relativamente alineados. Muchos pacientes presentan una posición compensadora de la cabeza para mantener una visión única. En algunos casos aparece ambliopía. La cirugía está indicada en ocasiones para mejorar el alineamiento ocular o

para reducir un torticolis acusado. El síndrome de Duane suele ocurrir de forma esporádica. A veces se hereda con patrón autosómico dominante. Suele presentarse de manera aislada, aunque en ocasiones se asocia con otras anomalías oculares o sistémicas.

Síndrome de Möbius

Los hallazgos típicos del síndrome de Möbius son la paresia facial congénita y la debilidad de la abducción. La parálisis facial es por lo común bilateral, con frecuencia asimétrica e incompleta y tiende a respetar la mitad inferior de la cara y el platisma. Pueden aparecer ectropión, epífora y queratopatía por exposición. El defecto de abducción puede ser unilateral o bilateral. Es frecuente la endotropia. Se desconoce la causa, aunque podría tratarse de un desarrollo defectuoso de los núcleos de los pares craneales, una hipoplásia muscular o una combinación de factores centrales y periféricos. Se ha informado de algunos casos familiares. Entre las posibles malformaciones congénitas asociadas se incluyen ptosis, parálisis palatina y lingual, sordera, defectos de los músculos lingüales y pectorales, micrognatia, sindactilia, dedos supernumerarios o ausencia de manos, pies, dedos o dedos gordos del pie. Está indicada la corrección quirúrgica de la endotropia y hay que tratar la posible ambliopía.

Síndrome de Brown

En este síndrome está restringida total o parcialmente la elevación del ojo en la posición de aducción (fig. 641.7). Es habitual que se asocie con una desviación hacia abajo del ojo afectado en aducción y puede haber un torticolis compensador. El síndrome de Brown aparece a consecuencia de una limitación del movimiento del tendón del oblicuo superior a su paso por la tróclea. Se pueden observar casos congénitos y adquiridos. Puede haber casos de síndrome de Brown adquirido después de traumatismos orbitarios que afecten a la región de la tróclea o tras cirugía de senos. También se asocia con procesos inflamatorios, sobre todo sinusitis y artritis reumatoide infantil.

El síndrome de Brown adquirido responde en ocasiones a los antiinflamatorios no esteroideos o los corticoides. La cirugía es útil en algunos casos seleccionados de síndrome de Brown.

Síndrome de Parinaud

Este epónimo denomina una parálisis de la mirada vertical, aislada o asociada con paresia pupilar o parálisis nuclear del III par. Indica una lesión del tegumento mesencefálico. Los signos oftalmológicos incluyen parálisis de la mirada vertical, disociación de las respuestas pupilares a la luz y la proximidad, parálisis pupalomotor generalizada, corectopia, discoria, trastornos acomodativos, retracción palpebral patológica, ptosis, paresia de músculos extraoculares y parálisis de convergencia. Algunos casos muestran espasmos de la convergencia, nistagmo de convergencia-retracción y nistagmo vertical, sobre todo al intentar la mirada vertical. La combinación de estos signos se denomina **síndrome del acueducto de Silvio**.

La causa principal de parálisis de la mirada vertical con signos mesencefálicos asociados en los niños son los tumores de la epífisis o del tercer ventrículo. El diagnóstico diferencial incluye también traumatismos y enfermedades desmielinizantes. En los niños con hidrocefalia el deterioro de la mirada vertical y la retracción palpebral patológica conforman el signo de la puesta de sol. A veces se encuentra en recién nacidos sanos una alteración transitoria supranuclear de la mirada.



Fig. 641.6 Parálisis doble de elevadores del ojo derecho. Obsérvese cómo desaparece la ptosis aparente cuando se fija con el ojo afectado.



Fig. 641.7 Síndrome de Brown del ojo derecho.

APRAXIA OCULOMOTORA CONGÉNITA

Este trastorno congénito de la mirada conjugada se caracteriza por un defecto en la mirada horizontal voluntaria, movimientos compensadores en resorte de la cabeza y conservación de los movimientos oculares de seguimiento lento y reflejo. Otros posibles hallazgos son ausencia de la fase rápida (de refijación) del nistagmo optocinético y desviación obligada de los ojos en sentido opuesto cuando se gira el cuerpo. Los niños afectados en general son incapaces de mirar con rapidez a los lados de forma voluntaria cuando se les llama o de ver un objeto de localización excéntrica, aunque sí pueden seguir un objeto que se mueve con lentitud hacia los lados. Para compensar este defecto en los movimientos oculares intencionados, los niños giran bruscamente la cabeza para llevar los ojos a la posición deseada y suelen parpadear varias veces para intentar cambiar la fijación. Los signos tienden a atenuarse con los años.

Se desconoce la patogenia de la apraxia oculomotora congénita. Podría deberse a un retraso en la mielinización de las vías motoras oculares. En algunos pacientes se han encontrado anomalías estructurales del sistema nervioso central, como agenesia del cuerpo calloso y el vermis cerebeloso, porencefalía, hamartoma del orificio de Monro y macrocefalia. Muchos niños con apraxia oculomotora congénita sufren retrasos en el desarrollo motor y cognitivo.

NISTAGMO

El nistagmo (oscilaciones rítmicas de uno o ambos ojos) se debe a alteraciones en cualquiera de los tres mecanismos básicos que regulan la posición y los movimientos oculares: la fijación, la mirada conjugada y el mecanismo vestibular. Además, existe un nistagmo fisiológico que puede ponerse de manifiesto con los estímulos apropiados ([tabla 641.1](#)).

El **nistagmo sensorial congénito** se asocia generalmente con anomalías oculares que producen descenso de agudeza visual; entre los trastornos que producen nistagmo de aparición precoz destacan el albinismo, la aniridia, la acromatopsia, las cataratas congénitas, las maculopatías congénitas y la atrofia óptica congénita. En ocasiones el nistagmo se hereda con patrón dominante o ligado al cromosoma X sin anomalías oculares evidentes.

El **nistagmo motor idiopático congénito** se caracteriza por oscilaciones horizontales en resorte que dependen de la mirada; así, el nistagmo es más acusado en algunas posiciones de la mirada que en otras, y bate en la dirección de la mirada. No hay defectos anatómicos oculares que expliquen este nistagmo y la agudeza visual suele ser casi normal. Puede haber un punto nulo en el que el nistagmo se atenúa y la visión mejora; es típico que la cabeza adopte una posición compensadora, girando hacia la posición de menor nistagmo. Se desconoce el origen de este nistagmo congénito en resorte que, en ocasiones, es hereditario. Pueden operarse los músculos oculares para eliminar la posición anormal de la cabeza haciendo coincidir el punto de mejor visión con la mirada al frente.

El **nistagmo adquirido** requiere un estudio a fondo inmediato. Son especialmente preocupantes el nistagmo inducido por la mirada y el nistagmo parético, que se asocian con enfermedades cerebelosas, troncoencefálicas o cerebrales.

El **nistagmo de convergencia o retracción** es el movimiento repetitivo de los ojos hacia la órbita o en convergencia. Suele asociarse con una parálisis de la mirada vertical en el contexto de un síndrome de Parinaud (del acueducto de Silvio), de origen neoplásico, vascular o inflamatorio. En los niños el nistagmo de retracción sugiere principalmente un pinealoma o hidrocefalia.

En las [figuras 641.8 y 641.9](#) y en la [tabla 641.2](#) se muestra una estrategia diagnóstica para el nistagmo.

Tabla 641.1 Patrones específicos de nistagmo

PATRÓN	DESCRIPCIÓN	TRASTORNOS ASOCIADOS
Nistagmo latente	Nistagmo en resorte conjugado hacia el ojo que ve	Defectos de visión congénitos, aparece al ocluir un ojo
Nistagmo latente manifiesto	Fase rápida hacia el ojo que ve	Estrabismo, nistagmo idiopático congénito
Alternante periódico	Ciclos horizontales u horizontales-rotatorios que cambian de dirección	Causado por enfermedades visuales o neurológicas
Nistagmo en balancín	Elevación e intorsión de un ojo asociadas con descenso y extorsión del otro	Suele asociarse con defectos del quiasma óptico
Nistagmo de retracción	Los ojos se retraen hacia la órbita o convergen	Causado por presión sobre el tegmento mesencefálico (síndrome de Parinaud)
Nistagmo inducido por la mirada	Nistagmo en resorte en la dirección de la mirada	Causado por fármacos, lesiones troncoencefálicas o disfunción laberíntica
Nistagmo parético	Nistagmo que bate para mantener la mirada excéntrica	Enfermedad cerebelosa
Nistagmo hacia abajo	Fase rápida hacia abajo	Lesiones de la fosa posterior, fármacos
Nistagmo hacia arriba	Fase rápida hacia arriba	Lesiones del troncoencéfalo y el cerebelo; algunas enfermedades visuales
Nistagmo vestibular	Batidas horizontales-torsionales u horizontales	Disfunción del sistema vestibular
Nistagmo asimétrico o monocular	Nistagmo vertical pendular	Enfermedades de la retina y las vías visuales
Espasmo salutatorio (<i>spasmus nutans</i>)	Nistagmo pendular fino y rápido	Torticolis, cabeceos; idiopático o por gliomas de la vía visual

De Kliegman R: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, Philadelphia, 1996, WB Saunders.

Tabla 641.2 Características diferenciadoras clave de las variedades central y periférica del nistagmo posicional y espontáneo

TIPO DE NISTAGMO	PERIFÉRICO (NERVIO Y ÓRGANO TERMINAL)	CENTRAL (TRONCO DEL ENCÉFALO Y CEREBELO)
Espontáneo	Unidireccional, fase rápida en dirección opuesta a la lesión, torsional horizontal combinado, inhibido por la fijación	Bidireccional o unidireccional, a menudo torsional, vertical u horizontal puro; no inhibido por la fijación
Posicional estático	Fijo o de dirección cambiante, inhibido por la fijación	Fijo o de dirección cambiante, no inhibido por la fijación
Posicional paroxístico	Vertical-torsional, en ocasiones horizontal-torsional, vértigo prominente, fatigable, con latencia	A menudo vertical puro, vértigo menos prominente, sin latencia, no fatigable

De Goldman L, Schafer Al, editors: *Goldman-Cecil medicine*, ed 25, Philadelphia, 2016, Elsevier Table 424.5, p. 2579.

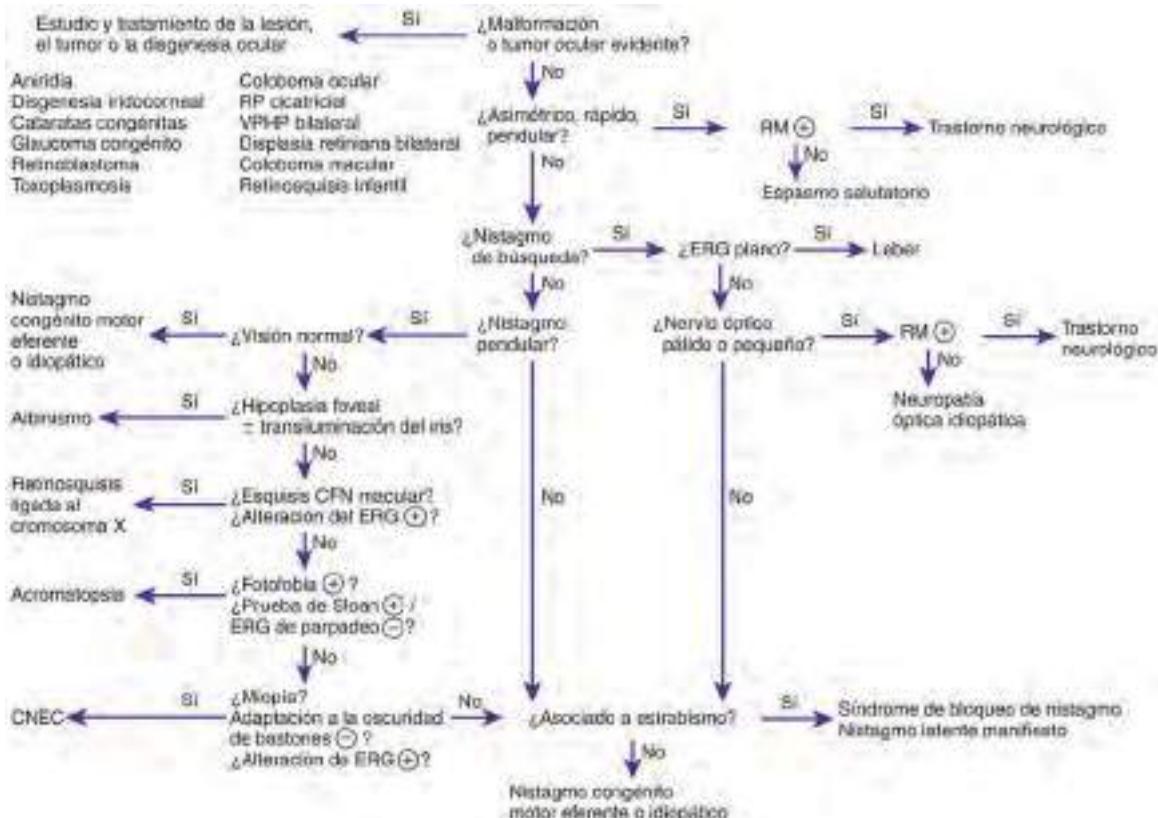


Fig. 641.8 Algoritmo para el estudio de un lactante con nistagmo. ⊕, positivo; ⊖, negativo; CFN, capa de fibras nerviosas; CNEC, ceguera nocturna estacionaria congénita; ERG, electrorretinograma; RP, retinopatía del prematuro; VPHP, vitreo primario hiperplásico persistente. (De Nelson LB: Harley's pediatric ophthalmology, ed 4, Philadelphia, 1998, WB Saunders, p. 470.)

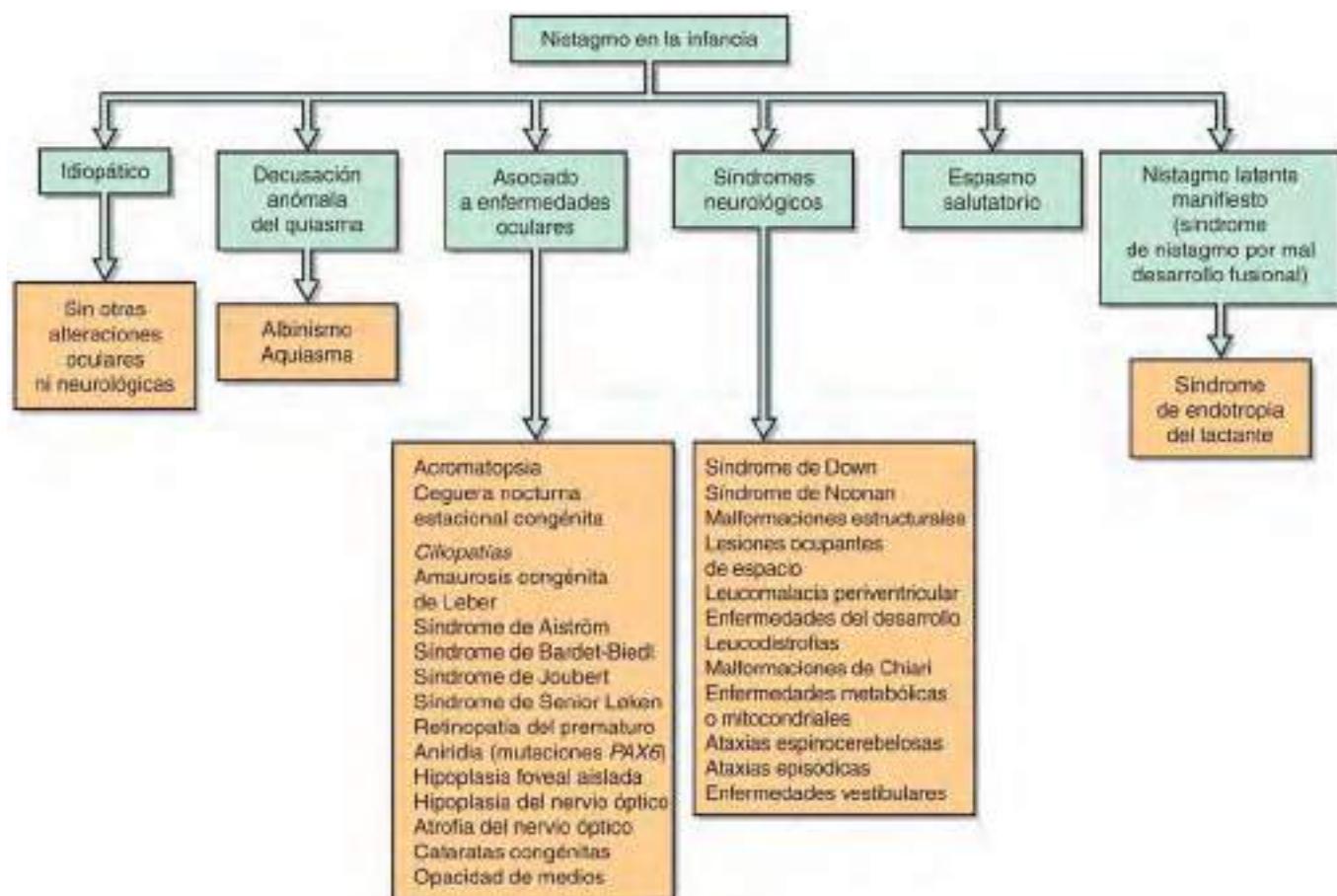


Fig. 641.9 Clasificación del nistagmo según las enfermedades asociadas. (De Hoyt CS, Taylor D, editors: Pediatric ophthalmology and strabismus, ed 4, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, Fig. 89.2, p. 910.)

Tabla 641.3 Patrones específicos de movimientos oculares no nistágicos

PATRÓN	DESCRIPCIÓN	TRASTORNOS ASOCIADOS
Opsoclonía	Movimientos conjugados multidireccionales de frecuencia y amplitud variables	Hidrocefalia, lesiones troncoencefálicas y cerebelosas, neuroblastoma, síndrome paraneoplásico
Dismetría ocular	Sacádico excesivo en la fijación rápida	Disfunción cerebelosa
Aleteo (<i>flutter</i>) ocular	Oscilaciones horizontales en la mirada al frente, a veces al parpadear	Lesión cerebelosa, hidrocefalia o neoplasia del sistema nervioso central
Balanceo (<i>bobbing</i>) ocular	Batida hacia abajo desde la posición primaria, se mantiene unos segundos y vuelve	Lesión de la protuberancia
Mioclonía ocular	Oscilaciones pendulares rítmicas a uno y otro lado de los ojos, con movimientos sincrónicos de músculos no oculares	Lesión del núcleo rojo, el núcleo olivar inferior y el núcleo dentado ipsilateral

De Kliegman R: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, Philadelphia, 1996, WB Saunders.

El **espasmo salutatorio** (*spasmus nutans*) es un tipo especial de nistagmo infantil adquirido (v. también cap. 615). En su forma completa se caracteriza por la **tríada** de nistagmo pendular, cabeceos y torticolis. El nistagmo típico es muy fino, rápido, horizontal y pendular, a menudo asimétrico o incluso unilateral. Suelen aparecer durante el primer o segundo año de vida. Los diversos componentes de la tríada pueden presentarse a edades diferentes. En muchos casos la enfermedad es benigna y autolimitada, y suele durar pocos meses o varios años. Se desconoce la causa de este tipo clásico de espasmo salutatorio, que suele desaparecer espontáneamente. Algunos niños con signos parecidos tienen un tumor cerebral subyacente, sobre todo gliomas ópticos hipotalámicos y quiasmáticos, por lo que es recomendable una exploración neurológica y radiológica completa y un seguimiento cuidadoso de los lactantes y niños con nistagmo.

OTROS MOVIMIENTOS OCULARES ANORMALES

Existen otros tipos de movimientos oculares anormales que deben diferenciarse del nistagmo verdadero, sobre todo la opsoclonía, la dismetría ocular y el aleteo ocular (*flutter*) (tabla 641.3).

Opsoclonía

La opsoclonía y los movimientos conjugados atáxicos son movimientos oculares espontáneos, arrítmicos, multidireccionales y caóticos. Los ojos parecen estar agitados, con ataques de movimientos conjugados de dirección y amplitud variables. La opsoclonía suele asociarse con encefalitis infecciosa o autoinmune y puede ser el primer signo de un neuroblastoma u otros tumores en el contexto de un síndrome paraneoplásico.

Dismetría oculomotora

Este trastorno es semejante a la dismetría de las extremidades. Los individuos afectados presentan falta de precisión para realizar los movimientos de refijación, que se caracterizan por un sacádico excesivo (o insuficiente) con varias oscilaciones correctoras a uno y otro lado al mirar de un punto a otro. La dismetría oculomotora es un signo de lesiones del cerebro o de las vías cerebelosas.

Oscilaciones aleteantes

Consisten en oscilaciones horizontales intermitentes a uno y otro lado que pueden ocurrir de forma espontánea o al cambiar la fijación. Son típicas de las enfermedades cerebelosas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 642 Anomalías de los párpados

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

PTOSIS

En la blefaroptosis, el párpado superior está por debajo de su nivel normal. La ptosis congénita suele deberse a una distrofia localizada del músculo elevador cuyas fibras estriadas han sido reemplazadas por tejido fibroso. La alteración puede ser unilateral o bilateral y a veces familiar, transmitiéndose con patrón dominante.

Los padres con frecuencia refieren que el ojo de su hijo parece más pequeño a causa del descenso palpebral. El surco palpebral, donde se insertan normalmente las fibras del elevador bajo la superficie cutánea, está poco pronunciado o ausente. Como el músculo ha sido reemplazado por tejido fibroso, el párpado no puede descender por completo en la mirada hacia abajo (retraso palpebral). Si la ptosis es pronunciada el niño a menudo intenta elevar el párpado subiendo las cejas o adoptando una posición de cabeza con el mentón levantado para mantener la visión binocular.

La **ptosis mandibular de Marcus Gunn** (sincinesia maxilopalpebral) supone el 5% de las ptosis infantiles. En este síndrome existe una sincinesia anormal entre los pares craneales III y V que hace que el párpado se eleve con los movimientos de la mandíbula. Al masticar o succionar, el niño abre mucho el ojo, fenómeno que resulta a veces más ostensible que la misma ptosis (fig. 642.1).

Aunque la ptosis en los niños a menudo es un hallazgo aislado, también se asocia con otros trastornos oculares o sistémicos. Entre estos últimos se encuentran la miastenia gravis, la distrofia muscular y el botulismo; las enfermedades oculares incluyen la ptosis mecánica secundaria a tumores palpebrales, el síndrome de blefarofimosis, el desarrollo defectuoso del complejo elevador-recto superior y la parálisis congénita o adquirida del III par. Se observa una ptosis leve en el síndrome de Horner (v. cap. 640). Por tanto, debe realizarse una exploración oftalmológica y general completa en los niños con ptosis.

La ptosis puede provocar **ambliopía** secundaria a la oclusión del eje visual por el párpado (por privación) o al astigmatismo inducido (anisometrópica). Si aparece ambliopía debe tratarse antes que la ptosis.

El **tratamiento** de la ptosis infantil está indicado para corregir una posición anormal de la cabeza, mejorar el campo visual, evitar la ambliopía y restaurar el aspecto normal de los párpados. El momento de la intervención depende del grado de ptosis, de su repercusión funcional y estética, de la presencia de posturas compensadoras, de los deseos paternos y de la opinión del cirujano. La técnica quirúrgica varía según el grado de función del músculo elevador del párpado. Puede recurrirse a una resección de



Fig. 642.1 Fenómeno de la ptosis mandibular de Marcus Gunn. **A**, Ptosis del párpado superior izquierdo. **B**, El párpado izquierdo se levanta mientras el paciente toma el biberón. (De Martin RJ, Fanaroff AA, Walsch MC, editors: Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine, ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig. 103.2.)

dicho músculo en niños con función moderada o buena. En los pacientes con función mala o ausente suele ser necesaria una suspensión frontal. Esta técnica consiste en colgar el tarso palpebral del músculo frontal con un material de suspensión, lo que permite que el paciente eleve mejor el párpado contrayendo la ceja y el músculo frontal. La ambliopía aún puede existir incluso después de la corrección quirúrgica y debe tratarse si está presente.

PLIEGUES EPICANTALES

Estos pliegues cutáneos verticales u oblicuos se extienden a cada lado del puente de la nariz desde la ceja o la región palpebral, cubriendo el canto interno. Aparecen en mayor o menor medida en todos los niños pequeños y se hacen menos ostensibles con el tiempo. Pueden tener una anchura tal que cubran la parte medial del ojo, simulando un estrabismo (seudoendotropia). Los pliegues epicantales forman parte de muchos síndromes, incluidas cromosomopatías (trisomías) y alteraciones de genes individuales.

LAGOFTALMOS

En esta enfermedad es difícil o imposible cerrar los párpados por completo sobre el ojo. Puede ser paralítico, a causa de una parálisis facial que afecte al músculo orbicular, o espástico, como en la tirotoxicosis. Puede ser estructural si existe retracción o acortamiento de los párpados por cicatrices o atrofia tras quemaduras u otras enfermedades. Los niños con diversos tipos de craneostosis pueden presentar un lagoftalmos problemático. Los lactantes con membrana de colodión en ocasiones presentan un lagoftalmos transitorio, debido al efecto restrictivo de la membrana sobre los párpados. El lagoftalmos puede ser consecuencia de una proptosis o un **bufotalmos** (agrandamiento corneal debido a la presencia de elevación de la presión intraocular), en los que los párpados, aunque sean normales, no pueden cubrir por completo el globo agrandado o protuberante. Existe en ocasiones cierto grado de lagoftalmos fisiológico durante el sueño, aunque el lagoftalmos funcional en un paciente debilitado o inconsciente puede suponer un problema.

En pacientes con lagoftalmos la exposición del ojo puede originar desecación, infección, ulceración corneal o perforación, con la consiguiente pérdida de visión o incluso del globo ocular. Por tanto, es fundamental proteger el ojo mediante lágrimas artificiales, pomadas oftálmicas o cámaras húmedas. Deben evitarse los parches de gasa, ya que pueden causar abrasiones corneales. En ciertos casos se requiere un cierre quirúrgico de los párpados (tarsorrafia) para proteger el ojo a largo plazo.

RETRACCIÓN PALPEBRAL

La retracción patológica del párpado puede ser miógena o neurógena. La retracción miógena del párpado superior se presenta en la **tirotoxicosis**, en la que se asocia con 3 signos clínicos: la mirada atónica (signo de Dalrymple), el parpadeo infrecuente (signo de Stellwag) y el retraso del párpado superior al mirar hacia abajo (signo de von Graefe).

La retracción neurógena de los párpados aparece a veces en lesiones del mesencéfalo anterior. La retracción palpebral forma parte del **síndrome del acueducto de Silvio**. En los niños a menudo es signo de hidrocefalia. Puede asociarse con meningitis. En el síndrome de ptosis mandibular de Marcus Gunn existe una retracción paradójica del párpado. También se observa al intentar mover el ojo tras la recuperación de una parálisis



Fig. 642.2 Epiblafaron.

del III par si se ha producido una regeneración aberrante de las fibras oculomotoras.

La mirada de asombro y la retracción palpebral fisiológica o refleja («se salen los ojos») de los lactantes, a diferencia de la retracción palpebral patológica, ocurre en respuesta a la reducción súbita de la iluminación o como una reacción de sorpresa.

ECTROPIÓN, ENTROPIÓN Y EPIBLÉFARON

El **ectropión** es la eversión del borde palpebral, que en ocasiones produce rebosamiento de lágrimas (epífora) con la consiguiente maceración cutánea del párpado, inflamación de la conjuntiva expuesta o queratopatía superficial por exposición. Con frecuencia se debe a cicatrización por inflamaciones, quemaduras o traumatismos, o bien a debilidad del músculo orbicular después de una parálisis facial; estas formas pueden corregirse quirúrgicamente. Es fundamental proteger la córnea. También puede producirse ectropión en niños con desarrollo defectuoso del ligamento cantal externo, como ocurre en el síndrome de Down.

El **entropión** es la inversión del borde palpebral, que origina a veces molestias y lesiones corneales por la desviación hacia dentro de las pestañas (triquiasis). Una causa importante es la cicatrización secundaria a inflamaciones como el tracoma o el síndrome de Stevens-Johnson. También existe una rara forma congénita. La corrección quirúrgica es eficaz en muchos casos.

El **epiblafaron** es frecuente en niños y en ocasiones se confunde con el entropión. Se caracteriza por un enrollamiento cutáneo por debajo de las pestañas del párpado inferior que hace que estas se dirijan verticalmente y contacten con la córnea (fig. 642.2). A diferencia del entropión, el borde palpebral no está rotado hacia el globo. El epiblafaron suele desaparecer de manera espontánea. Si empieza a producirse cicatrización corneal puede ser necesaria la corrección quirúrgica.

BLEFAROESPASMO

Este cierre espástico o repetitivo de los párpados puede deberse a enfermedades que irriten la córnea, la conjuntiva o el nervio facial; a fatiga o defecto de refracción no corregido, o ser un tic normal. Hay que realizar una

exploración oftalmológica completa para descartar causas patológicas, como triquiasis, conjuntivitis, queratitis o cuerpos extraños. Puede eliminarse mediante inyección local de toxina botulínica, aunque hay que repetirla con frecuencia.

BLEFARITIS

Esta inflamación de los bordes palpebrales se caracteriza por eritema, costras y escamas acompañados de síntomas de irritación, quemazón y prurito. La enfermedad suele ser bilateral y crónica o recurrente. Los dos tipos principales son el **estafilocócico** y el **seborreico**. En la blefaritis estafilocócica es normal la ulceración del borde palpebral, se caen las pestañas y aparecen a menudo conjuntivitis o queratitis superficial. En la blefaritis seborreica las escamas suelen ser grasas, el borde del párpado está menos enrojecido y en general no hay ulceraciones. Comúnmente la blefaritis se presenta como una combinación de los dos tipos.

En el **tratamiento** de ambas formas es importante limpiar bien los bordes palpebrales con un paño o un bastoncillo de algodón húmedo para eliminar las escamas y las costras. La blefaritis estafilocócica se trata con un antibiótico antiestafilocócico aplicado directamente sobre el borde palpebral. Cuando el niño tiene seborrea es importante tratar al mismo tiempo el cuero cabelludo.

La pediculosis palpebral puede producir un cuadro clínico de blefaritis. Los piojos se eliminan con pomada oftálmica de vaselina aplicada al borde palpebral y las pestañas. Las liendres deben retirarse mecánicamente de las pestañas. Debe recordarse que la pediculosis puede constituir una enfermedad de transmisión sexual. La afectación palpebral por el virus del morsugo contagioso también puede producir blefaritis.

ORZUELO

La infección de las glándulas del párpado puede ser aguda o subaguda y se caracteriza por tumefacción dolorosa y enrojecimiento localizados. El agente habitual es *Staphylococcus aureus*. Cuando se infecta una glándula de Meibomio la lesión se denomina orzuelo interno; el absceso es mayor y con la punta hacia la piel o la superficie conjuntival. Si la infección se localiza en una glándula de Zeis o de Moll (orzuelo externo) el absceso suele ser más pequeño y superficial y con la punta en el borde palpebral.

El **tratamiento** consiste en la aplicación frecuente de compresas calientes y, si es necesario, en la incisión y el drenaje quirúrgicos. Además, a menudo se usan antibióticos tópicos. Si no se trata la infección puede progresar a celulitis palpebral u orbitaria, que requiere el uso de antibióticos sistémicos.

CHALAZIÓN

El chalazión es la inflamación granulomatosa de una glándula de Meibomio que se caracteriza por la presencia de un nódulo firme e indoloro en los párpados superior o inferior. Esta lesión tiende a ser crónica y se diferencia del orzuelo interno por la ausencia de signos inflamatorios agudos. Aunque muchos chalazones se resuelven de manera espontánea puede ser necesario extirparlos si su crecimiento ocasiona distorsión visual (por el astigmatismo inducido al presionar sobre el globo) o si son estéticamente inaceptables. Los pacientes que sufren chalazones frecuentes o que presentan alteraciones corneales importantes por una blefaritis subyacente pueden mejorar con eritromicina o azitromicina sistémica a dosis bajas.

COLOBOMA PALPEBRAL

Este defecto del párpado varía desde una pequeña indentación o muesca de su borde libre hasta un gran defecto que afecta a casi todo el párpado. Si el defecto es extenso puede ocasionar ulceración y opacidades corneales a causa de la exposición. Se recomienda la corrección quirúrgica precoz del defecto palpebral. Con frecuencia se asocia con otras deformidades, como quistes dermoides o dermolipomas del globo ocular, que a veces están situados en la posición correspondiente al defecto palpebral. Los colobomas palpebrales también se asocian con malformaciones faciales mayores, como en la disostosis mandibulofacial (síndrome de Franceschetti o de Treacher Collins).



Fig. 642.3 Hemangioma capilar del párpado. (Por cortesía de la Dra. Amy Nopper y el Dr. Brandon Newell.)

TUMORES DEL PÁRPADO

Muchos tumores palpebrales se originan en estructuras superficiales (epitelio y glándulas sebáceas). Los nevos pueden aparecer en la primera infancia y la mayoría son de la unión. Los nevos compuestos tienden a desarrollarse en la época prepupal y los nevos dérmicos en la pubertad. Los tumores epiteliales malignos (basaliomas, carcinomas de células basales, carcinomas epidermoides) son raros en la infancia, aunque en ocasiones se observan en el síndrome del nevo de células basales y en las lesiones malignas de la xeroderma pigmentosa y el síndrome de Rothmund-Thomson.

Otros tumores palpebrales se originan en estructuras más profundas (tejidos nerviosos, vasculares y conjuntivos). Los **hemangiomas capilares** son especialmente frecuentes en niños (fig. 642.3). Muchos tienden a regresar de manera espontánea, aunque a veces presentan un crecimiento explosivo durante los primeros meses. En muchos casos el mejor tratamiento de estos hemangiomas consiste en observar su involución espontánea (v. cap. 669). En caso de lesiones de expansión rápida, que pueden causar ambliopía por obstrucción del eje visual o astigmatismo inducido, debe valorarse el **tratamiento**. Se ha demostrado que el propranolol sistémico es un tratamiento eficaz que no presenta los riesgos asociados al uso de corticoides. Entre otras opciones terapéuticas se encuentran el timolol tópico, los corticoides (sistémicos o mediante inyección directa) y la escisión quirúrgica. El *nevus flammeus* (mancha de vino tinto) es un hemangioma que no involuciona y se presenta de forma aislada o asociado con otros signos del síndrome de Sturge-Weber. Los pacientes afectados deben ser revisados por el riesgo de glaucoma. Los **linfangiomas** del párpado son tumores firmes congénitos o muy precoces que tienden a aumentar lentamente de tamaño durante la etapa de crecimiento. La afectación conjuntival asociada, caracterizada por una masa quística, sinuosa y transparente, facilita el diagnóstico. En algunos casos puede haber afectación orbital. El **tratamiento** puede incluir terapia esclerosante, drenaje percutáneo o escisión quirúrgica.

Los neuromas plexiformes del párpado son típicos de niños con neurofibromatosis, que se presenta a menudo como una ptosis que puede adoptar forma de S. Los párpados pueden verse afectados por otros tumores, como el retinoblastoma, el neuroblastoma y el rhabdomiosarcoma de la órbita, enfermedades que se estudian en otros capítulos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 643

Enfermedades del aparato lagrimal

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

LA PELÍCULA LAGRIMAL

La película lagrimal que baña el ojo en realidad es una estructura compleja compuesta por tres capas. La capa más interna de mucina es segregada por las células caliciformes y epiteliales de la conjuntiva y por las células acinares de la glándula lagrimal. Sirve para estabilizar la lágrima y facilitar su adherencia a la conjuntiva y la córnea. La capa acuosa intermedia constituye el 98% de la película lagrimal y es producida por las glándulas lagrimales principal y accesorias. Contiene varios electrólitos, proteínas y anticuerpos. La capa lipídica más externa procede principalmente de las glándulas sebáceas de Meibomio del párpado y retrasa la evaporación de la película lagrimal. Las lágrimas se drenan medialmente a través de los puntos del borde palpebral y fluyen por los canalículos hacia el saco lagrimal, desde donde pasan al conducto nasolagrimal hasta llegar a la nariz (fig. 643.1). Los recién nacidos prematuros tienen menor secreción de lágrima, lo que puede ocultar una posible obstrucción del conducto nasolagrimal y favorecer la concentración de las medicaciones tópicas. La producción lagrimal alcanza los niveles adultos aproximadamente cuando el niño está a término.

DACRIOESTENOSIS

La **obstrucción congénita del conducto nasolagrimal** (OCCNL) o dacriostenosis es el trastorno lagrimal más frecuente y aparece hasta en el 20% de los neonatos. Suele deberse a una falta de canalización de las células epiteliales que forman el conducto nasolagrimal cuando penetra en la fosa nasal por debajo del cornete inferior (válvula de Hasner). Los signos de OCCNL pueden estar presentes al nacer o demorarse hasta que se alcanza una producción normal de lágrima. Entre ellos se encuentra el aumento del menisco lagrimal, el rebosamiento de lágrimas hacia el párpado y la mejilla y el reflujo del material mucoide que se forma en el saco lagrimal. Puede haber eritema o maceración cutáneos por la irritación de las lágrimas y las secreciones o por frotamiento. Si el bloqueo es completo estos signos pueden ser acusados y continuos. Si la obstrucción es parcial el conducto nasolagrimal será capaz

de drenar la secreción basal de lágrimas, aunque aparecerá o aumentará la epífora en los períodos de mayor producción lagrimal (exposición al frío, viento o luz del sol) o de mayor cierre del extremo distal del conducto (edema de la mucosa nasal).

Los lactantes que presentan un mayor riesgo de OCCNL son aquellos con trisomía 21, síndrome EEC (ectrodactilia, displasia ectodérmica y hendiduras orofaciales), síndrome branquio-óculo-facial, displasias craneo-metáfisis o craneoafiasias, síndrome LADD (lagrimo-aurículo-dento-digital), síndrome CHARGE (coloboma, alteraciones cardíacas, atresia de coanas, retraso, alteraciones genitales y del pabellón auricular) y síndrome de Goldenhar.

Los bebés con OCCNL pueden sufrir infección e inflamación aguda del saco lagrimal (**daciocistitis**), de los tejidos circundantes (**pericistitis**) o, rara vez, celulitis periorbitaria. En la dacriocistitis la región del saco está tumefacta, enrojecida y sensible, y los pacientes presentan en ocasiones signos sistémicos de infección, como fiebre e irritabilidad.

El **tratamiento** primario de la obstrucción no complicada del conducto nasolagrimal es un régimen de masajes nasolagrimales, en general 2-3 veces al día, acompañados de limpieza de los párpados con agua templada. Se emplearán antibióticos tópicos para el control de la secreción mucopurulenta. Si la piel se encuentra macerada puede aplicarse una pomada oftálmica suave en los párpados. La mayoría de los casos de OCCNL desaparecen espontáneamente, el 96% antes del primer año de edad. En aquellos niños en los que no sucede esto puede sondarse el conducto nasolagrimal en la consulta bajo anestesia tópica, con una tasa de curaciones cercana al 80%. Algunos oftalmólogos proceden a la intubación del sistema nasolagrimal en el mismo acto quirúrgico, ya que esta técnica mejora el resultado de la intervención.

La dacriocistitis aguda o la celulitis requieren un tratamiento inmediato con antibióticos sistémicos. En tales casos suele estar indicado algún tipo de tratamiento quirúrgico definitivo.

El **daciocistocele** (mucocele) es una presentación poco habitual de obstrucción proximal y distal al saco lagrimal. Los mucoceles pueden detectarse al nacer o poco después como una masa azulada subcutánea, justo por debajo del tendón del canto interno (fig. 643.2). El **tratamiento** inicial del dacriocistocele suele ser conservador, mediante masaje/descompresión digital del saco lagrimal. Si el dacriocistocele no se resuelve con el tratamiento conservador puede ser beneficioso el sondaje quirúrgico. En ocasiones la porción intranasal del conducto nasolagrimal se distiende, produciendo compromiso respiratorio. Un estudio observó que el 9,5% de los lactantes con dacriocistocele presentaba compromiso respiratorio relacionado con esta enfermedad. Estos lactantes se beneficiaron del sondaje precoz. Otra complicación asociada con el dacriocistocele es la dacriocistitis/celulitis. Estas complicaciones precisan la administración de antibióticos sistémicos y a menudo la hospitalización del paciente. En el estudio antes mencionado el 65% de los lactantes con dacriocistocele sufrió una dacriocistitis/celulitis. Tras la mejoría de la celulitis, en caso de que no se produzca la resolución espontánea, se debe proceder al sondaje del sistema nasolagrimal.

La epífora de los bebés y los niños no siempre se debe a obstrucción nasolagrimal, sino que también puede ser signo de glaucoma, inflamación intraocular o irritación externa por una abrasión corneal o un cuerpo extraño.

ALÁCRIMA Y «OJO SECO»

La alácrima hace referencia a un amplio espectro de enfermedades que cursan con una secreción lagrimal ausente o reducida. En ocasiones cursa con secreción lagrimal basal normal pero con ausencia de llanto emocional. Las etiologías pueden dividirse en síndromes que pueden

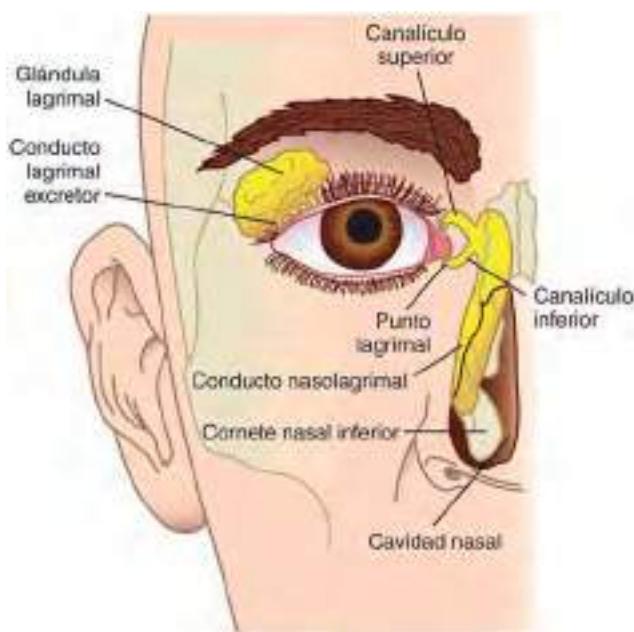


Fig. 643.1 El aparato lagrimal.



Fig. 643.2 Daciocistocele por debajo del canto interno del ojo derecho.

tener asociaciones patológicas o ser hereditarios. Entre los síndromes asociados se encuentran la disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day), la displasia ectodérmica anhidrótica, el síndrome de la triple A (síndrome de Allgrove). Como ejemplo de las asociaciones patológicas puede mencionarse la aplasia de núcleos de nervios craneales y la aplasia/hipoplasia de la glándula lagrimal. Los fármacos que tengan efectos secundarios anticolinérgicos también pueden reducir la producción lagrimal. Se han descrito casos de alácrima congénita aislada autosómica dominante y autosómica recesiva. La presentación de los pacientes con alácrima es variable, desde casos asintomáticos hasta casos que cursan con fotofobia, sensación de cuerpo extraño, dolor ocular y pérdida de visión. Los síntomas, en caso de existir, se presentan a menudo en etapas tempranas de la vida. Como la sequedad ocular puede ser grave pueden producirse lesiones corneales graves y la posterior pérdida de visión. El objetivo del tratamiento consiste en minimizar la irritación corneal, la cicatrización corneal y la pérdida de visión. La lubricación ocular energética se utiliza para evitar dichas secuelas.

Las alteraciones adquiridas de cualquier capa de la película lagrimal pueden producir ojo seco. Entre los trastornos adquiridos que habitualmente se acompañan de una película lagrimal escasa o inestable se encuentran el síndrome de Sjögren, el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidémica tóxica, la hipovitaminosis A, las infecciones víricas de la glándula lagrimal, el penfigoide ocular, el tracoma, las causticaciones, las radiaciones, el tratamiento del acné con isotretinoína, la enfermedad de injerto contra huésped y la disfunción de glándulas de Meibomio. La exposición corneal debida a un mal cierre palpebral o a otras situaciones patológicas puede producir un ojo seco grave con gran rapidez. Entre los trastornos que pueden dar lugar a dicha exposición se encuentran la ictiosis, el xeroderma pigmentoso y ciertos síndromes que cursan con craneosinostosis, como los de Crouzon, Apert o Pfeiffer. Cualquier deficiencia de lágrima puede causar ulceración, cicatrización o infección de la córnea. El tratamiento consiste en la corrección de la enfermedad subyacente cuando sea posible y la instilación frecuente de lubricantes oculares. En algunos casos es útil la oclusión de los puntos lagrimales. En los casos graves puede ser necesaria una tarsorrafia para proteger la córnea.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 644

Enfermedades de la conjuntiva

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

CONJUNTIVITIS

La conjuntiva reacciona frente a una gran variedad de agentes bacterianos o víricos, alérgenos, irritantes, toxinas o enfermedades sistémicas. Las conjuntivitis son frecuentes en la infancia y pueden ser infecciosas o no. El diagnóstico diferencial del ojo rojo incluye enfermedades de la conjuntiva y de otras partes del ojo ([tabla 644.1](#)).

Oftalmía neonatal

La oftalmía neonatal es una forma de conjuntivitis que se presenta en bebés de menos de 4 semanas de edad. Es la enfermedad ocular más frecuente en recién nacidos. Su virulencia y pronóstico varían según el agente etiológico. Por ejemplo, la instilación de nitrato de plata suele producir una conjuntivitis leve y autolimitada, mientras que *Neisseria gonorrhoeae* y *Pseudomonas* pueden ocasionar perforación corneal, ceguera y fallecimiento. El riesgo de conjuntivitis neonatal depende de la frecuencia de infecciones maternas, de las medidas profilácticas, de las circunstancias del parto y de la exposición posnatal a microorganismos.

Epidemiología

La conjuntivitis en el período neonatal suele adquirirse durante el parto vaginal y refleja las enfermedades de transmisión sexual prevalentes en la comunidad. La incidencia de la oftalmía neonatal gonocócica puede

reducirse mediante la generalización de la profilaxis con nitrato de plata, así como por el diagnóstico y tratamiento prenatal de la gonorrea materna. En la actualidad la incidencia de oftalmía neonatal por gonococo en Estados Unidos es de 0,3 casos/1.000 nacidos vivos, mientras que *Chlamydia trachomatis* se ha convertido en la causa más frecuente, con una incidencia de 8,2 casos/1.000 nacidos vivos.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de las diversas formas de oftalmía neonatal son demasiado inespecíficas para permitir un diagnóstico correcto. Aunque el momento de aparición y los signos clínicos resultan bastante típicos para cada etiología pueden solaparse de forma considerable, por lo que el médico no debe basarse solo en los hallazgos clínicos. Con independencia de la causa, este trastorno se caracteriza por enrojecimiento y quemosis (edema) de la conjuntiva, edema palpebral y secreción, que puede ser purulenta.

La conjuntivitis neonatal puede producir ceguera. La infección se asocia en ocasiones con manifestaciones sistémicas que requieren tratamiento. Por tanto, todo recién nacido que desarrolle signos de conjuntivitis debe ser sometido de inmediato a un estudio completo para determinar el agente causante de la infección y el tratamiento adecuado.

La inflamación por colirio de nitrato de plata suele comenzar 6-12 horas después del nacimiento y desaparece hacia las 24-48 horas. El período normal de incubación para la conjuntivitis por *N. gonorrhoeae* es de 2-5 días y para *C. trachomatis* de 5-14 días. La infección gonocócica puede estar presente al nacer en caso de rotura prolongada de las membranas amnióticas o aplazarse más de 5 días por el efecto parcial de la profilaxis ocular. También puede presentarse en lactantes por inoculación desde los dedos contaminados de los adultos. El momento de aparición de la conjuntivitis por otras bacterias es muy variable.

La conjuntivitis gonocócica empieza con inflamación leve y secreción serosanguinolenta. Antes de 24 horas la secreción se hace densa y purulenta y aparece edema palpebral a tensión y quemosis acusada. Si se retrasa el tratamiento la infección puede extenderse a las capas profundas de la conjuntiva y la córnea. Entre sus complicaciones se encuentran la ulceración y perforación corneal, la iridociclitis, las sinequias anteriores y, rara vez, la panoftalmia. La conjuntivitis por *C. trachomatis* (blenorrea de inclusión) varía desde una inflamación leve hasta una tumefacción intensa de los párpados con abundante secreción purulenta. El proceso afecta sobre todo a las conjuntivas tarsales y suele respetar la córnea. La conjuntivitis por *Staphylococcus aureus* u otros organismos es parecida a la causada por clamidias. La conjuntivitis por *Pseudomonas aeruginosa* es poco frecuente, se adquiere en la sala de neonatología y puede ser grave. Se caracteriza por la aparición a los 5-18 días de edema, eritema palpebral, secreción purulenta, formación de pannus, endoftalmitis, sepsis, shock y fallecimiento.

Diagnóstico

En las conjuntivitis que aparecen después de 48 horas debe descartarse una causa infecciosa. Hay que realizar una tinción de Gram y un cultivo de la secreción purulenta. Si se sospecha un origen vírico debe enviarse el exudado en medio de cultivo tisular para aislamiento de virus. En la conjuntivitis por clamidia el diagnóstico se realiza mediante tinción de Giemsa y examen de los frotis conjuntivales para detectar las típicas inclusiones intracitoplásicas en las células epiteliales mediante aislamiento de los organismos de un frotis conjuntival por medio de técnicas especiales de cultivo tisular o con pruebas para antígenos o ADN de clamidia. El diagnóstico diferencial de la oftalmía neonatal incluye la dacriocistitis por obstrucción congénita del conducto nasolagrimal con distensión del saco (dacriocistocle; v. cap. 643).

Tratamiento

En los recién nacidos con sospecha de oftalmía gonocócica que presentan los típicos diplococos gramnegativos intracelulares en la tinción de Gram debe iniciarse de inmediato el tratamiento con una dosis i.v. o i.m. de ceftriaxona de 25-50 mg/kg/día, sin pasar de 125 mg. Además, debe irrigarse el ojo con suero salino cada 10-30 minutos y aumentar de forma gradual a intervalos de 2 horas hasta que desaparezca la secreción purulenta. El tratamiento (25-50 mg/kg/día de ceftriaxona i.m. o i.v. en una sola dosis diaria durante 7 días o sustituido por 25 mg/kg de cefotaxima cada 12 horas en caso de que el paciente sufra hiperbilirrubinemia) se prolongará si existe sepsis o afectación extraocular. La meningitis asociada se trata durante 10 a 14 días. La conjuntivitis neonatal secundaria a clamidias se trata con eritromicina oral (50 mg/kg/día en 4 dosis) durante 2 semanas. Así, además de curar la conjuntivitis se evita la posterior neumonía por clamidias. La conjuntivitis

Tabla 644.1 Ojo rojo

ENFERMEDAD	ETIOLOGÍA	SÍGNOS Y SÍNTOMAS	TRATAMIENTO
Conjuntivitis bacteriana	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Haemophilus aegyptius</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	Secreción mucopurulenta unilateral o bilateral, visión normal, fotofobia	Antibióticos tópicos, ceftriaxona parenteral para gonococo y <i>H. influenzae</i>
Conjuntivitis bacteriana hiperaguda	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>	Inyección y edema conjuntival (quemosis), sensación arenosa	
Conjuntivitis vírica	Adenovirus, virus ECHO, coxsackie virus, virus del herpes simple	Como arriba; puede ser hemorrágica, unilateral	Autolimitada
Conjuntivitis neonatal	<i>Chlamydia trachomatis</i> , gonococo, química (nitrato de plata), <i>S. aureus</i>	Folículos o papilas en la conjuntiva palpebral; como arriba	Ceftriaxona para gonococo y eritromicina para <i>C. trachomatis</i>
Conjuntivitis alérgica	Exposición a pólenes estacionales o alérgenos	Prurito, quemosis bilateral (edema) más acusada que el eritema, papillas tarsales	Antihistamínicos, estabilizadores de mastocitos tópicos o inhibidores de prostaglandinas, corticoides
Queratitis	Herpes simple, adenovirus, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Acanthamoeba</i> , química	Dolor intenso, edema corneal, opacificación, eritema límbico, hipopión, cataratas, antecedente de uso de lentes de contacto en las infecciones por amebas	Antibióticos específicos para infecciones bacterianas/fúngicas; queratoplastia, aciclovir para herpes
Endoftalmitis	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Candida albicans</i> , asociada con cirugía o traumatismos	Comienzo agudo, dolor, pérdida de visión, edema, quemosis, enrojecimiento; hipopión y turbidez vitrea	Antibióticos
Uveítis anterior (iritocicitis)	AJI, postinfecciosa con artritis y exantema, sarcoidosis, enfermedad de Behçet, enfermedad de Kawasaki, enfermedad inflamatoria intestinal	Unilateral/bilateral; eritema, inyección ciliar, pupila irregular, adherencias del iris; dolor, fotofobia, miosis, mala visión	Corticoides tópicos, más tratamiento de la enfermedad primaria
Uveítis posterior (coroiditis)	Toxoplasmosis, histoplasmosis, <i>Toxocara canis</i>	Ausencia de signos de eritema, disminución de visión	Terapia específica para cada patógeno
Episcleritis/ escleritis	Enfermedad autoinmune idiopática (p. ej., LES, púrpura de Schönlein-Henoch)	Dolor localizado, eritema intenso, unilateral; vasos sanguíneos más dilatados que en la conjuntivitis; la escleritis puede causar perforación del globo	La episcleritis es autolimitada; corticoides tópicos para acelerar la resolución
Cuerpo extraño	Exposición laboral	Unilateral, hiperemia, sensación de arena; visible o de tamaño microscópico	Irrigación, retirada; comprobar si hay ulceración
Blefaritis	<i>S. aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , seborreica, bloqueo del conducto lagrimal, molusco contagioso (raro), <i>Phthirus pubis</i> , <i>Pediculus capitis</i>	Bilateral, irritación, picor, hiperemia, costras, afecta a los bordes palpebrales	Antibióticos tópicos, compresas calientes, higiene palpebral
Dacriocistitis	Obstrucción del saco lagrimal: <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , neumococo	Dolor, sensibilidad, eritema y exudados en el área del saco lagrimal (inferomedial al canto interno); lagrimeo (epífora); posible celulitis orbitaria	Antibióticos sistémicos y tópicos; drenaje quirúrgico
Dacrioadenitis	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , CMV, sarampión, VEB, enterovirus, traumatismos, sarcoidosis, leucemia	Dolor, sensibilidad, edema, eritema sobre la zona de la glándula (temporal en párpado superior); fiebre, leucocitosis	Antibióticos sistémicos; drenaje de abscesos orbitarios
Celulitis orbitaria (celulitis retroseptal)	Sinusitis paranasal: <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , estreptococos Traumatismos: <i>S. aureus</i> Hongos: <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i> spp. en inmunodeficientes	Rinorrea, quemosis, pérdida de visión, dolor a los movimientos oculares, proptosis, oftalmoplejia, fiebre, edema palpebral, leucocitosis	Antibióticos sistémicos; drenaje de abscesos orbitarios
Celulitis orbitaria (celulitis preseptal)	Traumatismos: <i>S. aureus</i> , estreptococos Bacteriemia: neumococo, estreptococos, <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>	Eritema cutáneo, calor, visión normal, mínima afectación orbitaria; fiebre, leucocitosis, aspecto tóxico	Antibióticos sistémicos

AJI, artritis juvenil idiopática; CMV, citomegalovirus; LES, lupus eritematoso sistémico; VEB, virus de Epstein-Barr.

De Behrman R, Kliegman R: *Nelson's essentials of pediatrics*, ed 3, Philadelphia, 1998, WB Saunders.

neonatal por *Pseudomonas* se trata con antibióticos sistémicos, incluido un aminoglucósido, junto a irrigación con suero salino y pomada oftálmica de gentamicina. La conjuntivitis estafilocócica se trata mediante meticilina parenteral e irrigación con suero salino.

Pronóstico y prevención

Antes de la instauración de la profilaxis oftálmica tópica al nacer la oftalmia gonocócica era una causa frecuente de ceguera o lesión ocular permanente. Si se aplica de manera correcta esta forma de profilaxis es muy eficaz, a menos que la infección ya esté presente al nacer. Se instilan directamente en los ojos gotas de eritromicina al 0,5% o nitrato de plata al 1% empleando contenedores monodosis de cera o plástico. No es necesario lavar con suero salino tras aplicar el nitrato de plata. Este no es eficaz en caso de infección activa y su uso puede ser limitado frente a *Chlamydia*. Otro agente profiláctico eficaz es la povidona yodada (solución al 2%), especialmente útil en los países en vías de desarrollo.

La identificación y el tratamiento de las infecciones gonocócicas maternas forman parte de los cuidados prenatales estándar. Los recién nacidos de madres con gonococia no tratada deben recibir una dosis única de 50 mg/kg (máximo de 125 mg) de ceftriaxona por vía i.v. o i.m., además de profilaxis tópica. Esta dosis será algo menor en bebés prematuros. Debe emplearse penicilina (50.000 unidades) si el gonococo aislado en la madre es sensible a este antibiótico.

Ni la profilaxis ni el tratamiento tópicos impiden la neumonía afebril que aparece en el 10-20% de los recién nacidos expuestos a *C. trachomatis*. Aunque la conjuntivitis por clamidias a menudo es autolimitada la neumonía puede tener consecuencias graves. Es importante que los bebés con infección por clamidia reciban tratamiento sistémico. El tratamiento con eritromicina de las embarazadas colonizadas impide la infección neonatal.

Conjuntivitis purulenta aguda

Se caracteriza por hiperemia conjuntival (bilateral en el 50-75% de los casos) más o menos generalizada, edema, exudado mucopurulento, párpados pegados al despertar y dolor o molestias oculares variables. Suele deberse a infecciones bacterianas. En caso de existir picor o adenopatía preauricular no son demasiado importantes; el pico máximo estacional tiene lugar entre diciembre y abril. La conjuntivitis bacteriana es más común en los niños pequeños (<5 años), mientras que la vírica es más habitual entre adolescentes y adultos. Las causas más frecuentes son *Haemophilus influenzae* no tipificables (60-80%; asociado con otitis media ipsolateral), neumococos (20%) y estafilococos (5-10%). La conjuntivitis bacteriana purulenta, sobre todo si se debe a neumococo o *H. influenzae*, puede ocurrir en brotes epidémicos. El raspado y el cultivo conjuntival ayudan a identificar el agente específico. Estas formas habituales de conjuntivitis purulenta aguda suelen responder bien al tratamiento con paños templados e instilación de colirio antibiótico, que permite acortar la duración de la enfermedad y adelantar el regreso a la escuela. Los antibióticos tópicos que se pueden usar son aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina), quinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino, moxi-

floxacino) y combinaciones de antibióticos con cloranfenicol (tabla 644.2). La fiebre purpúrica brasileña por *Haemophilus aegyptius* se manifiesta como conjuntivitis y sepsis. La conjuntivitis bacteriana hiperaguda producida por una infección gonocócica o meningocócica requiere tratamiento antibiótico sistémico, no tópico. Se deberá derivar al paciente al oftalmólogo en caso de que aparezcan síntomas de alarma, como pérdida visual, secreción purulenta intensa, afectación corneal, cicatrización conjuntival, afectación cutánea-conjuntival (síndrome de Stevens-Johnson), síntomas recurrentes, dolor intenso, infección por virus del herpes simple, fotofobia intensa o en caso de que el paciente sea usuario de lentes de contacto (cosméticas o graduadas).

Conjuntivitis vírica

Suele caracterizarse por secreción acuosa. A menudo se encuentran folículos (pequeños agregados de linfocitos) en la conjuntiva palpebral. La afectación suele ser unilateral y se asocia a adenopatías preauriculares. Es más frecuente su aparición en verano y en niños mayores (>5 años). La conjuntivitis por adenovirus es bastante habitual, con afectación ocasional de la córnea, así como faringitis o neumonía. También pueden observarse brotes de conjuntivitis por enterovirus, normalmente de tipo hemorrágico (fig. 644.1). La conjuntivitis hemorrágica aguda por enterovirus CA24 o 70



Fig. 644.1 La conjuntivitis hemorrágica aguda (CHA) es una conjuntivitis altamente contagiosa que se presenta con síntomas de dolor, enrojecimiento y lagrimo. Los hallazgos oculares incluyen hemorragias subconjuntivales extensas, folículos y quemosis. Los agentes causantes incluyen coxsackie virus del grupo A24 (CA24) y enterovirus E70 (EV70). (De Krachmer JH, Palay DA: Cornea atlas, ed 3, London: Elsevier, 2014. Fig. 7-23.)

Tabla 644.2 Antibióticos tópicos utilizados para tratar las conjuntivitis bacterianas: posología en adultos

FÁRMACO	POSOLOGÍA
Bacitracina, ungüento	Aplicar 1 cm de pomada cada 3-4 h
Ciprofloxacino, solución oftálmica al 0,3%	1-2 gotas cada 15 min × 6 h, luego cada 30 min × 18 h, luego cada 1 h × 1 día y por último cada 4 h × 12 días*
Gatifloxacino, solución oftálmica al 0,3%	1 gota cada 2 h hasta un máximo de 8 gotas/día × 2 días y luego 1 gota 4 veces/día × 5 días
Gentamicina, solución oftálmica al 0,3% o ungüento	Ungüento: 1 cm 2-3 veces/día Solución: 1-2 gotas cada 4 h
Levofloxacino, solución oftálmica al 0,5%	1-2 gotas cada 2 h 2 días respetando las horas de sueño y luego cada 4 h 5 días respetando las horas de sueño
Moxifloxacino, solución oftálmica al 0,5%	1 gota 3 veces/día 7 días
Neomicina/polimixina B/gramicidina, solución oftálmica	1-2 gotas cada 4 h 7-10 días
Ofloxacino, solución oftálmica al 0,3%	1-2 gotas cada 2-4 h 2 días y luego 1-2 gotas 4 veces/día 5 días
Polimixina B y trimetoprima, solución oftálmica	1 gota cada 3 h 7-10 días
Sulfacetamida, solución oftálmica al 10% o ungüento	Ungüento: 1 cm cada 3-4 h y antes de acostarse 7 días Solución: 1-2 gotas cada 2-3 h 7-10 días
Tobramicina, solución oftálmica al 0,3%	1-2 gotas cada 4 h

*Sobrepasa la dosis recomendada por el fabricante.

De Bope ET, Kellerman RD, editors: Conn's current therapy, Philadelphia, 2014, Elsevier/Saunders, Table 2, p. 321.

puede ser epidémica y se caracteriza por ojos rojos, hinchados y dolorosos con secreción acuosa hemorrágica. La conjuntivitis es frecuente en viriasis sistémicas, como los exantemas infantiles, sobre todo el sarampión. La conjuntivitis vírica suele ser autolimitada.

Queratoconjuntivitis epidémica

Se debe a serotipos 8, 19 o 37 de adenovirus y se transmite por contacto directo. Debuta con sensación de cuerpo extraño bajo los párpados, picor y quemazón. Rápidamente aparecen edema (quemosis) y fotofobia, con grandes folículos ovalados sobre la conjuntiva. A menudo hay adenopatía preauricular y formación de seudomembranas en la conjuntiva. En ocasiones se desarrollan infiltrados corneales subepiteliales que causan visión borrosa; aunque suelen desaparecer pueden afectar de forma permanente a la agudeza visual. Las complicaciones corneales son más raras en niños que en adultos. Los niños presentan a veces faringitis o infección respiratoria alta asociada. Aunque a menudo se prescriben colirios antibacterianos no suelen estar indicados. No existe ningún tratamiento médico para aliviar los síntomas o acortar la duración de la enfermedad. Debe insistirse en la prevención del contagio. En el 95% de los pacientes existen virus en replicación 10 días después de la aparición de los síntomas.

La fiebre faringoconjuntival se manifiesta con fiebre elevada, faringitis, conjuntivitis bilateral y adenopatía preauricular, y es altamente contagiosa.

Conjuntivitis membranosa y seudomembranosa

Estos tipos de conjuntivitis se presentan en diversas enfermedades. La conjuntivitis membranosa típica es la diftérica; se acompaña de un exudado rico en fibrina que se forma sobre la superficie conjuntival y atraviesa el epitelio, por lo que cuesta trabajo arrancar la membrana y deja áreas sanguíneas. En la conjuntivitis seudomembranosa la capa de exudado fibrinoso es superficial y a menudo se pella con facilidad, quedando una superficie lisa. Este tipo aparece en numerosas infecciones bacterianas o víricas: estafilocócica, neumocócica, estreptocócica, por clamidias y queratoconjuntivitis epidémica. También se presenta en la conjuntivitis vernal y en el síndrome de Stevens-Johnson.

Conjuntivitis alérgica

Suele asociarse con prurito intenso, secreción acuosa transparente y edema conjuntival (quemosis). Suele ser estacional (primavera-verano). Los paños fríos y los antihistamínicos tópicos mejoran los síntomas. También resultan útiles los estabilizadores del mastocito y los inhibidores de las prostaglandinas. En casos seleccionados pueden emplearse corticoides tópicos con supervisión de un oftalmólogo, pero no deben utilizarse durante períodos prolongados.

Conjuntivitis vernal

Suele empezar en la edad prepupal y recurrir durante varios años. La atopía parece influir en su aparición, aunque la patogenia no está clara. Los síntomas habituales son prurito muy intenso y lagrimeo. Son típicas las grandes papilas aplastadas en adoquinado sobre las conjuntivas palpebrales (fig. 644.2). Con frecuencia aparecen hebras de exudado y seudomembranas lechosas en la conjuntiva. En ocasiones se presentan pequeñas lesiones elevadas de la conjuntiva bulbar junto al limbo (puntos de Horner-Trantas). Los frotis conjuntivales pueden mostrar abundantes eosinófilos. El tratamiento con corticoides tópicos y compresas frías alivia los síntomas. Debe recurrirse a los estabilizadores del mastocito o a los inhibidores de prostaglandinas para conseguir el control a largo plazo. Hay que evitar el uso prolongado de corticoides tópicos.

Síndrome oculoglandular de Parinaud

Representa una forma de la enfermedad por arañazo de gato y se debe a *Bartonella henselae*, que se transmite entre gatos por la picadura de pulgas (v. cap. 236). Los gatitos tienen más probabilidad de infectarse que los animales adultos. Los seres humanos pueden contagiarse cuando les araña un gato. Además, las bacterias pueden pasar desde la saliva del gato a su piel cuando se lame. Las bacterias pueden depositarse en la conjuntiva al tocarse los ojos después de acariciar al gato. Los signos típicos de la infección son la adenopatía y la conjuntivitis. Pueden formarse granulomas conjuntivales (fig. 644.3). La evolución suele ser autolimitada, pero en algunos casos pueden emplearse antibióticos.

Conjuntivitis química

Puede producirse si penetra en el saco conjuntival una sustancia irritante (como la conjuntivitis aguda benigna causada por nitrato de plata en los

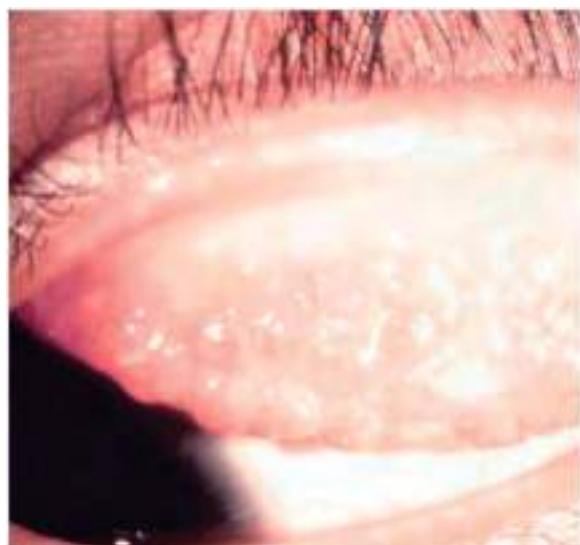


Fig. 644.2 Conjuntivitis vernal.



Fig. 644.3 Granulomas conjuntivales en el síndrome oculoglandular de Parinaud.

recién nacidos). Otras sustancias frecuentes son productos de limpieza doméstica (incluidas las cápsulas detergentes), aerosoles, humo, bombillas de haluros metálicos y polución industrial. Los álcalis tienden a adherirse a los tejidos conjuntivales y lesionarlos durante horas o días. Los ácidos precipitan las proteínas de los tejidos, por lo que su efecto lesivo es inmediato. En cualquier caso, es fundamental la irrigación copiosa inmediata. Pueden quedar lesiones tisulares graves, incluso con pérdida del ojo, sobre todo en las quemaduras por álcalis.

Otras enfermedades conjuntivales

La **hemorragia subconjuntival** se manifiesta en forma de manchas de color rojo intenso u oscuro sobre la conjuntiva bulbar y se debe a traumatismos o inflamaciones. A menudo es espontánea. También se asocia con estornudos o tos intensa. En raras ocasiones refleja una discrasia sanguínea. Las hemorragias subconjuntivales son autolimitadas y no precisan tratamiento.

La pinguécula es una masa blanco-amarillenta levemente elevada sobre la conjuntiva bulbar, por lo común en la región interpalpebral (fig. 644.4). Se debe a degeneración hialina elastótica de la conjuntiva. No requiere tratamiento, salvo por motivos estéticos, en cuyo caso es suficiente con su extirpación simple.

El **pterigón** es una lesión conjuntival carnosa de forma triangular que puede extenderse sobre la córnea. Aparece de forma típica en la región interpalpebral nasal (fig. 644.5). Los hallazgos anatomo-patológicos son similares a los de la pinguécula. La aparición del pterigón está relacionada con la exposición a luz ultravioleta, por lo que es más frecuente en personas que viven cerca del ecuador. Conviene extirarlo si se extiende demasiado sobre la córnea, aunque son frecuentes las recidivas.

El quiste **dermoide** y el **dermolipoma** constituyen lesiones benignas de aspecto similar. Son tumoraciones lisas, elevadas, redondas u ovaladas y de color entre blanco-amarillento y rosa carnosos. Su localización habitual es el cuadrante superior externo del globo, aunque también son frecuentes sobre el limbo o cerca de él. El dermolipoma está compuesto de tejido adiposo y conjuntivo. Los quistes dermoides también pueden contener tejido glandular, folículos pilosos y pelos. Se extirpan por motivos estéticos. Los dermolipomas están conectados con frecuencia a los músculos extraoculares, lo que imposibilita su extracción completa sin afectar a la movilidad ocular.

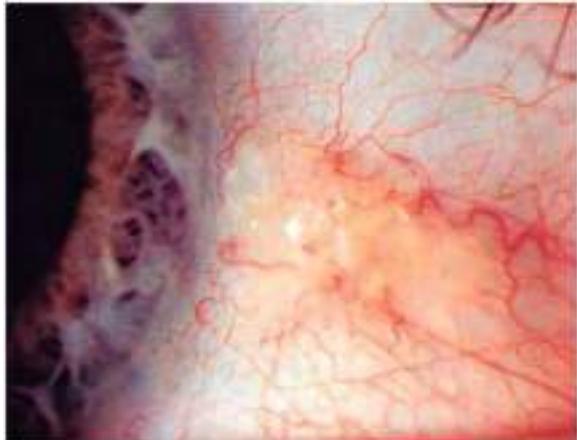


Fig. 644.4 Pinguécula. Estas lesiones se encuentran en las posiciones de las 3 y las 9 y son muy comunes, especialmente en pacientes de edad avanzada. (De Palay DA, Krachmer JH: Primary care ophthalmology, ed 2, Philadelphia, 2005, Elsevier Mosby. Fig. 3.49, p. 62.)



Fig. 644.5 Pterigón. Estas lesiones se encuentran en el meridiano horizontal, más frecuentemente en la región nasal. (De Palay DA, Krachmer JH: Primary care ophthalmology, ed 2, Philadelphia, 2005, Elsevier Mosby. Fig. 3.50, p. 62.)

El **nevo conjuntival** es una pequeña lesión elevada de pigmentación variable entre salmón pálido y marrón oscuro. Suele ser benigno, aunque se recomienda vigilarlo por si crece o aparecen cambios que sugieran su malignización.

El **simbléfaron** es una adherencia cicatricial entre la conjuntiva palpebral y el globo, que suele afectar al párpado inferior. Aparece tras operaciones o traumatismos, sobre todo quemaduras con lejía, ácidos o metales fundidos. Se trata de una complicación grave del síndrome de Stevens-Johnson. Puede dificultar el movimiento del ojo e incluso causar diplopía. Deben romperse las adherencias y evitar que se peguen las superficies cruentas mientras cicatrizan. A veces se precisan injertos de mucosa oral.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 645

Anomalías de la córnea

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

MEGALOCÓRNEA

Es una enfermedad simétrica y no progresiva caracterizada por aumento de la córnea (>12 mm de diámetro) y del segmento anterior en ausencia de signos de hipertensión ocular previa o simultánea en el segmento anterior. A menudo existe miopía alta que puede producir pérdida de visión. En la vida adulta es frecuente que se complique con la aparición de opacidades en el cristalino. Se han descrito todos los patrones de herencia, aunque el más habitual es el recesivo ligado al sexo y, por tanto, es más frecuente en varones. Entre las anomalías sistémicas que pueden asociarse con megalocórnea se incluyen el síndrome de Marfan, la craneosinostosis y el síndrome de Alport. Se desconoce la causa del agrandamiento de la córnea y la cámara anterior, aunque es posible que se deba a un defecto de crecimiento del cáliz óptico o a un glaucoma congénito abortivo.

La megalocórnea debe distinguirse del agrandamiento corneal patológico causado por el glaucoma. Cualquier aumento progresivo del tamaño de la córnea, sobre todo si se asocia con fotofobia, lagrimeo o turbidez corneal, requiere un estudio oftalmológico inmediato.

MICROCÓRNEA

La microcórnea, o microftalmia anterior, es una córnea anormalmente pequeña en un ojo por lo demás normal. Puede ser familiar, con transmisión más a menudo dominante que recesiva, aunque por lo general las córneas pequeñas se observan en ojos microftálmicos o con un desarrollo anormal. Se asocia con colobomas, microfaquia, catarata congénita, glaucoma y aniridia.

QUERATOCONO

Es una enfermedad de patogenia incierta caracterizada por adelgazamiento y protrusión progresivos de la córnea central, que adopta una forma cónica. Aunque se han descrito casos familiares la mayoría son esporádicos. Es un trastorno ocular muy frecuente con una incidencia de 1 por cada 2.000 adultos. Se han propuesto como factores etiológicos el frotarse los ojos y el uso de lentes de contacto, aunque no hay pruebas inequívocas. La incidencia es mayor en personas con atopia, síndrome de Down, síndrome de Marfan y retinitis pigmentosa.

La mayoría de los casos son bilaterales, aunque pueden ser asimétricos. El trastorno suele presentarse y progresar con rapidez durante la adolescencia y ralentizarse cuando se completa el crecimiento. En ocasiones se estira la membrana de Descemet más allá de su punto de elasticidad y esto produce una rotura aguda de la membrana con edema súbito e intenso de la córnea (hidropesía aguda, fig. 645.1) y disminución de visión. El edema corneal desaparece al cubrir las células endoteliales el área lesionada y, aunque puede quedar cierta cicatrización corneal, la agudeza visual suele ser mejor que antes de la hidropesía. Entre las manifestaciones del queratocono se incluyen también el signo de Munson (abombamiento del párpado inferior al mirar hacia abajo) y el anillo de Fleischer (depósito de hierro en el epitelio que rodea la base del cono). La primera línea de



Fig. 645.1 Hidropesía corneal aguda secundaria a queratocono con edema corneal importante.



Fig. 645.2 Anomalía de Peters. Opacidad central en un paciente con anomalía de Peters.

tratamiento son las gafas y las lentes de contacto para corregir la distorsión visual producida por el queratocono. El entrecruzamiento (*cross-linking*) del colágeno corneal es una técnica relativamente nueva que utiliza riboflavina y luz ultravioleta con el fin de detener la progresión del queratocono. Si la córnea llega a estar tan abombada que impide el uso de lentes de contacto es preciso realizar un trasplante de córnea para recuperar la visión.

OPACIDADES CORNEALES NEONATALES

La pérdida de la transparencia normal de la córnea en los recién nacidos puede ser secundaria a causas hereditarias intrínsecas o a factores ambientales extrínsecos (tabla 645.1).

ESCLEROCÓRNEA

En la esclerocórnea la córnea transparente normal es reemplazada por un tejido parecido a la esclerótica. En vez de una córnea claramente delimitada se forma un tejido blanco desflecado, a menudo mal definido y vascularizado en la córnea periférica, de manera que parece mezclarse y proceder de la esclerótica. La córnea central suela ser más transparente, pero puede producirse la sustitución total de la córnea por esclerótica. La curvatura corneal a menudo es más plana, similar a la de la esclerótica. Entre las posibles anomalías asociadas se encuentran el aplanamiento de la cámara anterior, anomalías del iris y microftalmia. Esta enfermedad suele ser bilateral. En aproximadamente el 50% de los casos se ha descrito un patrón de herencia dominante o recesiva. Se han comunicado casos de esclerocórnea asociados con numerosas alteraciones sistémicas, como deformidad de extremidades, defectos craneofaciales y trastornos genitourinarios. En la esclerocórnea difusa, sobre todo si es bilateral, debe valorarse la realización de un trasplante de córnea precoz para intentar conseguir cierto grado de visión.

La esclerocórnea se puede considerar un trastorno de opacidad corneal congénita con córnea plana si produce una escleralización periférica, o bien un trastorno de esclerocórnea total, como la anomalía de Peters.

ANOMALÍA DE PETERS

La anomalía de Peters consiste en una opacidad corneal central (leucoma) presente al nacer (fig. 645.2). A menudo se asocia con adherencias irido-corneales que se extienden desde el collarete del iris hasta el borde de la opacidad corneal. Aproximadamente el 50% de los pacientes presenta otras anomalías oculares, como cataratas, glaucoma y microcórnea. Es bilateral hasta en el 80% de los casos y en el 60% se asocia con malformaciones sistémicas (**síndrome de Peters plus**) como estatura corta, retrasos del desarrollo, características faciales dismórficas y malformaciones cardíacas, genitourinarias y del sistema nervioso central. Algunos investigadores han dividido la anomalía de Peters en dos tipos: una forma mesodérmica o neuroectodérmica (tipo 1), que no se asocia con alteraciones del cristalino, y una forma ectodérmica superficial (tipo 2), que sí lo hace. Los hallazgos histológicos incluyen ausencia focal de la membrana de Descemet y el endotelio en la región de la opacidad. La anomalía de Peters puede deberse a migración y diferenciación incompletas de las células precursoras del



Fig. 645.3 Dermoide límbico. Lesión temporal inferior en un paciente con síndrome de Goldenhar.

endotelio y la membrana de Descemet del centro de la córnea, o a una separación defectuosa entre el cristalino y la córnea primitivos durante la embriogenia.

DISTROFIAS CORNEALES

Se trata de trastornos hereditarios poco frecuentes que pueden aparecer durante la infancia o al comienzo de la vida adulta, con afectación bilateral (aunque la gravedad puede ser asimétrica) y que empeoran con el tiempo. En la mayoría de los casos se heredan de forma autosómica dominante con una expresión variable; la mutación más habitual se produce en *TGFB1*, que se asocia con la distrofia corneal granular tipo 1 y 2, así como con la distrofia corneal reticular. La distrofia endotelial congénita hereditaria es un trastorno que se hereda tanto de forma autosómica recesiva (*SLC4A11*) como dominante (gen desconocido); la forma recesiva está presente al nacer y es más grave.

DERMOIDES

Los dermoides epibulbaras son coristomas. Suelen estar presentes en el nacimiento y aumentar de tamaño con el tiempo. Se localizan por lo general en el cuadrante temporal inferior. Suelen sobrepasar el limbo y extenderse hacia la córnea periférica (fig. 645.3). Rara vez están totalmente confinados en la conjuntiva o la córnea. Los dermoides epibulbaras (o limbares) pueden afectar a la visión si invaden el eje visual o favorecen la aparición de astigmatismo, con el consiguiente riesgo de ambliopía.

Tabla 645.1 Diagnóstico diferencial de las opacidades corneales en neonatos

DIAGNÓSTICO	LATERALIDAD	OPACIDAD	PRESIÓN INTRAOCULAR	OTRAS ANOMALÍAS OCULARES	EVOLUCIÓN NORMAL	HERENCIA
Esclerocórnea	Unilateral o bilateral	Vascularizada, se mezcla con la esclerótica, más transparente en el centro	Normal (o elevada)	Córnea plana	No progresiva	Esporádica
Desgarros endoteliales y en la membrana de Descemet						
Traumatismo obstétrico	Unilateral	Edema difuso	Normal	Possible hipema, equimosis periorbitaria	Mejoría espontánea antes de 1 mes	Esporádica
Glaucoma infantil	Bilateral	Edema difuso	Elevada	Megalocórnea, fotofobia y lagrimeo, ángulo anormal	Progresiva si no se trata	Autosómica recesiva
Úlceras						
Queratitis por herpes simple	Unilateral	Difusa con defecto epitelial geográfico	Normal	Ninguna	Progresiva	Esporádica
Rubéola congénita	Bilateral	Edema disciforme o difuso, sin ulceración ostensible	Normal o elevada	Microftalmos, catarata, moteado del epitelio pigmentario	Estable, puede aclararse	Esporádica
Exposición neurotrófica	Unilateral o bilateral	Úlcera central	Normal	Anomalías palpebrales, neuropatía sensorial congénita	Progresiva	Esporádica
Metabólicas (rara vez presentes al nacer) (mucopolisacaridosis IH, IS; mucolipidosis tipo IV)*	Bilateral	Turbidez difusa, más densa periféricamente	Normal	Escasas	Progresiva	Autosómica dominante
Defecto corneal posterior	Unilateral o bilateral	Turbidez difusa central o leucoma vascularizado	Normal o elevada	Síndrome de clivaje de la cámara anterior	Estable, a veces aclaramiento precoz o vascularización	Esporádica, autosómica recesiva
Distrofia endotelial						
Distrofia endotelial hereditaria congénita	Bilateral	Edema corneal difuso, engrosamiento corneal acusado	Normal	Ninguna	Estable	Autosómica dominante o recesiva
Distrofia polimorfa posterior	Bilateral	Turbidez difusa, espesor corneal normal	Normal	En ocasiones sinequias anteriores periféricas	Lentamente progresiva	Autosómica dominante
Distrofia estromal hereditaria congénita	Bilateral	Opacidades estromales desflecadas en copos; espesor corneal normal	Normal	Ninguna	Estable	Autosómica dominante
Dermoide	Unilateral o bilateral	Masa blanca vascularizada, pelo, arco lipídico	Normal	Ninguna	Estable	Esporádica

*Mucopolisacardosis IH (síndrome de Hurler); mucopolisacardosis IS (síndrome de Scheie).

De Nelson LB, Calhoun JH, Harley RD: *Pediatric ophthalmology*, ed 3, Philadelphia, 1991, WB Saunders, p. 210.

El dermoide suele observarse como una masa redondeada u oval y circunscrita de color gris o amarillo-rosáceo, con superficie seca, de la que pueden asomar pelos cortos. Aunque a veces solo afecta a las capas superficiales de la córnea es frecuente que abarque todo su espesor. Entre las anomalías oculares asociadas pueden encontrarse colobomas palpebrales y del iris, microftalmia y defectos retinianos y coroideos. En el 30% de los casos se asocian con anomalías sistémicas, sobre todo defectos del desarrollo del primer arco branquial (anomalías vertebrales, disostosis de los huesos faciales, anomalías dentales y del pabellón auditivo y síndrome de Goldenhar). Existen dermoides epibulbar en el 75% de los casos de síndrome de Goldenhar.

QUERATITIS DENDRÍTICA

La infección de la córnea por el virus del herpes simple da lugar a una lesión característica del epitelio corneal, conocida como dendrita, con un patrón ramificado que puede demostrarse mediante tinción con fluoresceína

(fig. 645.4). El episodio agudo se acompaña de dolor, fotofobia y lagrimeo, blefaroespasmo e hiperemia conjuntival. El tratamiento específico suele consistir en el desbridamiento mecánico del epitelio corneal afectado, con el fin de eliminar la fuente de infección y el estímulo antigenético para la inflamación del estroma adyacente. El tratamiento médico se basa en el uso de trifluridina, ganciclovir tópico o aciclovir sistémico. Además, pueden emplearse agentes ciclopájicos para aliviar el dolor por el espasmo del músculo ciliar. El tratamiento antivírico tópico intensivo resulta a veces tóxico para la córnea, por lo que debe evitarse. La infección recidivante y la afectación estromal profunda pueden producir cicatrización corneal y pérdida de visión.

El uso de corticoides tópicos exacerba la infección herpética superficial del ojo y desemboca en ocasiones en una perforación corneal; por tanto, deben evitarse los colirios con combinaciones de corticoides y antibióticos para tratar el ojo rojo, salvo que existan indicaciones específicas para su uso y se vigile de manera cercana al paciente.

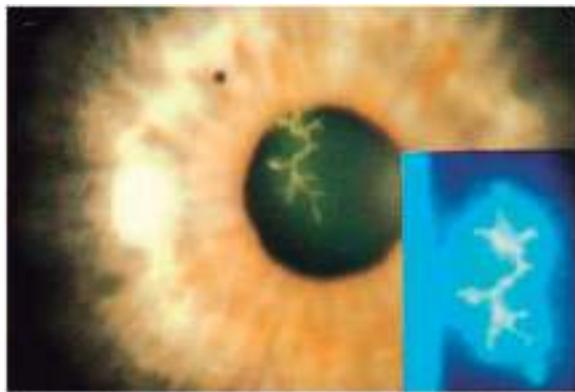


Fig. 645.4 Queratitis epitelial corneal por el virus del herpes simple en luz difusa y en luz con filtro azul cobalto después de la tinción con fluoresceína (detalle). Note el patrón de tinción dendrítico característico del herpes simple. (De Goldman L, Schafer Al, editors: Goldman-Cecil medicine, ed 25, Philadelphia, 2016, Elsevier/Saunders. Fig. 423.19.)



Fig. 645.5 Síndrome de Riley-Day. Este niño presenta una combinación de insensibilidad corneal y ojo seco, y ha sido tratado con lubricantes tópicos durante varios meses sin éxito. Se produjo una buena respuesta a la tarsorrafia bilateral junto con ungüentos lubricantes. Más tarde se ocluyeron los puntos lagrimales, lo que permitió una humectación ocular suficiente como para poder revertir la tarsorrafia. (De Hoyt CS, Taylor D, editors: Pediatric ophthalmology and strabismus, ed 4, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, Fig. 33.9, p. 315.)

Los recién nacidos de madres infectadas por herpes simple deben ser explorados cuidadosamente para detectar signos de afectación ocular. El herpes ocular en los neonatos debe ser tratado con aciclovir intravenoso.

ÚLCERAS CORNEALES

Los signos y síntomas habituales consisten en turbidez corneal focal o difusa, hiperemia, edema palpebral, dolor, fotofobia, lagrimeo y blefaroespasmo. Es frecuente que exista **hipopión** (pus en la cámara anterior). Las úlceras corneales requieren tratamiento inmediato. Suelen deberse al uso de lentes de contacto y a lesiones traumáticas que se infectan de manera secundaria. Son muchos los organismos capaces de infectar la córnea. Uno de los más problemáticos es *Pseudomonas aeruginosa*, que produce a veces una rápida destrucción del tejido estromal con la consiguiente perforación corneal. *Neisseria gonorrhoeae* también es especialmente peligrosa. Las úlceras tórpidas pueden deberse a hongos, a menudo asociados con el uso de lentes de contacto. En cualquier caso, deben realizarse raspados de la córnea para identificar el agente infeccioso y determinar el mejor tratamiento. Aunque suele requerirse una terapia tópica intensiva para salvar el ojo, en ocasiones también se precisa antibioterapia sistémica. La perforación y la cicatrización secundarias a ulceraciones corneales son una causa importante de ceguera en todo el mundo y representan el 10% de los casos en Estados Unidos.

Las úlceras corneales sin causa aparente en bebés y niños pequeños deben hacer pensar en defectos sensitivos, como los síndromes de Riley-Day o Goldenhar-Gorlin, o en trastornos metabólicos como la tirosinemia (fig. 645.5). También pueden aparecer úlceras corneales a consecuencia de deficiencias vitamínicas graves, como las observadas en la fibrosis quística.

FLICTÉNULAS

Son pequeñas lesiones amarillentas y levemente elevadas que suelen localizarse en el limbo corneal; pueden invadir la córnea y extenderse hacia el centro. A menudo se encuentra una pequeña úlcera corneal en el borde de avance de la lesión, con un fascículo de vasos sanguíneos detrás de la cabeza de la lesión. Aunque antes se creían causadas por infección tuberculosa sistémica, en la actualidad sabemos que la queratoconjuntivitis flictenular representa una reacción de hipersensibilidad retardada frente a diversos antígenos. En niños se debe por lo común a reacciones de hipersensibilidad a cepas no patógenas de estafilococos que se encuentran en el borde palpebral. El tratamiento suele consistir en eliminar el trastorno subyacente, como blefaritis estafilocócica o meibomitis, y suprimir la respuesta inmune con corticoterapia tópica. A veces persiste un pannus y una cicatrización estromal superficial después del tratamiento.

QUERATITIS INTERSTICIAL

Se denomina así a una inflamación no ulcerante del estroma corneal. Existen diversas causas de queratitis intersticial (QI), que pueden ser bacterianas, víricas, parasitarias e inflamatorias. En Estados Unidos la

mayoría de los casos de QI se deben a infecciones por virus del herpes y a sífilis congénita. Aunque los signos corneales pueden desaparecer con el tiempo persisten los «vasos fantasma», que representan los cambios vasculares previos, y parches cicatriciales en la córnea como estigmas permanentes de la enfermedad.

El **síndrome de Cogan** es una QI no luética asociada con pérdida de audición y síntomas vestibulares. Aunque se desconoce su causa, parece deberse a una vasculitis sistémica. Es necesario su tratamiento inmediato para impedir la sordera irreversible. Tanto las alteraciones corneales como la afectación auditiva responden en ocasiones a agentes inmunosupresores.

MANIFESTACIONES CORNEALES DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Diversas enfermedades sistémicas producen alteraciones típicas en la córnea durante la infancia. En la cistinosis (v. cap. 103.4) se depositan cristales policromáticos refringentes por toda la córnea. También puede haber depósitos corneales que inducen turbidez variable en algunas mucopolisacaridosis (MPS; v. cap. 107), sobre todo la MPS IH (Hurler), la MPS IS (Scheie), la MPS I H/S (complejo Hurler-Scheie), la MPS IV (Morquio), la MPS VI (Maroteaux-Lamy) y, en ocasiones, la MPS VII (Sly). Pueden aparecer depósitos corneales en pacientes con gangliosidosis GM₁ (generalizada) (v. cap. 104.4). En la enfermedad de Fabry se observan opacidades finas que irradian con un patrón en remolino o abanico y que permiten la identificación de los portadores (v. cap. 104.4). También se observa a veces un patrón de opacidades en remolino en el síndrome de Bloch-Sulzberger (incontinencia pigmentaria; v. cap. 614.7). En la enfermedad de Wilson (v. cap. 384.2) el signo corneal característico es el anillo de Kayser-Fleischer, un anillo marrón-dorado en la córnea periférica secundario a alteraciones en la membrana de Descemet. Los recién nacidos con colestasis

pueden presentar anillos corneales pigmentados. El hipoparatiroidismo autoinmune se asocia con alteraciones corneales, y en los pacientes con hipercalcemia (v. cap. 588) se forma en ocasiones una queratopatía en banda. Puede haber una queratitis transitoria en el sarampión y, a veces, en la rubéola (v. cap. 274).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 646

Anomalías del cristalino

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

CATARATAS

Una catarata es cualquier opacidad del cristalino (fig. 646.1). Algunas son clínicamente banales, mientras que otras degradan mucho la función visual. La incidencia de catarata neonatal es de aproximadamente 2-13/10.000 nacidos vivos. Aproximadamente en el 60% de los casos las cataratas se presentan como trastorno aislado, en el 22% se incluyen en algún síndrome y en el resto se asocian a otros defectos congénitos graves no relacionados. Las cataratas son más comunes en los recién nacidos con bajo peso. Los lactantes con un peso igual o inferior a 2.500 g poseen una probabilidad 3-4 veces superior de sufrir cataratas neonatales. Con frecuencia se asocian con otras enfermedades oculares o sistémicas.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las cataratas en bebés y niños incluye una gran variedad de trastornos congénitos, procesos infecciosos e inflamatorios, enfermedades metabólicas y lesiones tóxicas o traumáticas (tabla 646.1). Las cataratas también aparecen de forma secundaria a procesos intraoculares, como retinopatía del prematuro, vítreo primario hiperplásico persistente, desprendimiento de retina, retinitis pigmentosa y uveítis. Por último, un porcentaje de las cataratas infantiles son hereditarias (fig. 646.2).

Anomalías congénitas

Las interferencias en las fases tempranas del desarrollo embrionario pueden producir diversas opacidades congénitas del cristalino. Son frecuentes los puntos aislados o las placas blancas de la cápsula del cristalino, que a veces afectan a la región subcapsular adyacente. Las opacidades pequeñas de la cápsula posterior se asocian con persistencia de vestigios del sistema vascular hialoideo primitivo (como la frecuente mancha de Mittendorf), mientras que las de la cápsula anterior pueden ir acompañadas de restos de la membrana pupilar o de la envoltura vascular del cristalino. Las cataratas congénitas de este tipo suelen ser estacionarias y rara vez afectan a la visión, aunque en ocasiones pueden progresar.



Fig. 646.1 Leucocoria secundaria a catarata.

Prematuridad

En algunos recién nacidos pretérmino se observa un tipo especial de alteración en el cristalino que se denomina catarata de la prematuridad, que consiste en un racimo de diminutas vacuolas que se distribuyen por las suturas en Y del cristalino. Se observan mediante un oftalmoscopio, sobre todo si la pupila está bien dilatada. No se conoce con exactitud su patogenia, pero en la mayoría de los casos desaparecen espontáneamente, a menudo al cabo de pocas semanas.

Herencia mendeliana

Muchas cataratas no asociadas con otras enfermedades son hereditarias. El modo de herencia más habitual es autosómico dominante, con penetrancia y expresividad variables. Es menos frecuente la herencia autosómica recesiva, aunque a veces se encuentra en poblaciones con tasas altas de consanguinidad. La herencia ligada al cromosoma X es relativamente rara en cataratas no asociadas a otras enfermedades.

Síndromes infecciosos congénitos

Las cataratas en recién nacidos y niños a menudo se deben a infecciones prenatales. Puede haber opacidades del cristalino en cualquiera de los síndromes infecciosos congénitos más importantes (toxoplasmosis, citomegalovirus, sífilis, rubéola, herpes simple), así como asociadas con otras infecciones perinatales, como el sarampión, la poliomielitis, la gripe, la varicela-zóster y la vacuna.

Trastornos metabólicos

Las cataratas son una manifestación importante de muchas enfermedades metabólicas, sobre todo ciertos trastornos de los hidratos de carbono, los aminoácidos, el calcio y el cobre. En cualquier recién nacido con cataratas debe descartarse una galactosemia (v. cap. 105.2). En la galactosemia infantil clásica, por deficiencia de galactosa-1-fosfato uridil transferasa, la catarata es habitualmente de tipo zonular, con turbidez u opacificación de una o más capas perinucleares del cristalino, aunque a menudo también puede afectarse el núcleo. En las fases iniciales la catarata tiene un aspecto típico en gota de aceite que se detecta mejor con la pupila dilatada por completo y progresa hacia una opacificación completa del cristalino en el plazo de pocas semanas. El tratamiento precoz (dieta sin galactosa) es capaz de revertir estas alteraciones.

En la **deficiencia de galactocinasa** las cataratas son la única manifestación clínica. Suelen ser zonulares y aparecen en los primeros meses o años de vida, o bien en niños mayores.

En los niños con diabetes mellitus de comienzo juvenil son raras las opacidades del cristalino. Algunos desarrollan opacidades en copo de nieve y vacuolas del cristalino. Otros sufren cataratas que progresan con rapidez, a veces en cuestión de días, sobre todo durante la adolescencia. Pueden ir precedidas de la aparición súbita de miopía por cambios en la densidad óptica del cristalino. Se observan opacidades congénitas del cristalino en hijos de madres diabéticas y prediabéticas (v. cap. 127.1).

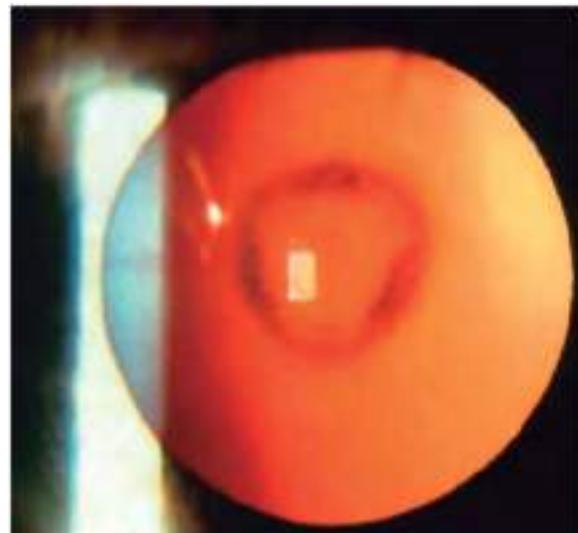


Fig. 646.2 Catarata lamelar central.

Tabla 646.1 Diagnóstico diferencial de las cataratas

VARIANTES ADQUIRIDAS	ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO
Membrana pupilar persistente (remanente de la vasculatura embrionaria del cristalino)	Abetalipoproteinemia (ausencia de quilomicrones, degeneración retiniana)
Prematuridad (vacuolas de las suturas en Y) con o sin retinopatía del prematuro	Deficiencia de galactocinasa
Punto de Mittendorf (remanente de la arteria hialoidea)	Enfermedad de Fabry (deficiencia de α -galactosidasa A)
TRASTORNOS GENÉTICOS	Enfermedad de Niemann-Pick (deficiencia de esfingomielinasas)
<i>Herencia mendeliana simple</i>	Enfermedad de Refsum (deficiencia de α -hidrolasa de ácido fitánico)
Autosómica dominante (más frecuente)	Enfermedad de Wilson (acumulación de cobre que produce cirrosis y síntomas neurológicos)
Autosómica recesiva	Galactosemia (deficiencia de galactosa-1-fosfato uridil transferasa)
Ligada al cromosoma X	Homocistinemia (subluxación del cristalino, retraso mental)
<i>Defectos cromosómicos mayores</i>	Lipofuscinosis ceroidea neuronal infantil
Síndrome de Turner (45X)	Manosidosis (deficiencia de α -manosidasa ácida)
Síndromes de delección (11p13, 18p, 18q)	Síndrome de Zellweger
Síndromes de duplicación (3q, 20p, 10q)	ENDOCRINOPATÍAS
Trisomías (13, 15, 18, 21)	Diabetes mellitus
<i>Trastornos genéticos multisistémicos</i>	Hipocalcemia (hipoparatiroidismo)
Displasia ectodérmica	Hipoglucemias
Displasia ectodérmica hipohidrótica (dentición anormal, hipohidrosis, hipotricosis)	Osteodistrofia hereditaria de Albright
Displasia espondiloepifisaria (enanismo, tronco corto)	INFECCIONES CONGÉNITAS
Distrofia miotónica	Gripe
Enfermedad de Apert (craneosinostosis, sindactilia)	Infección perinatal por herpes simple
Enfermedad de Conradi (condrodisplasia punteada)	Infección por citomegalovirus
Enfermedad de Crouzon (sinostosis craneofacial)	Poliomielitis
Ictiosis (trastorno con queratinización y piel escamosa y gruesa)	Rubéola
Incontinencia pigmentaria (anomalías dentales, retraso mental, lesiones cutáneas)	Sarampión
Progeria	Sífilis
Síndrome de Alport (sordera, nefropatía)	Toxoplasmosis
Síndrome de Alström (sordera neural, diabetes mellitus)	Varicela-zóster
Síndrome cerebrooculofacial	ANOMALÍAS OCULARES
Síndrome de Cockayne (envejecimiento precoz, fotosensibilidad cutánea)	Aniridia
Síndrome de Hallermann-Streiff (microtalmos, nariz afilada pequeña, atrofia cutánea e hipotricosis)	Anomalía de Peters (opacificación corneal con disgenesia iridocorneal)
Síndrome de Laurence Moon Barret Biedl	Coloboma
Síndrome de Lowe (síndrome oculocerebrorrenal: hipotonía, nefropatía)	Disgenesia mesodérmica
Síndrome de Marfan	Enfermedad de Norrie
Síndrome de Marinesco-Sjögren (ataxia cerebelosa, hipotonía)	Lenticono posterior
Síndrome de Meckel-Gruber (displasia renal, encefalocele)	Membrana pupilar persistente
Síndrome de Rothmund-Thomson (poiquilodermia: atrofia cutánea)	Microtalmia
Síndrome de Rubinstein-Taybi (dedos gordos anchos y grandes, retraso mental)	Retinitis pigmentosa
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (sindactilia de dedo gordo, hipospadias, retraso mental)	Síndrome de Rieger (displasia de iris, distrofia miotónica)
Síndrome de Sotos (gigantismo cerebral)	Sistema vascular hialoideo primitivo
Síndrome de Werner (envejecimiento precoz en la 2. ^a década de la vida)	Vascularización fetal persistente
Síndrome del carcinoma de células basales nevoides (autosómico dominante, basalioma infantil)	OTROS TRASTORNOS
Síndrome uña-rótula (disfunción renal, uñas displásicas, rótula hipoplásica)	Artritis idiopática juvenil
	Dermatitis atópica
	Esterocitosis
	Fármacos (corticoides)
	Radiación
	Retinopatía del prematuro
	Traumatismos
	IDIOPÁTICA

La hipoglucemía neonatal también se asocia en ocasiones con cataratas precoces, al igual que la hipoglucemía cetósica.

La relación entre cataratas e hipocalcemia ha sido establecida con claridad. En los pacientes con hipoparatiroidismo se observan diversos tipos de opacidades del cristalino (v. cap. 589).

El **síndrome oculocerebrorrenal de Lowe** se asocia con cataratas en recién nacidos. Los niños varones afectados a menudo presentan densas cataratas bilaterales al nacer, que a veces se asocian con glaucoma y pupilas mióticas. En las mujeres heterocigóticas son frecuentes las opacidades puniformes del cristalino.

La típica catarata en girasol de la **enfermedad de Wilson** rara vez se observa en niños. Se producen diversos tipos de opacidades del cristalino en niños con algunas de las formas de esfingolipidosis, mucopolisacaridos y mucolipidosis, sobre todo la enfermedad de Niemann-Pick, la mucosulfatidosis, la enfermedad de Fabry y la aspartilglucosaminuria.

Defectos cromosómicos

Pueden aparecer diversos tipos de opacidades del cristalino asociados con ciertas cromosomopatías, como las trisomías 13, 18 y 21, el síndrome de Turner y algunos síndromes de delección (11p13, 18p, 18q) y duplicación (3q, 20p, 10q).

Fármacos, toxinas y traumatismos

De los diversos fármacos y agentes tóxicos capaces de producir cataratas los más importantes en el grupo de edad pediátrica son los corticoides. Las cataratas esteroideas típicamente son opacidades subcapsulares posteriores. Su incidencia y gravedad varían en función de la dosis, el modo de administración, la duración del tratamiento y la susceptibilidad individual, aunque todavía no se conoce con exactitud la patogenia de este tipo de cataratas. El efecto sobre la visión depende de la extensión y densidad de la opacidad.



Fig. 646.3 Catarata difusa asociada a traumatismo contuso.

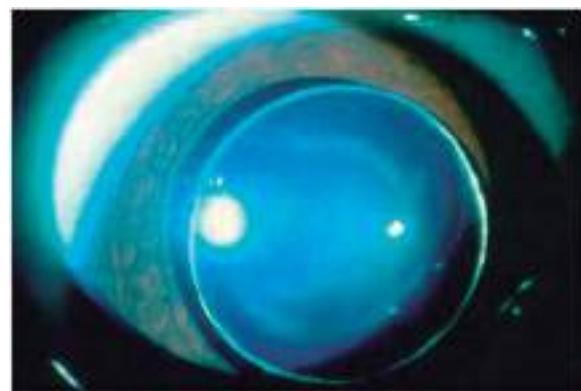


Fig. 646.4 Dislocación completa del cristalino a la cámara anterior en el síndrome de Weill-Marchesani.

En muchos casos la agudeza solo se encuentra mínima o moderadamente reducida. En ocasiones estas cataratas revierten. Todos los niños con tratamientos prolongados con corticoides deben someterse a revisiones oculares periódicas.

Los traumas oculares son una de las principales causas de cataratas en los niños (fig. 646.3). La opacificación del cristalino puede ser consecuencia de una lesión contusa o penetrante. Además, las cataratas pueden representar una manifestación clave de posibles malos tratos.

La formación de cataratas tras la exposición a radioterapia depende de la dosis y la duración. Las investigaciones en adultos han mostrado una incidencia del 50% tras dosis de 15 Gy en el cristalino. La aparición suele ser tardía.

Otros trastornos

La lista de síndromes y enfermedades multisistémicas asociadas con opacidades del cristalino y otras anomalías oculares es muy extensa (v. tabla 646.1).

Tratamiento

El tratamiento de las cataratas que degradan de manera significativa la visión incluye los siguientes pasos: 1) eliminación quirúrgica del material del cristalino para conseguir un eje visual ópticamente transparente; 2) corrección del defecto refractivo afáquico resultante mediante gafas, lentes de contacto o implante de una lente intraocular, y 3) corrección de la ambliopía por privación sensorial asociada. Como a veces no es posible el uso de gafas en niños operados de cataratas puede ser necesario, desde un punto de vista médico, emplear lentes de contacto para la rehabilitación visual. El implante de lentes intraoculares se ha convertido en el principal método para lograr la rehabilitación visual en los niños a partir de los 2 años de edad. Un ensayo clínico multicéntrico estudió los resultados visuales en niños muy pequeños tratados con lente de contacto en lugar de implantarles una lente intraocular. Despues de 1 año los niños aleatorizados al grupo de implantación de lente intraocular presentaban más complicaciones intraoperatorias, efectos adversos y necesidad de reintervención. Aunque la agudeza visual media fue mejor en el grupo de la lente de contacto, la diferencia no fue estadísticamente significativa. El tratamiento de la ambliopía suele ser el paso más laborioso y difícil en la rehabilitación visual de los bebés o niños con cataratas. No todas las cataratas precisan ser intervenidas quirúrgicamente. Las cataratas que no produzcan síntomas visuales de importancia deben ser controladas mediante revisiones para detectar cambios y descartar la aparición de ambliopía en los niños.

Pronóstico

El pronóstico depende de muchos factores, como la naturaleza de la catarata, la enfermedad de base, la edad de comienzo, el momento de la operación, la duración y gravedad de la ambliopía asociada y la presencia de cualquier otra anomalía ocular (p. ej., microftalmia, lesiones retinianas, atrofia óptica, glaucoma, nistagmo y estrabismo). La ambliopía persistente es la causa más habitual de mala recuperación visual tras cirugía de catarata en niños. En los niños operados de catarata se producen a veces complicaciones y alteraciones secundarias, como secuelas inflamatorias, membranas secundarias, glaucoma, desprendimiento de retina y cambios en la longitud axial del ojo. Hay que tener en cuenta todos estos factores a la hora de planificar el tratamiento.



Fig. 646.5 Síndrome de Marfan. Subluxación superior del cristalino. (De Hoyt CS, Taylor D: Pediatric ophthalmology and strabismus, ed 4, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, Fig. 35.9A, p. 333.)

ECTOPIA DEL CRISTALINO

En general el cristalino está suspendido detrás del diafragma del iris por las fibras zonulares del cuerpo ciliar. Las anomalías de este sistema suspensorio por defectos congénitos, enfermedades o traumatismos producen en ocasiones inestabilidad o desplazamiento del cristalino. Los desplazamientos se clasifican en luxaciones, que consisten en el desplazamiento completo del cristalino (también conocido como dislocación; fig. 646.4) y subluxaciones o desplazamientos parciales (fig. 646.5). Se manifiestan como visión borrosa, a menudo secundaria a alteraciones refractivas como miopía, astigmatismo o hipermetropía afáquica. Algunos pacientes presentan diplopía (visión doble). Un signo importante de desplazamiento es la **iridodonesis** o temblor del iris por falta de soporte. Además, la cámara anterior puede estar más profunda de lo normal. A veces se observa la región ecuatorial («el borde») del cristalino desplazado en la abertura pupilar, lo que en ocasiones origina una semiluna negra en la prueba del reflejo rojo. Además, la diferencia entre las porciones fáquica y afáquica se aprecia al enfocar el fondo de ojo.

Diagnóstico diferencial

La causa más importante de luxación del cristalino son los traumatismos. También puede desplazarse por enfermedades oculares, como uveítis, tumores intraoculares, glaucoma congénito, miopía magna, megalocórnea o aniridia, así como asociarse a catarata. También existen formas hereditarias de ectopia del cristalino y casos asociados con trastornos sistémicos.

El desplazamiento hereditario del cristalino que no se acompaña de anomalías sistémicas se denomina ectopia simple del cristalino y suele transmitirse con patrón autosómico dominante. El cristalino está, en general, desplazado hacia arriba y al lado temporal. La ectopia puede estar presente

al nacer o aparecer más adelante. Otra forma de luxación hereditaria es la **ectopia del cristalino y la pupila** (v. cap. 640). En esta enfermedad están desplazados el cristalino y la pupila, por lo común en direcciones opuestas; suele ser un trastorno bilateral, con una simetría casi espectral entre ambos ojos. La ectopia del cristalino y la pupila es una enfermedad autosómica recesiva, aunque se ha informado de familias con expresividad variable en las que se solapa con la ectopia simple del cristalino.

Entre los **trastornos sistémicos** asociados con desplazamiento del cristalino se encuentran el síndrome de Marfan, la homocistinuria, el síndrome de Weill-Marchesani y la deficiencia de sulfato-oxidasa. Se produce ectopia del cristalino en casi el 80% de los pacientes con síndrome de Marfan; aproximadamente en el 50% de los pacientes con síndrome de Marfan la ectopia se hace evidente hacia los 5 años de edad. El desplazamiento casi siempre se produce hacia arriba y al lado temporal, de modo bilateral y un tanto simétrico. En la homocistinuria el cristalino suele estar desplazado hacia abajo y algo nasalmente. Esta subluxación del cristalino aparece a edades tempranas, a menudo antes de los 5 años. En el síndrome de Weill-Marchesani el desplazamiento en general es hacia abajo y adelante, y el cristalino tiende a ser pequeño y redondeado.

La ectopia del cristalino se asocia en ocasiones con otras enfermedades, como el síndrome de Ehlers-Danlos, el síndrome de Sturge-Weber, la enfermedad de Crouzon, el síndrome de Klippel-Feil, la oxicefalia y la disostosis mandibulofacial. También se ha descrito un síndrome de herencia dominante que incluye blefaroptosis, miopía magna y ectopia del cristalino.

Tratamiento y pronóstico

El desplazamiento del cristalino genera a menudo importantes problemas ópticos, aunque en otros casos se desarrollan complicaciones más graves, como glaucoma, uveítis, desprendimiento de retina o catarata. El tratamiento debe individualizarse según el tipo de desplazamiento, su etiología y la presencia de trastornos oculares o sistémicos. En muchos pacientes puede prescribirse una corrección óptica con gafas o lentes de contacto. La manipulación del diafragma iridiano con colirios mióticos o mióticos mejora la visión en algunos casos. En casos seleccionados el tratamiento de elección es la extracción quirúrgica del cristalino. La posible ambliopía asociada debe tratarse de manera precoz. Además, en los niños con ectopia del cristalino hay que adoptar precauciones para evitar traumatismos en el ojo.

OTRAS ENFERMEDADES DEL CRISTALINO

Microesferofaquia

El término *microesferofaquia* designa un cristalino pequeño y redondeado que se presenta como una anomalía aislada (probablemente autosómica recesiva) o asociada con otras alteraciones oculares, como ectopia del cristalino, miopía o desprendimiento de retina (posiblemente autosómico dominante). La microesferofaquia también puede formar parte de trastornos sistémicos, como los síndromes de Marfan, Weill-Marchesani y Alport, la disostosis mandibulofacial y el síndrome de Klinefelter.

Lenticono anterior

Es una rara enfermedad bilateral en la que la cápsula anterior del cristalino se adelgaza, haciendo que el cristalino protruya centralmente. Puede ir acompañada de opacidades del cristalino u otras anomalías oculares y es un rasgo destacado del síndrome de Alport. La mayor curvatura del área central causa miopía alta. Puede producirse la rotura espontánea de la cápsula anterior, lo que requeriría tratamiento quirúrgico de modo precoz.

Lenticono posterior

El lenticono posterior, más frecuente que el anterior, se caracteriza por una prominencia oval o redondeada en la cápsula y la corteza posteriores del cristalino que afecta a su porción central. En fases iniciales se aprecia una imagen en gota de aceite con la prueba del reflejo rojo. Aparece en bebés y niños pequeños y tiende a aumentar con el tiempo. En general, el material del cristalino dentro y alrededor de la protuberancia tiende a opacificarse. El lenticono posterior suele ocurrir como una anomalía ocular aislada y unilateral, aunque puede ser bilateral. Por lo común es esporádico, aunque en algunos casos se ha sugerido una herencia autosómica dominante o ligada al cromosoma X. Los bebés o niños con lenticono posterior pueden requerir corrección óptica, terapia para la ambliopía y cirugía si hay catarata progresiva.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 647

Trastornos de la capa uveal

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

UVEÍTIS (IRITIS, CICLITIS, CORIORRETINITIS)

La capa uveal (la cubierta vascular interna del ojo, formada por iris, cuerpo ciliar y coroides) se ve afectada por procesos inflamatorios en numerosas enfermedades sistémicas, infecciosas o no, y en respuesta a factores exógenos, como traumatismos o agentes tóxicos (tabla 647.1). La inflamación puede afectar de manera preferente a alguna parte de la úvea o bien a su totalidad.

La **iritis** se presenta aislada o asociada con inflamación del cuerpo ciliar (iridocicitis) o la pars plana (pars planitis). Los síntomas típicos de la uveítis

Tabla 647.1 Uveítis en la infancia

UVEÍTIS ANTERIOR

Artritis juvenil idiopática (oligoarticular)
Sarcoidosis
Traumatismos
Tuberculosis
Enfermedad de Kawasaki
Colitis ulcerosa
Enfermedad de Crohn
Postinfecciosa reactiva (entérica o genital) con artritis y eritema
Por espiroquetas (sífilis, leptospira)
Brucelosis
Iridocicitis heterocrómica (de Fuchs)
Vírica (herpes simple, herpes zóster)
Espondilitis anquilosante
Síndrome de Stevens-Johnson
Síndrome articular, cutáneo y neurológico crónico infantil (CINCA)
Fiebre mediterránea familiar
Síndrome de hiperinmunoglobulina D
Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral
Síndrome de Muckle-Wells
Síndrome de Blau
Psoriasis
Esclerosis múltiple
Neutropenia cíclica
Enfermedad granulomatosa crónica
Enfermedad linfoproliferativa asociada al cromosoma X
Vasculitis hipocomplementémica
Idiopática
Fármacos

UVEÍTIS POSTERIOR (COROIDITIS, PUEDE AFECTAR A LA RETINA)

Parásitos (toxoplasmosis, toxocariasis)
Sarcoidosis
Enfermedad por arañazo de gato
Tuberculosis
Vírica (rubéola, herpes simple, VIH, citomegalovirus, virus del Nilo Occidental)
Panencefalitis esclerosante subaguda
Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis
Idiopática

UVEÍTIS ANTERIOR Y/O POSTERIOR

Oftalmía simpática (traumatismo en el otro ojo)
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (síndrome uveoocutáneo: poliosis, vitíligo, alopecia, sordera, acúfenos, uveítis, meningitis aséptica, retinitis)
Síndrome de Behcet
Enfermedad de Lyme

anterior aguda son el dolor, la fotofobia y el lagrimeo, aunque la inflamación puede instaurarse de forma insidiosa sin apenas sintomatología. Entre los signos de uveítis anterior se incluyen hiperemia conjuntival, sobre todo en la región perilímbica (inyección ciliar), y presencia de células y proteínas (turbidez) en el humor acuoso (fig. 647.1). También puede haber depósitos inflamatorios en la superficie posterior de la córnea (precipitados queráticos) y congestión del iris. Los casos más crónicos presentan cambios corneales degenerativos (queratopatía en banda), opacidades del cristalino (catarata), glaucoma y deterioro visual. A menudo no se identifica una causa para la uveítis anterior, aunque en niños deben descartarse principalmente enfermedades reumáticas, sobre todo artritis oligoarticular, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Reiter y sarcoidosis. La iritis es en ocasiones secundaria a queratopatías, como queratitis herpética o úlceras bacterianas o fúngicas, o a abrasiones o cuerpos extraños corneales. Las iritis e iridociclitis traumáticas son frecuentes en niños.

La **iridociclitis** que aparece en niños con artritis juvenil idiopática merece mención aparte, ya que, a diferencia de la mayoría de las uveítis anteriores, rara vez produce dolor, fotofobia o hiperemia conjuntival. La pérdida de visión puede pasar desapercibida hasta que ya ha tenido lugar una lesión grave e irreversible. Debido a esta ausencia de síntomas y a la gran incidencia de uveítis, estos niños deben someterse a revisiones oftalmológicas periódicas. Las recomendaciones para la detección selectiva oftalmológica se basan en 3 factores que predisponen a los niños con artritis a sufrir una uveítis:

1. Tipo de artritis.
2. Edad de comienzo de la artritis.
3. Presencia o no de anticuerpos antinucleares (ANA).

La **tabla 647.2** ha sido creada por la Academia Americana de Pediatría para los niños con artritis juvenil idiopática sin iridociclitis conocida.

La **coroiditis** o inflamación de la parte posterior de la úvea se asocia de forma invariable con lesión de la retina; cuando hay afectación evidente



Fig. 647.1 Células y turbidez en la cámara anterior. La turbidez representa exudación de proteínas. (Por cortesía de Peter Buch, CRA.)

Tabla 647.2 Recomendaciones para la exploración de niños con artritis juvenil idiopática sin iridociclitis conocida

SUBTIPO DE AJI	EDAD DE INICIO	
	≤6 AÑOS	>6 AÑOS
OLIGOARTICULAR O POLIARTICULAR		
ANA positivos		
Duración <4 años	Cada 3 meses	Cada 6 meses
Duración de 4-7 años	Cada 6 meses	Anualmente
Duración >7 años	Anualmente	Anualmente
ANA negativos		
Duración <4 años	Cada 6 meses	Anualmente
Duración de 4-7 años	Anualmente	Anualmente
Duración >7 años	Anualmente	Anualmente
Sistémica	Anualmente, con independencia de la duración	Anualmente, con independencia de la duración

AJI, artritis juvenil idiopática; ANA, anticuerpo antinuclear.

de ambas estructuras se habla de coriorretinitis. Las causas de uveítis posterior son abundantes, y entre ellas destacan la toxoplasmosis, la histoplasmosis, la infección por citomegalovirus, la sarcoidosis, la sífilis, la tuberculosis y la toxocariasis (fig. 647.2). Según su etiología, los signos inflamatorios pueden ser difusos o focales. A menudo existe también una reacción vitrea. En muchos casos quedan cicatrices coriorretinianas atróficas delimitadas por pigmento, a menudo con deterioro visual. Entre las complicaciones secundarias se encuentran el desprendimiento de retina, el glaucoma y la ptosis.

La **panoftalmitis** es la inflamación que afecta a todas las partes del ojo. A menudo es purulenta, en general como consecuencia de lesiones perforantes o septicemia. Produce dolor intenso, congestión acusada del ojo, inflamación de los tejidos orbitarios adyacentes y los párpados y pérdida de visión. En muchas ocasiones se pierde el globo a pesar del tratamiento intensivo de la infección y la inflamación. A veces es necesaria la enucleación o la evisceración del ojo.

La **oftalmía simpática** es una rara reacción inflamatoria que afecta al ojo sano después de una lesión perforante del otro. Puede aparecer semanas, meses o incluso años después del traumatismo, probablemente a causa de un fenómeno de hipersensibilidad. Puede producirse pérdida de visión del ojo no traumatizado (simpatizante). La extracción del ojo perforado impide el desarrollo de oftalmía simpática, aunque no detiene la progresión de la enfermedad una vez iniciada. Por tanto, debe plantearse la enucleación precoz de los ojos sin esperanza de recuperación visual tras un traumatismo grave.

Tratamiento

Los diversos tipos de inflamación intraocular se tratan según sus factores etiológicos sistémicos subyacentes. Cuando se sospecha o confirma una causa infecciosa debe emplearse una terapia antimicrobiana o antivírica sistémica adecuada. En algunos casos está indicada la inyección intravítreal de antibióticos.

Es importante eliminar la inflamación intraocular para reducir el riesgo de pérdida de visión grave, que puede ser permanente. Sin tratamiento el proceso inflamatorio puede provocar la aparición de queratopatía en banda (depósito cálcico en la córnea), cataratas, glaucoma y lesión retiniana irreversible. La inflamación anterior puede responder a la corticoterapia tópica; en casos seleccionados se emplean corticoides tópicos o sistémicos. Las uveítis posteriores a menudo requieren tratamiento sistémico. El uso de corticoides tópicos y sistémicos puede originar aparición de glaucoma y cataratas. Para reducir la necesidad de corticoterapia tópica y sistemática a menudo se recurre a los inmunosupresores sistémicos en pacientes que requieran tratamientos prolongados. Entre los inmunosupresores se encuentran el metotrexato, la ciclosporina y los inhibidores del factor de necrosis tumoral. En casos recalcitrantes puede ser necesario usar varios fármacos. La uveítis inflamatoria no infecciosa en adolescentes se ha

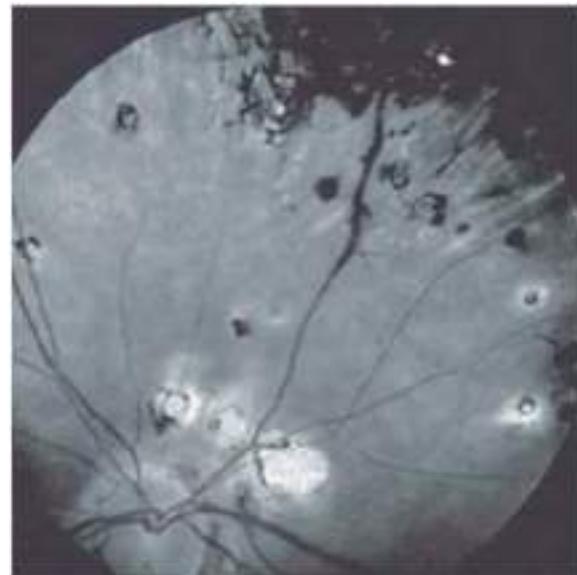


Fig. 647.2 Cicatrices focales atróficas y pigmentadas por coriorretinitis.

tratado con adalimumab, un anticuerpo monoclonal humano frente al factor de necrosis tumoral- α , que mejora la visión, detiene la progresión de la enfermedad y ayuda a reducir la necesidad de emplear esteroides. Los agentes ciclopélicos, sobre todo la atropina, sirven para reducir la inflamación y evitar las adherencias del iris al cristalino (sinequias posteriores), sobre todo en las uveítis anteriores. La formación de sinequias posteriores extensas puede dar lugar a un glaucoma agudo por cierre angular.

Puede ser necesario el tratamiento quirúrgico en aquellos pacientes que sufren glaucoma secundario al proceso inflamatorio de base o a la corticoterapia. Debe aplazarse la cirugía de catarata hasta que la inflamación haya estado controlada durante un período de tiempo. La cirugía de catarata en niños con antecedentes de uveítis prolongada comporta un riesgo importante. No hay unanimidad sobre la conveniencia de usar lentes intraoculares en estos pacientes.

La **pars planitis** es una forma idiopática poco frecuente de uveítis intermedia caracterizada por la afectación de la cámara anterior, la presencia de condensaciones y celularidad en el vítreo anterior y vasculitis retiniana periférica. La edad promedio de presentación es a los 9 años. Suele ser bilateral y se observa con mayor frecuencia en varones. El signo de presentación habitual es la pérdida de visión indolora. El pronóstico es bueno cuando se instaura el tratamiento médico adecuado en las etapas iniciales de la enfermedad.

Los **síndromes de enmascaramiento** a veces pueden simular una inflamación intraocular. El retinoblastoma, la leucemia, los cuerpos extraños intraoculares retenidos, el xantogranuloma infantil y los desprendimientos de retina periféricos pueden producir signos similares a los de las uveítis. Hay que pensar siempre en estos síndromes cuando se estudie a un paciente con sospecha de uveítis o si no responde como se espera al tratamiento antiinflamatorio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

la dificultad respiratoria, la apnea, la bradicardia, las cardiopatías, las infecciones, la hipercapnia, la acidosis, la anemia y la necesidad de transfusiones. En general, cuanto menor sea el peso al nacer y más debilitado esté el niño mayor será el riesgo de RP.

La patogenia básica de la RP sigue sin conocerse bien. La exposición a un ambiente extrauterino con el obligado aumento en la concentración de oxígeno inspirado da lugar a lesión celular, quizás mediada por radicales libres. Al progresar la enfermedad se produce hipoxia periférica y se forman en la retina no vascularizada factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Estos factores estimulan una vasculogenia anormal y puede producirse neovascularización. Debido a la mala función pulmonar existe un estado de hipoxia retiniana relativa que aumenta la expresión de VEGF, lo que, en bebés susceptibles, puede dar lugar a crecimiento fibrovascular anormal. Esta neovascularización puede dar lugar a cicatrización y pérdida de visión.

Clasificación

La clasificación internacional actual de la RP describe la localización, extensión y gravedad de la enfermedad. Para definir la localización se divide la retina en tres zonas concéntricas, centradas en el nervio óptico (fig. 648.1). La zona I, posterior o interna, se extiende hasta el doble de la distancia entre la papila y la mácula, o sea 30 grados alrededor del nervio óptico. La zona II o intermedia ocupa desde el límite externo de la zona I hasta la ora serrata en el lado nasal y el ecuador anatómico temporal. La zona III o externa es la semiluna restante que abarca desde el borde externo de la zona II hasta la ora serrata en el lado temporal. La extensión se indica mediante el número de horas de reloj afectadas.

Las fases y la gravedad del proceso patológico se clasifican en 5 estadios. El estadio 1 se caracteriza por una línea de demarcación que separa la retina vascularizada y avascular. Esta línea se sitúa en el plano de la retina y se ve algo aplana y blanca. A menudo se observan ramificaciones o arcos anormales de los vasos retinianos que se dirigen a la línea. El estadio 2 se caracteriza por una cresta que procede del crecimiento de la línea de demarcación, que aumenta en altura, anchura y volumen y sale del plano de la retina. Su color varía entre el blanco y el rosa. Los vasos abandonan en ocasiones el plano de la retina al penetrar en la cresta. El estadio 3 se caracteriza por la presencia de la cresta y el desarrollo de tejido fibrovascular extrarretiniano (fig. 648.2A). El estadio 4 tiene como característica un desprendimiento de retina subtotal causado por tracción del tejido proliferativo hacia el vítreo o tangencial. Este estadio se subdivide en 2 fases: a) desprendimiento de retina subtotal que no afecta a la mácula y b) desprendimiento de retina subtotal que sí la afecta. El estadio 5 constituye el desprendimiento total de retina.

Cuando las fases activas de la RP se acompañan de alteraciones vasculares en la retina posterior se habla de *enfermedad plus* (v. fig. 648.2B y C). Los pacientes presentan dilatación y tortuosidad en los vasos retinianos, a menudo asociadas con ingurgitación del iris, rigidez pupilar y turbidez vítrea.

El estudio Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Study ha descrito la RP de tipo 1 y 2 del siguiente modo:

- RP tipo 1:
 - ◆ Zona I, cualquier estadio con enfermedad plus.
 - ◆ Zona I, estadio 3 sin enfermedad plus.
 - ◆ Zona II, estadios 2 a 3 con enfermedad plus.
- RP tipo 2:
 - ◆ Zona I, estadios 1 a 2 sin enfermedad plus.
 - ◆ Zona II, estadio 3 sin enfermedad plus.

Manifestaciones clínicas y pronóstico

En más del 90% de los niños con riesgo la evolución conduce a una resolución y regresión espontáneas, sin apenas efectos residuales ni alteración visual. Menos del 10% de los niños progresan hacia una enfermedad grave, con vasoproliferación extrarretiniana significativa, cicatrización, desprendimiento de retina y deterioro de visión.

Algunos niños con RP abortiva o involucionada conservan la línea de demarcación, con vascularización deficiente en la retina periférica o ramificación anormal, tortuosidad o rectificación de los vasos retinianos. En ocasiones quedan alteraciones pigmentarias retinianas, tracción sobre la retina (la denominada «papila arrastrada»), ectopia macular, pliegues o roturas retinianas. En otros se produce un desprendimiento de retina total, que a menudo adopta una configuración en embudo. El cuadro clínico se caracteriza entonces por una membrana retroental que origina leucocoria (reflejo blanco en la pupila). Algunos pacientes desarrollan catarata, glaucoma y signos inflamatorios. El estadio final es el de un ojo ciego y doloroso o una ptosis degenerativa. El espectro de la RP también

Capítulo 648

Trastornos de la retina y el vítreo

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

RETINOPATÍA DEL PREMATURO

La retinopatía del prematuro (RP) es una compleja enfermedad de la vasculatura retiniana inmadura en neonatos pretérmino. Puede ser aguda (fases iniciales) o crónica (fases tardías). Las manifestaciones clínicas van desde cambios leves y en general transitorios en la retina periférica hasta una grave proliferación vascular progresiva, con cicatrización y riesgo de ceguera por desprendimiento de retina. La RP incluye todos los estadios de la enfermedad y sus secuelas.

Patogenia

La angiogénesis retiniana empieza a las 16 semanas de gestación y progresa desde la papila óptica hasta la periferia, y alcanza el límite externo de la retina (ora serrata) en torno a las 36 semanas en el lado nasal y a las 40 semanas en el temporal. Las alteraciones de este proceso originan diversos cambios clínicos y anatomopatológicos. Lo primero que se observa en la fase aguda es la interrupción de la vasculogenia. Más que una transición gradual entre la retina vascularizada y avascular aparece una terminación abrupta de los vasos que se manifiesta por una línea en la retina. Esta línea puede crecer hasta formar una cresta compuesta por células mesenquimatosas y endoteliales. Más adelante se reanuda la división y diferenciación celular y prosigue la vascularización retiniana, o se produce una proliferación anormal de vasos por fuera del plano de la retina, hacia el vítreo y sobre la superficie retiniana. La cicatrización y tracción consiguientes en ocasiones dan lugar a un desprendimiento.

No se conocen completamente los factores de riesgo asociados con la RP, aunque los más importantes son la prematuridad y la inmadurez retiniana al nacer. Según algunos autores también pueden intervenir la oxigenación,

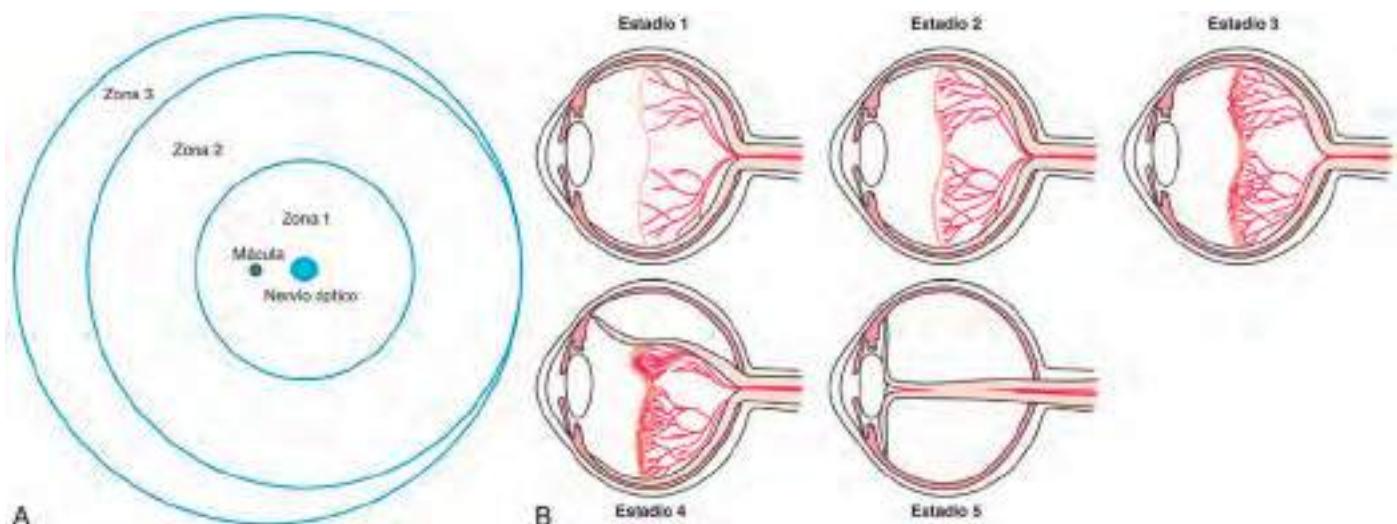


Fig. 648.1 La retina se divide en tres zonas y la extensión o gravedad de la retinopatía en estas zonas se clasifica en término de 5 estadios. **A**, Diagrama del ojo derecho. **B**, El estadio 1 se caracteriza por una delgada línea de demarcación entre la retina vascular y la avascular, el estadio 2 por una cresta, el estadio 3 por la presencia de proliferación fibrovascular extrarretiniana, el estadio 4 por un desprendimiento de retina parcial y el estadio 5 por un desprendimiento de retina total. En el estadio 3, la neovascularización extrarretiniana puede llegar a ser tan grave como para provocar un desprendimiento de retina (estadios 4-5), que habitualmente desemboca en ceguera. (**A**, De Hellström A, Smith LEH, Dammann O: Retinopathy of prematurity, Lancet 382:1445-1454, 2013, Fig. 3, p. 1450; **B**, por cortesía de Lisa Hård.)



Fig. 648.2 Retinopatía del prematuro (RP). **A**, En el estadio 3 existe una cresta y tejido vascular extrarretiniano. **B**, Dilatación y tortuosidad de los vasos retinianos en la enfermedad plus de la RP activa en la zona I. **C**, RP con enfermedad plus en la zona I.

incluye miopía, a menudo progresiva y de magnitud considerable, en lactantes. También aumenta la incidencia de anisometropía, estrabismo, ambliopía y nistagmo.

Diagnóstico

Se recomienda que el oftalmólogo realice de manera sistemática un cribado entre todos los recién nacidos con riesgo. Se debe realizar una exploración retiniana a los recién nacidos con menos de 1.500 g al nacer o los nacidos antes de la 32.^a semana de gestación, así como a recién nacidos seleccionados con un peso al nacer entre 1.500 y 2.000 g o una edad gestacional superior a 32 semanas con una evolución clínica inestable, incluidos los que precisan soporte cardiorrespiratorio y aquellos casos considerados de riesgo por el pediatra o el neonatólogo encargado. El momento de realizar la primera exploración para la detección selectiva de la RP depende de la edad del lactante. La tabla 648.1 fue creada a partir de un estudio basado en la evidencia del ensayo multicéntrico sobre crioterapia para la RP. La exploración es estresante para los prematuros debilitados y las gotas midriáticas pueden producir efectos secundarios, por lo que hay que vigilar de cerca a los niños durante y después del examen. Algunos neonatólogos y oftalmólogos aconsejan el uso de tetracaína tópica y/o sucrosa por vía oral para reducir las molestias y el estrés al lactante. El seguimiento dependerá de los hallazgos iniciales y los factores de riesgo, aunque la siguiente revisión suele hacerse a las 2 semanas, o incluso antes.

Tabla 648.1 Momento de la primera exploración ocular en función de la edad gestacional al nacer

EDAD GESTACIONAL AL NACER	EDAD PARA LA PRIMERA EXPLORACIÓN EN SEMANAS	
	Posmenstrual	Cronológica
22	31	9
23	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32	36	4

Tabla 648.2

Criterios para la terapia ablativa periférica en la retinopatía del prematuro

1. Zona II: RP en estadio 2 o 3 con enfermedad plus
2. Zona I: RP en estadio 1 o 2 con enfermedad plus
3. Zona I: RP en estadio 3

RP, retinopatía del prematuro.

Datos del Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial. *Arch Ophthalmol* 121:1684, 2003.

Tratamiento

En casos seleccionados la crioterapia o la fotocoagulación con láser de la retina avascular reducen las complicaciones más graves de la RP progresiva (tabla 648.2). Los avances en la cirugía vitreoretiniana han conseguido resultados esperanzadores en la reaplicación de la retina de niños con desprendimiento total de retina (estadio 5 de la RP), aunque los resultados visuales a menudo son decepcionantes. El estudio Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Study halló una mejoría en los resultados anatómicos y visuales derivada de la redefinición del umbral de tratamiento. También demostró la importancia de la enfermedad plus y de la presencia de afectación de la retina posterior para decidir cuándo tratar la RP. Se debe tratar cualquier ojo con RP de tipo 1. Está indicado el seguimiento de todo ojo con RP de tipo 2; se planteará el tratamiento si el tipo 2 progresa a tipo 1 o si aparece RP umbral.

Se están empleando inyecciones intravítreas de antagonistas del VEGF para el tratamiento de la RP en la zona 1, aunque su uso en formas menos graves de la enfermedad sigue siendo motivo de debate.

Prevención

La prevención de la RP depende sobre todo de la prevención de partos prematuros y sus problemas asociados (v. caps. 114 y 117.2). Sin embargo, se ha estudiado la implicación de otros posibles factores con el objeto de reducir la aparición de RP entre los prematuros. Algunos estudios han considerado que la luz ambiental podría ser un posible agente sobre el que actuar, pero el estudio LIGHT-ROP estableció rotundamente que la reducción de la luz ambiental no tenía impacto alguno sobre la RP. La asociación entre la RP y la saturación de oxígeno ha sido estudiada durante décadas. Las investigaciones recientes se han centrado en mantener a los lactantes muy prematuros con saturaciones de oxígeno lo suficientemente bajas como para reducir el riesgo de RP y lo suficientemente altas como para optimizar la supervivencia.

PERSISTENCIA DE LA VASCULATURA FETAL

La persistencia de la vasculatura fetal (PVF), denominada antiguamente vítreo primario hiperplásico persistente, incluye un espectro de manifestaciones causadas por la persistencia de diversas estructuras del sistema vascular hialoideo fetal y el tejido fibrovascular asociado.

Patogenia

Durante el desarrollo ocular la arteria hialoidea se extiende desde la papila óptica hasta la superficie posterior del cristalino; manda ramas al vítreo y se ramifica para formar la parte posterior de la cápsula vascular del cristalino. La porción posterior del sistema hialoideo en general involuciona hacia el séptimo mes de vida fetal y la porción anterior hacia el octavo. A menudo se observan en personas sanas pequeños vestigios de este sistema, como un penacho de tejido sobre la papila (papila de Bergmeister) o un apéndice tisular sobre la cápsula posterior del cristalino (mancha de Mittendorf). Si los restos son más extensos y causan complicaciones se habla de PVF. Se han descrito dos formas principales, la PVF anterior y la PVF posterior, aunque existe gran variabilidad y pueden darse formas mixtas o intermedias.

Manifestaciones clínicas

La característica clínica más habitual de la PVF anterior es la presencia de una placa de tejido vascularizado sobre la superficie posterior del cristalino en un ojo microftálmico o algo más pequeño de lo normal. La enfermedad suele ser unilateral y aparece a veces en recién nacidos sin otras alteraciones ni antecedentes de prematuridad. El tejido fibrovascular tiende a contraerse de forma gradual, elongando los procesos ciliares y aplanando la cámara anterior. El cristalino es generalmente más pequeño de lo normal y, aunque

puede estar transparente, con frecuencia se forma una catarata y puede hincharse o absorber líquido. Pueden existir vasos grandes o anormales en el iris y anomalías en el ángulo de la cámara anterior. Con el tiempo la córnea puede opacificarse.

La PVF anterior suele detectarse en la primera semana o mes de vida. Los signos de presentación más frecuentes son leucocoria (reflejo pupilar blanco), estrabismo y nistagmo. La evolución es en general progresiva, con mal pronóstico. Las principales complicaciones son hemorragia intraocular espontánea, tumefacción del cristalino por rotura de la cápsula posterior y glaucoma. El ojo finalmente puede sufrir deterioro. El espectro de la PVF posterior incluye la presencia de velos fibrogliales alrededor de la papila óptica y la mácula, membranas y penachos vítreos que se proyectan a partir de la papila óptica y que contienen restos de la arteria hialoidea, y pliegues retinianos meridionales. Puede producirse un desprendimiento de retina tracional. La visión puede encontrarse deteriorada, pero se suele conservar el globo ocular.

Tratamiento

El objetivo de la cirugía es evitar complicaciones, conservar el ojo con un aspecto estético aceptable y, en ocasiones, mantener la visión. El tratamiento quirúrgico suele consistir en aspirar el cristalino y extirpar el tejido anormal. Si se logra conservar algo de visión es necesario corregir los defectos de refracción y tratar intensamente la ambliopia. En ocasiones debe enuclearse el ojo por la imposibilidad de distinguir entre esta masa blanquecina y un retinoblastoma. La ecografía y la TC constituyen herramientas diagnósticas muy valiosas.

RETINOBLASTOMA

Véase también el capítulo 529.

El retinoblastoma (fig. 648.3) es el tumor intraocular maligno primario más frecuente en la infancia. Ocurre en aproximadamente 1 de cada 15.000 nacimientos y se diagnostican 250-300 casos nuevos al año en Estados Unidos. Hay casos hereditarios y no hereditarios, sin predilección por sexo ni raza. La forma hereditaria aparece antes y suele ser bilateral y multifocal, mientras que la esporádica en general es unilateral y unifocal. El 15% de los casos unilaterales son hereditarios. Los casos bilaterales suelen presentarse antes que los unilaterales. Los tumores unilaterales suelen ser grandes en el momento de su diagnóstico. La edad promedio de diagnóstico es de 15 meses para los casos bilaterales y de 27 meses para los unilaterales. No es común que se diagnostique un retinoblastoma después de los 3 años de edad. Rara vez se descubre el tumor en el momento del nacimiento, durante la adolescencia o incluso en adultos.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del retinoblastoma varían en función de la fase en que se detecte el tumor. El signo inicial en la mayoría de los pacientes es un reflejo pupilar blanco (leucocoria), que se debe a la luz reflejada por el tumor blanquecino. El segundo signo de presentación más frecuente es el estrabismo. Otros signos menos habituales son el seudohipopión (células tumorales sedimentadas por delante del iris) debido a siembra tumoral en la cámara anterior, el hipema (sangre en la cámara anterior) por neovascularización del iris, la hemorragia vítreo o signos de celulitis orbitaria. En la exploración, el tumor se ve como una masa blanca, a veces pequeña y algo plana y otras veces, grande y protuberante. Puede tener aspecto nodular. En ocasiones se observa turbidez o siembras tumorales en el vitreo.

El gen del retinoblastoma es un gen recesivo supresor que se localiza en la región 13q14 del cromosoma 13. Debido a la naturaleza hereditaria del retinoblastoma, los parientes de los niños afectados deben ser sometidos a una exploración oftalmológica completa y recibir consejo genético. Los hermanos o hijos de los pacientes afectados deben ser remitidos al oftalmólogo poco después de nacer, para poder estudiar la retina periférica sin necesidad de anestesia.

Diagnóstico

El retinoblastoma se diagnostica mediante oftalmoscopia por parte de un oftalmólogo experimentado. Las pruebas complementarias, como la TC o la ecografía, pueden ayudar a confirmar el diagnóstico y demostrar calcificaciones intratumorales. La RM puede detectar mejor la presencia de un pineoblastoma (retinoblastoma trilateral). En ocasiones no se llega a un diagnóstico definitivo y debe enuclearse el ojo para evitar la posibilidad de metástasis mortales. Como la biopsia favorece a veces la diseminación del tumor, en la mayoría de los casos no es posible confirmar histológicamente el diagnóstico sin enucleación. Por tanto, puede estar indicado extirpar un ojo ciego en el que se sospeche retinoblastoma.



Fig. 648.3 Progresión del retinoblastoma: desde pequeños tumores intrarretinianos hasta una afectación orbitaria masiva con probable extensión cerebral. **A**, Progresión del retinoblastoma a partir de la fase de pequeños tumores intrarretinianos que pueden tratarse con láser y crioterapia (TNM T1a, IIRC A) hasta un retinoblastoma orbital masivo que probablemente se extiende al cerebro (TNM T4a-b). **B**, La diferente edad al diagnóstico registrada en Canadá y en Kenia podría suponer la diferencia entre una posible curación y una muerte segura. El niño canadiense con leucocoria fue diagnosticado gracias a una fotografía que le hizo su hermana con el teléfono móvil de su madre, mostrada en la imagen de la izquierda. IIRC, International Intraocular Retinoblastoma Classification; TNM, estadaje del cáncer según el tamaño del tumor, la extensión a los ganglios linfáticos y la presencia de metástasis. (De Dimaras H KP, Kimani K, Dimba EAO, et al: Retinoblastoma, Lancet 379:1436-1444, 2012, Fig. 1, p. 1438.)

Tratamiento

Varía en función de la localización y tamaño del tumor y de su condición de unilateral o bilateral. Los tumores avanzados pueden tratarse mediante enucleación. Otras posibles modalidades terapéuticas son el uso de radioterapia externa, la braquiterapia con placas radiactivas, el láser o la crioterapia y la quimiorreducción (quimioterapia sistémica) seguida de tratamientos locales (como láser, crioterapia y braquiterapia). En la última década se ha producido un cambio importante en el tratamiento del retinoblastoma. La quimioterapia intraarterial (el aporte de los agentes quimioterapéuticos a través de la arteria oftálmica) ha reducido drásticamente la necesidad de enucleación en muchos casos de retinoblastoma.

Los tumores secundarios no oculares son frecuentes en los pacientes con mutaciones germinales y se estima que se presentan con una incidencia del 1% por año de vida. Los tumores secundarios más frecuentes son el sarcoma osteogénico del cráneo y de los huesos largos; el riesgo es mayor entre los pacientes tratados con radioterapia. También pueden aparecer neoplasias malignas en los pulmones, cerebro, partes blandas y piel.

El pronóstico de los niños con retinoblastoma depende del tamaño y la extensión del tumor. Si están confinados al ojo la mayoría de los tumores pueden curarse. El pronóstico de supervivencia a largo plazo es malo si el tumor se ha extendido a la órbita o a lo largo del nervio óptico.

RETINITIS PIGMENTOSA

Se trata de una degeneración retiniana progresiva que se caracteriza por alteraciones pigmentarias, adelgazamiento arteriolar, cierto grado de atrofia óptica y deterioro de visión progresivo. La dispersión y agregación del

pigmento retiniano origina diversos cambios oftalmoscópicos, desde una granularidad o moteado del epitelio pigmentario de la retina hasta los típicos agregados focales en forma de espículas óseas (fig. 648.4). Otros posibles hallazgos oculares son la catarata subcapsular, el glaucoma y el queratocono.

El deterioro de la visión nocturna o de la adaptación a la oscuridad suele ser la primera manifestación clínica. La pérdida progresiva de visión periférica, que a menudo da lugar a un escotoma anular o una contracción concéntrica del campo progresiva, es bastante frecuente. Puede haber pérdida de visión central. La función retiniana, medida mediante un electroretinograma (ERG), está típicamente reducida. El trastorno se hereda con patrón autosómico recesivo, autosómico dominante o ligado al cromosoma X. Los niños con retinitis pigmentosa autosómica recesiva presentan más probabilidades de sufrir síntomas a edades más tempranas (media de edad 10,7 años). Los pacientes con formas autosómicas dominantes suelen presentar síntomas en la segunda década de la vida. Solo existe tratamiento de apoyo.

La **amaurosis congénita de Leber** es una forma especial de retinitis pigmentosa en la cual las alteraciones retinianas tienden a ser pleomórficas, con trastornos pigmentarios, adelgazamiento arteriolar y atrofia óptica en grado variable. La incidencia es de aproximadamente 1 de cada 81.000 nacimientos. Se observan mutaciones en al menos 19 genes diferentes en esta grave enfermedad degenerativa retiniana autosómica recesiva de inicio temprano (infancia). El 10% presenta mutaciones en los genes *LRAT* o *RPE65*, implicados en el metabolismo de los retinoides. La retina puede tener un aspecto normal inicialmente en la primera infancia, aunque poco después del nacimiento existe un claro deterioro de la visión, nistagmo y reacciones

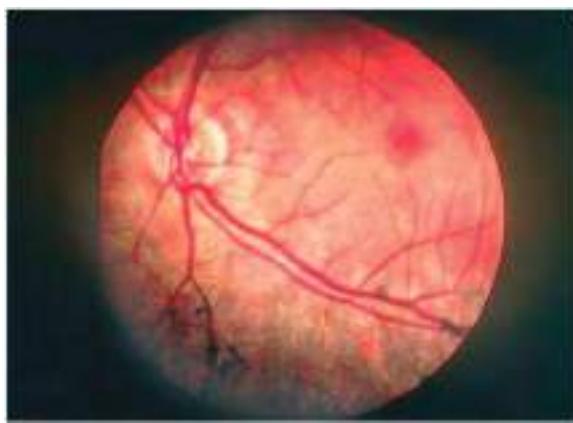


Fig. 648.4 Retinitis pigmentosa. La fotografía del fondo de ojo muestra la pigmentación en «espículas óseas» en la media periferia del fondo, la palidez cérea del disco óptico y los vasos retinianos atenuados, el hallazgo más consistente en la retinitis pigmentosa. (Por cortesía del Dr. John I. Loewenstein.)



Fig. 648.5 Mancha roja cereza en un caso de enfermedad de Tay-Sachs. El hecho de que el área parafoveal tenga muchas células ganglionares retinianas y la fóvea carezca de ellas hace que esta conserve su coloración roja anaranjada, pero la retina que la rodea presenta un tono blanquecino. Esto da lugar a la mancha roja cereza en la mácula. (De Cheng KP, Biglan AW: Ophthalmology. En Zitelli BJ, McIntire S, Nowalk AJ, editors: Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis, ed 6, Philadelphia, 2012, Saunders. Fig. 19.102.)

pupilares reducidas. El ERG es anormal de forma precoz, lo que confirma el diagnóstico. La causa de la forma autosómica recesiva es la deficiencia de la proteína de 65 kDa específica del epitelio pigmentario de la retina (EPR). El tratamiento de reposición genética (inyección subretiniana) representa una opción prometedora para los pacientes con amaurosis congénita de Leber retiniana; sin embargo, la mejora en la visión no es sostenida consistentemente. Algunos pacientes pueden beneficiarse de la terapia oral con retinoides 9-cis.

El **síndrome de Usher**, un trastorno autosómico recesivo, es la forma más corriente de retinitis pigmentosa con sordera neurosensorial, con una incidencia de 1 caso por cada 25.000 personas. El síndrome de Usher tipo 1 aparece al nacimiento con una pérdida auditiva profunda y falta de equilibrio; la pérdida visual comienza en la adolescencia y avanza más lentamente. Los pacientes con la forma tipo 3 de la enfermedad tienen una audición normal al nacer pero desarrollan sordera y ceguera nocturna al llegar a la pubertad. Hasta el momento actual se han localizado 11 loci genéticos: 5 para el tipo 1, 3 para el tipo 2 y 1 para el tipo 3.

La retinitis pigmentosa debe diferenciarse de otras degeneraciones retinianas pigmentarias, similares desde el punto de vista clínico, secundarias a diversas enfermedades metabólicas, procesos neurodegenerativos o síndromes multisistémicos. Así, podemos citar las alteraciones retinianas progresivas de las mucopolisacaridosis (sobre todo los síndromes de Hurler, Hunter, Scheie y Sanfilippo; v. cap. 107) y ciertas gangliosidosis de comienzo tardío (enfermedades de Batten-Mayou, Spielmeyer-Vogt y Jansky-Bielschowsky; v. caps. 104.4 y 617.2), la degeneración retiniana progresiva asociada con oftalmoplejía externa progresiva (síndrome de Kearns-Sayre; v. cap. 616.2) y la seudoretinitis pigmentosa de los síndromes de Laurence-Moon y Bardet-Biedl. Las manifestaciones retinianas de la abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig; v. cap. 104) y la enfermedad de Refsum (v. cap. 104.2) son similares a las de la retinitis pigmentosa. Es importante diagnosticar estas dos últimas enfermedades en un paciente con presunta retinitis pigmentosa, ya que existe tratamiento para ellas. También se ha descrito la asociación de retinitis pigmentosa y sordera congénita, como ocurre en el síndrome de Usher.

ENFERMEDAD DE STARGARDT (FUNDUS FLAVIMACULATUS)

Esta retinopatía autosómica recesiva se caracteriza por una degeneración macular lentamente progresiva con deterioro visual. Suele comenzar a los 8-14 años de edad y a menudo los niños afectados reciben el diagnóstico erróneo de pérdida de visión funcional. El reflejo foveal desaparece o se torna grisáceo, surgen puntos pigmentarios en el área macular y al final se produce despigmentación y atrofia coriorretiniana en la mácula. También puede haber hemorragias maculares. Algunos pacientes presentan además puntos blancos o amarillos más allá de la mácula o cambios pigmentarios en la periferia; en estos casos se habla de *fundus flavimaculatus*. En la actualidad se sabe que la enfermedad de Stargardt y el fundus flavimaculatus son dos entidades diferentes que forman parte del espectro de la misma enfermedad. A menudo la agudeza visual central está reducida, en general hasta 20/200, aunque no se produce ceguera total. Los hallazgos del ERG

son variables. La enfermedad no se asocia con alteraciones del sistema nervioso central y debe distinguirse de las maculopatías secundarias a algunas enfermedades metabólicas neurodegenerativas. La mutación genética más frecuente (95%) responsable de la distrofia macular de Stargardt afecta al gen ABCA4.

DEGENERACIÓN VITELIFORME DE BEST

Esta distrofia macular se caracteriza por una típica lesión disciforme subretiniana de color amarillo o anaranjado en la mácula, que se parece a la yema de un huevo frito. Suele diagnosticarse a los 3-15 años de edad, con un promedio de 6 años. En ese momento la visión por lo general es normal. La enfermedad puede progresar y entonces la lesión en yema de huevo termina por degenerar («huevos revueltos») causando pigmentación, atrofia coriorretiniana y pérdida de visión. El trastorno suele ser bilateral y no se asocia con anomalías sistémicas. Su herencia por lo común es autosómica dominante. Se ha identificado el gen de la distrofia macular viteliforme (VMD2) y se dispone de pruebas de ADN. En la degeneración macular viteliforme la respuesta del ERG es normal, mientras que el electrooculograma está disminuido en los pacientes afectados y en los portadores, por lo que esta última prueba resulta útil para el diagnóstico y el consejo genético.

MANCHA ROJO CEREZA

Debido a las especiales características histológicas de la mácula, algunos procesos patológicos de la retina producen un signo visible oftalmoscópicamente que se denomina mancha roja cereza, consistente en un punto rojo oscuro en el centro de la mácula rodeado por un halo blanco-grisáceo o amarillento que lo resalta (fig. 648.5). Este halo se debe a la pérdida de transparencia de la capa de células ganglionares de la retina a causa de edema y/o acumulación de lípidos. Como en la fóvea no hay células ganglionares se opacifica la retina en torno a ella, mientras que la fóvea transmite el color rojo normal de la coroides subyacente. La mancha roja cereza es típica de ciertas esfingolipidosis, sobre todo la enfermedad de Tay-Sachs (GM_2 de tipo 1), la variante de Sandhoff (GM_2 de tipo 2) y la gangliosidosis generalizada (GM_1 de tipo 1). También se observan estas alteraciones maculares, aunque de forma menos ostensible, en algunos casos de leucodistrofia metacromática (lipidosis de sulfátidos), en ciertas formas neuronopáticas de la enfermedad de Niemann-Pick, en la galactosialidosis y en algunas mucolipidosis. La mancha roja cereza de estas enfermedades neurodegenerativas debe distinguirse de la que se produce por isquemia retiniana secundaria a vasoespasmo, contusión ocular u oclusión de la arteria central de la retina (v. caps. 104.4 y 617).

FACOMAS

Véase también el capítulo 614.

Estas lesiones constituyen la carta de presentación de los trastornos hamartomatosos. En la enfermedad de Bourneville (esclerosis tuberosa) la lesión ocular típica es una masa quística multinodular, amarilla y

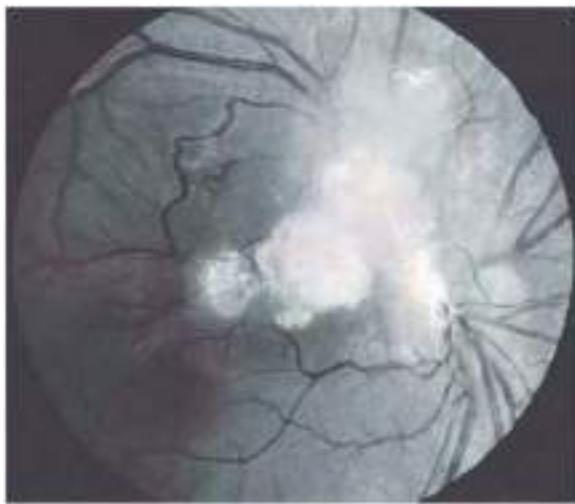


Fig. 648.6 Facoma retiniana por esclerosis tuberosa.



Fig. 648.7 Enfermedad de Coats con exudación retiniana masiva.

refringente que crece en la papila o la retina y cuyo aspecto se ha comparado muchas veces con el de una mora verde (fig. 648.6). Son igualmente muy características de esta enfermedad, y más frecuentes, las lesiones retinianas planas de color blanco o amarillento, cuyo tamaño varía desde pequeños puntos hasta grandes lesiones con un diámetro similar al de la papila. Estas lesiones son proliferaciones astrocíticas benignas. Rara vez aparecen facomas retinianas similares en la enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis). En la enfermedad de von Hippel-Lindau (angiomatosis cerebelorretiniana) la lesión típica del fondo de ojo es un hemangioblastoma, que suele observarse como una masa globular rojiza con una arteria y una vena grandes que entran y salen de la lesión. En el síndrome de Sturge-Weber (angiomatosis encefalofacial) la alteración del fondo de ojo es un hemangioma coroideo, que puede conferir una coloración oscura al área afectada del fondo de ojo y que se observa mejor mediante angiografía con fluoresceína.

RETINOSQUISIS

La retinosquisis hereditaria congénita, también denominada retinosquisis infantil ligada al sexo, es una distrofia vitreoretiniana bilateral con una tendencia bimodal en cuanto a la edad de presentación. En el primer grupo aparece un cuadro de estrabismo y nistagmo a una media de edad de 1,5-2 años, y es el grupo más gravemente afectado. El segundo grupo se presenta a los 6-7 años con mala visión. La retinosquisis se caracteriza por una división de la retina en dos capas. El hallazgo oftalmoscópico típico en los varones afectados es una elevación de la capa retiniana interna, sobre todo en el cuadrante temporal inferior del fondo de ojo, a menudo con agujeros redondos u ovales visibles en la capa interna. La esquisis de la fóvea es prácticamente patognomónica y aparece en casi el 100% de los pacientes. Desde el punto de vista oftalmoscópico se ve en fases iniciales como finas estriás pequeñas en la membrana limitante interna. Estas estriás se irradian hacia fuera con una configuración petaloide o radial. En ocasiones puede haber desprendimiento de retina evidente o hemorragia vítrea.

La pérdida de visión puede ser leve o intensa; la agudeza visual empeora a veces con el tiempo, aunque a menudo se conserva una buena visión. Las mujeres portadoras son asintomáticas, aunque los estudios de ligamiento resultan útiles para detectarlas.

DESPRENDIMIENTO DE RETINA

El desprendimiento de retina es la separación de las capas externas de la retina y el EPR subyacente. Al comienzo de la embriogenia la retina y el EPR están separados; se unen durante el desarrollo ocular y se mantienen adheridos por la acción de diversos mecanismos fisiológicos. Ciertos procesos patológicos hacen que la retina y el EPR vuelvan a su estado de separación previo y se origine un desprendimiento de retina. El desprendimiento es en ocasiones congénito, aunque lo común es que aparezca de forma secundaria

a otras anomalías o traumatismos oculares. Se han descrito tres tipos de desprendimiento de retina, cualquiera de los cuales puede ocurrir en niños. El desprendimiento regmatógeno se debe a una rotura en la retina que permite que penetre líquido en el espacio subretiniano. En los niños se asocia por lo general con traumatismos (como malos tratos) o bien es secundario a miopía, RP o cirugía de catarata congénita. El desprendimiento de retina traccional se produce cuando existen membranas vitreoretinianas que tiran de la retina. Aparece en la diabetes, la anemia falciforme y la RP. El desprendimiento de retina exudativo se produce cuando la exudación supera a la reabsorción, y se observa en la enfermedad de Coats, en el retinoblastoma y en la inflamación ocular.

El signo de presentación del desprendimiento de retina en un lactante o niño puede ser pérdida de visión, estrabismo o nistagmo secundarios o leucocoria. Además del examen directo del ojo en ocasiones se requieren otras pruebas diagnósticas, como la ecografía y la neuroimagen (TC, RM) para establecer la causa del desprendimiento y el tratamiento adecuado. Para conservar la visión es fundamental el tratamiento inmediato.

ENFERMEDAD DE COATS

Esta retinopatía exudativa de causa desconocida no hereditaria se caracteriza por telangiectasias de los vasos retinianos, con extravasación de plasma que forma exudados intrarretinianos y subretinianos, así como por hemorragias y desprendimiento de retina (fig. 648.7). El trastorno suele ser unilateral. Afecta principalmente a varones y suele aparecer en la primera década de vida. La enfermedad no es hereditaria y casi siempre se da en niños sanos. Los signos de presentación más frecuentes son visión borrosa, leucocoria y estrabismo. En ocasiones se desarrolla rubeosis del iris, glaucoma y catarata. Puede ser beneficioso el **tratamiento** con fotoocoagulación o crioterapia.

VITREORRETINOPATÍA EXUDATIVA FAMILIAR

Se trata de una vasculopatía retiniana progresiva de etiología desconocida, aunque los hallazgos clínicos y angiográficos sugieren que se debe a un desarrollo vascular aberrante. En la mayoría de los casos destaca la avascularidad de la retina periférica temporal, con interrupción abrupta de la red capilar retiniana en la región ecuatorial. La zona avascular a menudo tiene un patrón en cuña o en forma de V en el meridiano temporal y no es raro encontrar en ella proliferación glial o atrofia retinocoroidea bien delimitada. Existe ramificación excesiva de las arterias y venas retinianas, dilatación capilar, formación de cortocircuitos arteriovenosos, neovascularización y exudación de los vasos del límite de la retina vascularizada. Suelen formarse adherencias vitreoretinianas en el borde periférico de la retina vascular. Con frecuencia se produce tracción, arrastre de la retina con desplazamiento temporal de la mácula, pliegues retinianos falciformes y desprendimiento de retina. En ocasiones aparece exudación intrarretiniana o subretiniana, hemorragias retinianas y hemorragias vítreas recurrentes; también puede complicarse

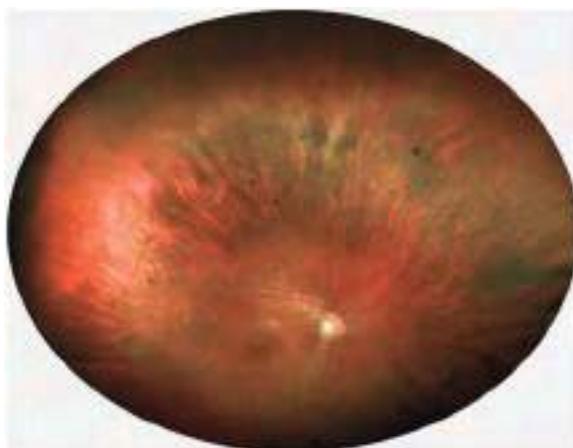


Fig. 648.8 Retinopatía hipertensiva con arteriolas estrechadas cuyas paredes esclerosadas dan lugar a un aspecto de «muescas» en el punto de cruce entre las arteriolas y las vénulas. (De Yanoff M, Duker JS, editores: Ophthalmology. Philadelphia, 2009, Mosby Elsevier.)

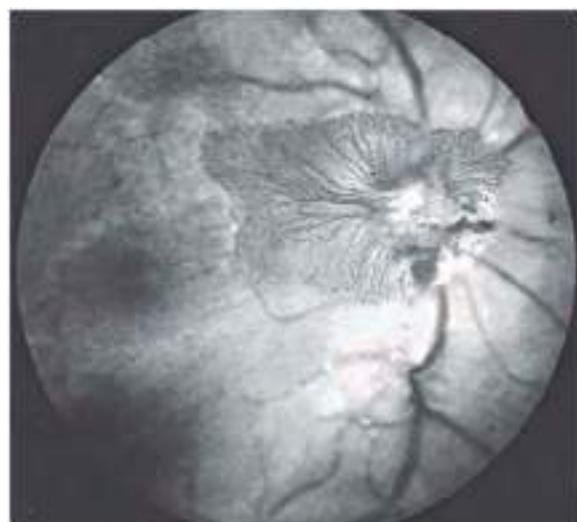


Fig. 648.9 Retinopatía diabética proliferativa con neovascularización de la papila.

con cataratas y glaucoma y se produce una pérdida de visión de intensidad variable. La vitreoretinopatía exudativa familiar (VEF) suele ser bilateral y transmitirse con un patrón autosómico dominante de penetrancia incompleta. Los parientes asintomáticos a menudo presentan una zona de retina periférica avascular.

Los hallazgos de la VEF pueden ser similares a los de la RP en fase cicatricial, pero a diferencia de esta, la neovascularización de la VEF parece que se desarrolla años después del nacimiento, y la mayoría de los pacientes con VEF no tiene antecedentes de prematuridad, oxigenoterapia, lesiones o infecciones prenatales o posnatales, ni anomalías congénitas. La VEF también debe distinguirse de la enfermedad de Coats, la angiomatosis retiniana, la uveítis periférica y otros trastornos del segmento posterior.

RETINOPATÍA HIPERTENSIVA

En las fases iniciales de la hipertensión no se observan alteraciones retinianas. Los primeros signos oftalmoscópicos suelen ser la constricción generalizada y el estrechamiento irregular de las arteriolas. Otras alteraciones son el edema retiniano, las hemorragias en llama, los focos blancos algodonosos (infartos de la capa de fibras nerviosas retinianas) y el edema de papila (fig. 648.8). Estos signos son reversibles si se controla la presión arterial en fases iniciales, pero la hipertensión de larga evolución puede dar lugar a cambios irreversibles. El engrosamiento de la pared vascular puede conferirle un aspecto en hilo de cobre o de plata. Los signos de retinopatía hipertensiva en un niño deben hacer pensar al médico en nefropatías, feocromocitoma, conectivopatías y trastornos cardiovasculares, sobre todo coartación aórtica.

RETINOPATÍA DIABÉTICA

Los cambios retinianos de la diabetes mellitus se clasifican en no proliferativos y proliferativos. La retinopatía diabética no proliferativa se caracteriza por microaneurismas retinianos, dilatación venosa, hemorragias retinianas y exudados. Los microaneurismas se ven como pequeños puntos rojos. Las hemorragias pueden ser en forma de manchas (*dot and blot*), por sangrado intrarretiniano profundo, o en forma de llama, si afectan a las capas superficiales de la retina. Los exudados tienden a ser profundos y de aspecto céreo. También se producen en ocasiones infartos en la capa de fibras superficiales llamados cuerpos citoides o focos blancos algodonosos, así como edema retiniano. Estos signos pueden aparecer y desaparecer. Se localizan sobre todo en el polo posterior, alrededor de la papila y la mácula, en la zona visible con oftalmoscopio directo. La afectación macular puede causar pérdida de visión.

La retinopatía proliferativa es la forma más grave y se caracteriza por neovascularización y proliferación de tejido fibrovascular sobre la retina y hacia el vítreo. La neovascularización puede aparecer sobre la papila, en otras zonas de la retina o en el iris y el ángulo de la cámara anterior (rubeosis del iris) (fig. 648.9). La tracción sobre los neovasos puede causar

hemorragia y cicatrización posterior. Las complicaciones de la retinopatía diabética proliferativa peligrosas para la visión son las hemorragias retinianas y vítreas, la cicatrización, la tracción y el desprendimiento de retina. La neovascularización del iris puede dar lugar a glaucoma secundario si no se trata de forma urgente.

La retinopatía diabética produce alteración y falta de perfusión de los capilares retinianos, isquemia retiniana y neovascularización, pero su patogenia no se ha aclarado por completo, tanto en lo que respecta al mecanismo fisiopatológico primario (vasos retinianos frente a tejido neuronal-glial circundante) como a los factores bioquímicos específicos. Cuanto mejor es el control metabólico a largo plazo, más se reduce el riesgo de retinopatía diabética.

Clínicamente, la prevalencia y evolución de la retinopatía se relacionan con la edad del paciente y la duración de la enfermedad. Es raro detectar cambios microvasculares antes de la pubertad, y a partir de los 15 años de edad aumenta de manera significativa su prevalencia. La incidencia de retinopatía es baja durante los primeros 5 años de enfermedad y luego se incrementa de forma progresiva: después de 10 años es considerable el riesgo de retinopatía proliferativa y el mayor riesgo de pérdida de visión se da después de 15 años o más.

La Asociación Americana de Pediatría ha propuesto recomendaciones acerca de las revisiones oftalmológicas. Si la diabetes no está bien controlada se recomienda una exploración inicial a los 9 años de edad. En caso contrario se recomienda una exploración inicial 3 años después de llegar a la pubertad, seguida de revisiones anuales.

Además de la retinopatía, los pacientes con diabetes mellitus de comienzo juvenil padecen en ocasiones una neuropatía óptica caracterizada por tumefacción papilar y visión borrosa. También pueden desarrollar cataratas, incluso a edades tempranas, a veces con una progresión rápida.

Tratamiento

El edema macular es la principal causa de pérdida de visión en los diabéticos. Se emplea la fotoocoagulación para disminuir el riesgo de empeoramiento visual en pacientes con edema macular.

La retinopatía proliferativa produce una pérdida de visión más acusada y puede originar ceguera completa e incluso pérdida del ojo. Los pacientes con enfermedad proliferativa que presentan ciertas características de alto riesgo deben someterse a fotoocoagulación panretiniana para preservar su visión central. La neovascularización del iris también se trata mediante fotoocoagulación panretiniana para detener la evolución a glaucoma neovascular.

En los pacientes con hemorragia vítreo refractaria o desprendimiento de retina tracional se requiere a veces una vitrectomía y otras intervenciones intraoculares. En la actualidad se está investigando la utilidad de avances recientes, como las bombas de infusión de insulina y los trasplantes pancreáticos, para prevenir complicaciones oculares (v. cap. 607).

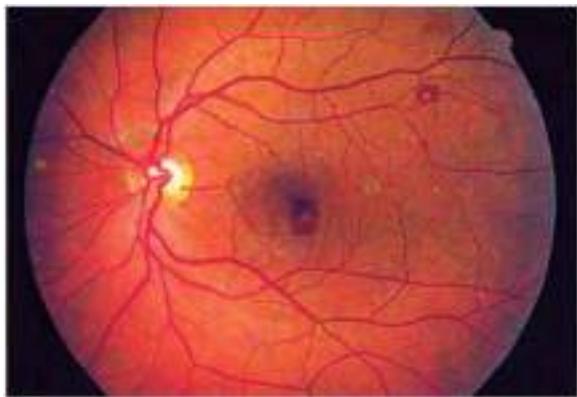


Fig. 648.10 Manchas de Roth. Múltiples hemorragias con centro blanco en un varón con endocarditis bacteriana subaguda recurrente. Las hemorragias con centro blanco también se observan en la leucemia y la diabetes. Las pequeñas cicatrices blancas son probablemente secuelas de episodios anteriores. (De Goldman L, Schafer Al, editores: Goldman-Cecil Medicine, ed 25, Filadelfia, 2016, Elsevier/Saunders. Fig. 423.28, p. 2569.)

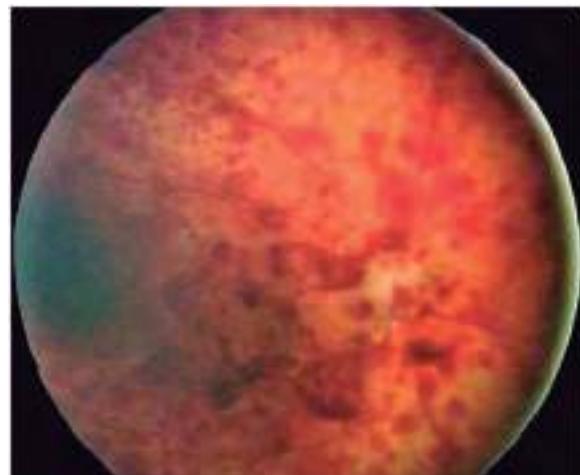


Fig. 648.11 Síndrome del bebé zarandeado (neurotraumatismo influido). Incontables hemorragias retinianas en múltiples capas que se extienden hasta la periferia extrema.

ENDOCARDITIS BACTERIANA SUBAGUDA

Aparece retinopatía en el 40% de los casos de endocarditis bacteriana subaguda en algún momento de la enfermedad. Estas lesiones consisten en hemorragias, a veces con centro blanco (manchas de Roth), edema papilar y, rara vez, oclusión embólica de la arteria central de la retina (fig. 648.10).

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS

En las anemias primarias y secundarias se produce en ocasiones una retinopatía en forma de hemorragias y focos blancos algodonosos que afectan a la visión si se localizan en el área macular. Las hemorragias pueden ser tenues y desflecadas o densas y prerretinianas. En la policitemia vera las venas retinianas son oscuras, dilatadas y tortuosas, y también pueden observarse hemorragias retinianas y edema retiniano y papilar. En la leucemia las venas están típicamente dilatadas, con contricciones en forma de salchicha; durante las fases agudas son frecuentes las hemorragias, sobre todo con centro blanco, y los exudados. En los trastornos falciformes pueden verse alteraciones oftalmoscópicas, como tortuosidad vascular, occlusiones arteriales y venosas, «parches salmón», depósitos refringentes, lesiones pigmentadas, anastomosis arteriovenosas y neovascularización (corales marinos), que puede producir hemorragia vitrea y desprendimiento de retina. Las personas que sufren las hemoglobinopatías por hemoglobina falciforme C o β-talasemia con hemoglobina falciforme tienen mayor riesgo de sufrir retinopatía que aquellas con la forma homocigótica de hemoglobina S. Parece que la anemia más intensa de estos últimos pacientes les protege de sufrir oclusiones vasculares en la retina.

RETINOPATÍAS TRAUMÁTICAS

Pueden aparecer alteraciones retinianas en los pacientes que sufren traumatismos en otras partes del cuerpo. Está muy bien documentada la aparición de hemorragias retinianas en lactantes maltratados (fig. 648.11; v. cap. 16); se han descrito hemorragias retinianas, subretinianas, subhialoideas y vítreas en bebés y niños pequeños con traumatismos craneoencefálicos no fortuitos. A menudo no existen signos de traumatismo directo en el ojo, la región periocular ni la cabeza. Estos casos se producen a veces por el zarandeo violento del niño, y en ocasiones quedan lesiones retinianas permanentes.

En los pacientes con traumatismos torácicos o craneales puede producirse una angiopatía retiniana conocida como **retinopatía de Purtscher**. Se caracteriza por hemorragias retinianas, focos blancos algodonosos, posible tumefacción papilar y pérdida de visión. No está clara su patogenia, aunque hay indicios de obstrucción arteriolar. En ocasiones aparece una seudoretinopatía de Purtscher en ciertos trastornos no traumáticos, como la pancreatitis aguda, el lupus eritematoso y el parto. Los **punteros láser** pueden producir pérdida de visión, con diferentes hallazgos según el área retiniana expuesta a la radiación no ionizante.

FIBRAS NERVIOSAS MIELINIZADAS

La mielinización de las fibras del nervio óptico finaliza en general a nivel de la papila, aunque en algunos individuos hay una mielinización ectópica en las fibras nerviosas de la retina. Esta alteración suele estar adyacente a la papila, aunque también puede afectar a zonas más periféricas de la retina. El cuadro oftalmoscópico típico es el de un parche blanco focal con bordes desflecados o aspecto de pincelada. Como no suele afectarse la mácula el pronóstico visual es bueno; la única alteración es un escotoma relativo o absoluto correspondiente a las áreas de mielinización ectópica. No obstante, la mielinización unilateral extensa se asocia con miopía ipsilateral, amблиopía y estrabismo. Si existe miopía alta o amблиopía debe prescribirse corrección óptica e instaurarse una terapia oclusiva. Por causas desconocidas este trastorno es más frecuente en pacientes con disostosis craneofacial, oxicefalia, neurofibromatosis y síndrome de Down.

COLOBOMA DEL FONDO DE OJO

El término **coloboma** describe un defecto en forma de agujero, muesca o fisura. El coloboma del fondo de ojo típico se debe al cierre defectivo de la hendidura embrionaria, que deja un hueco en la retina, el EPR y la coroides; la esclerótica se vuelve así directamente visible. El defecto puede ser extenso y abarcar el nervio óptico, el cuerpo ciliar y el iris, e incluso el cristalino, o estar localizado en una o más porciones de la hendidura. El aspecto habitual es el de un área blanca en forma de cuña bien delimitada que se extiende inferonasalmente por debajo de la papila, a veces englobándose. En ocasiones existe ectasia o formación de un quiste en el área del defecto. Los colobomas más pequeños se ven como uno o múltiples defectos coriorretinianos o como pigmentación anormal en la línea de la hendidura embrionaria. Los colobomas pueden afectar a uno o ambos ojos. Suele haber un escotoma que se corresponde con el defecto coriorretiniano y la agudeza visual puede estar reducida, sobre todo si el defecto afecta a la papila o la mácula.

Los colobomas del fondo de ojo ocurren a veces de forma aislada como defectos esporádicos o hereditarios. Los colobomas aislados se transmiten en general con un patrón autosómico dominante con penetrancia y expresividad muy variables. Los parientes de los sujetos afectados deben recibir consejo genético. Los colobomas también se asocian con otras anomalías, como microftalmía, glioneuroma del ojo, ciclopía o encefalocele. Aparecen en niños con diversas cromosomopatías, como trisomía 13, trisomía 18, triploidía, síndrome de ojo de gato y delección 4p-. También forman parte de muchos trastornos multisistémicos, como la asociación CHARGE (C, coloboma; H, cardiopatía [heart disease]; A, atresia de coanas; R, retraso del crecimiento y el desarrollo o anomalías del sistema nervioso central; G, anomalías genéticas o hipogonadismo; E, malformaciones auditivas o hipoacusia [ear anomalies]), los síndromes de Joubert, Aicardi, Meckel, Warburg y Rubinstein-Taybi, el nevo sebáceo

lineal, los síndromes de microftalmia de Goldenhar y Lenz y la hipoplasia dérmica focal de Goltz.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 649

Trastornos del nervio óptico

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

APLASIA DEL NERVIÓ ÓPTICO

Esta anomalía congénita rara y típicamente unilateral se caracteriza por ausencia del nervio óptico, de las células ganglionares retinianas y de los vasos sanguíneos de la retina. Suele haber una vaina de duramadre rudimentaria unida a la esclerótica en la posición normal, aunque no contiene tejido nervioso. La aplasia del nervio óptico aparece generalmente de forma esporádica en personas por lo demás sanas.

HIPOPLASIA DEL NERVIÓ ÓPTICO

La hipoplasia del nervio óptico es una enfermedad no progresiva que se caracteriza por un número escaso de axones nerviosos, con normalidad de los elementos mesodérmicos y del tejido glial de soporte. En los casos típicos la cabeza del nervio óptico es pequeña y pálida, con un halo peripapilar pálido o pigmentado o signo del doble anillo (*fig. 649.1*).

Esta anomalía se asocia con defectos visuales y campimétricos de gravedad variable, desde ceguera hasta una visión normal o casi normal. Puede asociarse con anomalías sistémicas, sobre todo del sistema nervioso central (SNC). Son muy diversos los defectos del SNC que acompañan a la hipoplasia del nervio óptico, desde hidranencefalia o anencefalia hasta lesiones más focales compatibles con la vida, aunque también puede haber casos de hipoplasia unilateral o bilateral del nervio óptico sin defectos concomitantes.

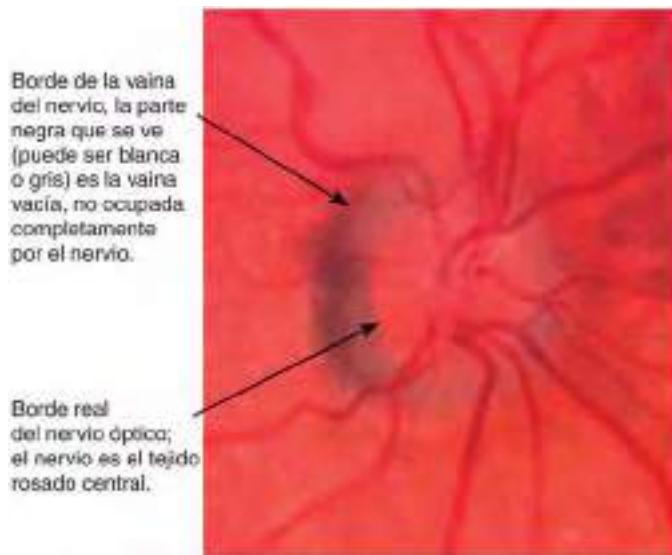


Fig. 649.1 Hipoplasia del nervio óptico: el «signo del doble anillo». El primer anillo muestra el borde de la vaina del nervio, y el segundo anillo está formado por el borde real del borde del tejido del nervio óptico. (De Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors: *Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine*, ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier. Fig. 103.24, p 1753.)

La hipoplasia del nervio óptico es la principal característica de la **displasia septoóptica de De Morsier**, un trastorno congénito en el que se asocian anomalías de estructuras de la línea media del encéfalo con hipoplasia del nervio, el quiasma y las cintillas ópticas; típicamente se encuentra agenesia del septo pélvico, agenesia parcial o completa del cuerpo calloso y malformación del fórnix, con una cisterna quiasmática grande. Los pacientes pueden sufrir anomalías hipotalámicas y defectos endocrinos, desde panhipopituitarismo hasta deficiencia aislada de hormona del crecimiento, hipotiroidismo o diabetes insípida. La hipoglucemia y las convulsiones neonatales son signos de presentación importantes en los niños afectados.

La RM es la técnica de elección para detectar anomalías del SNC en pacientes con hipoplasia del nervio óptico. Durante la RM debe prestarse especial atención al infundíbulo hipofisario, donde puede hallarse ectopia de la hipófisis posterior. La ectopia hipofisaria posterior se observa en la RM como una ausencia del infundíbulo con un punto brillante anormal en el área del infundíbulo superior. Esta anomalía aparece en aproximadamente el 15% de los pacientes y sugiere deficiencia de las hormonas de la hipófisis posterior, por lo que deben realizarse estudios endocrinológicos. En los pacientes con hipoplasia del nervio óptico debe vigilarse atentamente la función endocrinológica. La causa de este trastorno sigue sin conocerse.

Los niños con **leucomalacia periventricular** muestran una forma atípica de hipoplasia del nervio óptico. Las papilas tienen un diámetro normal con una excavación grande. Esta forma de hipoplasia del nervio óptico se debe a degeneración transinápica de los axones ópticos causada por lesión bilateral primaria de las radiaciones ópticas (leucomalacia periventricular).

COLOBOMA DEL NERVIÓ ÓPTICO

Los colobomas del nervio óptico pueden ser unilaterales o bilaterales. La agudeza visual varía desde normal hasta la ceguera completa. El coloboma se forma debido al cierre incompleto de la hendidura embrionaria. El defecto puede producir una excavación papilar parcial o total (*fig. 649.2*). También puede haber colobomas coriorretinianos y del iris. Los colobomas del nervio óptico pueden verse en numerosas anomalías oculares y sistémicas, como la asociación CHARGE (*C*, coloboma; *H*, cardiopatía [*heart disease*]; *A*, atresia de coanas; *R*, retraso del crecimiento y el desarrollo y/o anomalías del sistema nervioso central; *G*, anomalías genéticas y/o hipogonadismo; *E*, malformaciones auditivas [*ear anomalies*] y/o hipoacusia).

ANOMALÍA PAPILAR TIPO MORNING GLORY

Este término describe una malformación congénita del nervio óptico caracterizada por una papila grande y excavada en forma de embudo con un reborde elevado, de manera que su aspecto recuerda a la flor conocida como *morning glory* (dondiego de día). Existe tejido glial blanquecino en la parte



Fig. 649.2 Coloboma del nervio óptico.

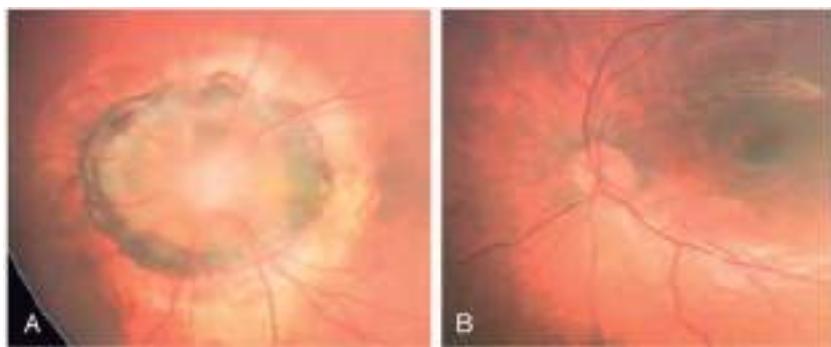


Fig. 649.3 **A**, Anomalía papilar *morning glory*. El defecto parece una flor de dondiego de día completamente abierta. **B**, Aspecto normal de un fondo de ojo a la misma escala. (De Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors: *Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine*, ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier. Fig. 103.25, p. 1754.)

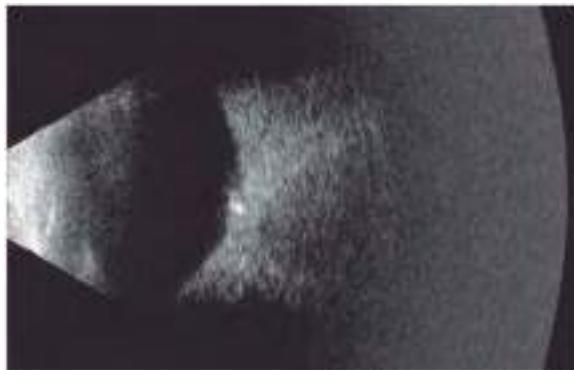


Fig. 649.4 Drusas del nervio óptico observadas en una ecografía B.

central de la papila (fig. 649.3). Los vasos retinianos son anormales, surgen de la periferia papilar y atraviesan radialmente el reborde rosáceo elevado. Suelen haber moteado pigmentado del área peripapilar. La mayoría de los casos son unilaterales y las mujeres se ven afectadas dos veces más que los varones. La agudeza visual está en general muy reducida. Se ha establecido una asociación entre esta anomalía y los encefaloceles basales en pacientes con alteraciones de la línea media. También se han observado anomalías de la circulación carotídea en pacientes con este trastorno papilar. La enfermedad de Moyamoya puede ser un hallazgo asociado.

PAPILA INCLINADA

En esta anomalía congénita el eje vertical de la papila tiene una orientación oblicua, de forma que la porción temporal superior de la cabeza del nervio es más prominente y anterior que la porción nasal inferior. Los vasos retinianos emergen de la parte temporal superior de la papila más que de la zona nasal. A menudo se observa una semiluna o cono peripapilar y puede encontrarse astigmatismo miópico o defectos campimétricos asociados. Es importante la identificación clínica de este síndrome para evitar confusiones, debido a su aspecto y a los campos visuales, con el papiledema o tumores intracraneales.

DRUSAS DEL NERVIO ÓPTICO

Las drusas son cuerpos globulares acelulares que parecen proceder de derivados axoplásicos de fibras nerviosas desintegradas. Las drusas pueden permanecer enterradas dentro del nervio, haciendo que se eleve la papila (lo que puede confundirse con un papiledema), o estar parcial o totalmente expuestas, viéndose como cuerpos refringentes en la superficie papilar. Se asocian con defectos del campo visual y con hemorragias espontáneas en la capa de fibras nerviosas peripapilares. A veces se heredan con un patrón autosómico dominante. La ecografía B puede ayudar a identificar los casos en los que se sospechen drusas en la exploración clínica (fig. 649.4).

PAPILEDEMA

El término *papilledema* se reserva para describir la tumefacción de la cabeza del nervio óptico secundaria a aumento de la presión intracranal (PIC). Sus manifestaciones clínicas consisten en borramiento edematoso de los límites de la papila, repleción o elevación de la cabeza del nervio óptico, obliteración parcial o completa de la excavación papilar, congestión capilar e hiperemia de la cabeza del nervio, ingurgitación venosa generalizada, pérdida del latido venoso espontáneo, hemorragias en la capa de fibras nerviosas y exudados peripapilares (v. fig. 608.2). En ocasiones el edema se extiende a la mácula y adopta una forma de abanico o estrella. También pueden verse pliegues concéntricos en la retina peripapilar (líneas de Paton). Pueden producirse oscurecimientos transitorios de la visión, de pocos segundos de duración y asociados con cambios de postura. Sin embargo, la visión suele ser normal en el papiledema agudo. Por lo general, cuando se normaliza la PIC desaparece el papiledema en forma gradual a lo largo de 6-8 semanas. Sin embargo, el papiledema crónico por aumento prolongado de la PIC produce en ocasiones lesión permanente de fibras nerviosas, cambios atróficos en la papila, cicatrización macular y pérdida de visión.

Se cree que la *fisiopatología* del papiledema es del siguiente modo: elevación de la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) subaracnoideo intracraneal, elevación de la presión del LCR en la vaina del nervio óptico, elevación de la presión tisular en el nervio óptico, estasis del flujo axoplásico y tumefacción de las fibras nerviosas en la cabeza del nervio óptico, y cambios vasculares secundarios, con los típicos signos oftalmoscópicos de estasis venosa. En bebés y niños con aumento de la PIC pueden presentarse otros signos neurooftalmológicos, como parálisis del VI par con la consiguiente endotropía, retracción palpebral, paresia de la mirada superior, desviación tónica hacia abajo de los ojos y nistagmo convergente.

La *etiología* del papiledema en la infancia suele corresponder a tumores intracraneales e hidrocefalia obstructiva, hemorragia intracranal, edema cerebral traumático, meningoencefalitis y encefalopatía tóxica, y ciertos trastornos metabólicos. Cualquiera que sea la causa, en ocasiones se modifican los signos papilares de hipertensión intracranal por la distensibilidad del cráneo infantil. En ausencia de enfermedades asociadas con cierre precoz de las suturas y obliteración precoz de la fontanela (craneosinostosis, enfermedad de Crouzon y síndrome de Apert), los niños con aumento de PIC pueden no desarrollar papiledema.

El *diagnóstico diferencial* incluye cambios estructurales de la papila (seudopapiledema, seudoneuritis, drusas y fibras mielinizadas), con los que puede confundirse, y la tumefacción papilar por hipertensión y diabetes mellitus. A menos que la mácula esté afectada por hemorragias o edema retiniano, la conservación de una buena visión central y la ausencia de defecto pupilar aferente (pupila de Marcus Gunn) sirven para diferenciar el papiledema agudo del edema de la cabeza del nervio óptico en la neuritis óptica aguda.

El *papiledema* es una urgencia neurológica. Puede ir acompañado de otros signos de hipertensión intracranal, como cefaleas, náuseas y vómitos. Deben realizarse pruebas de neuroimagen; si no se detectan masas intracraneales se procederá a una punción lumbar con medición de la presión del LCR.

NEURITIS ÓPTICA

Se denomina así a cualquier inflamación, desmielinización o degeneración del nervio óptico acompañada de deterioro funcional. El proceso suele ser agudo, con pérdida de visión de progresión rápida. El comienzo de los síntomas visuales puede verse precedido o acompañado de dolor al mover el globo o a la palpación. Hay disminución de agudeza visual, alteraciones de la sensibilidad al contraste y la visión cromática, defecto pupilar aferente relativo y normalidad de la mácula y la retina periférica.

Cuando se ve afectada la porción retrobulbar del nervio sin signos oftalmoscópicamente visibles de inflamación en la papila se aplica el término de *neuritis óptica retrobulbar*. En la *papilitis* o *neuritis óptica intraocular* existen signos oftalmoscópicos de inflamación en la cabeza del nervio. Si se ven afectadas la retina y la papila se habla de *neuroretinitis*.

En la infancia la neuritis óptica puede aparecer como una enfermedad aislada o ser la manifestación de una enfermedad neurológica o sistémica. Puede ser secundaria a enfermedades inflamatorias (lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, enfermedad de Behcet, neuritis óptica autoinmunitaria), infecciones (tuberculosis, sifilis, enfermedad de Lyme, meningitis, encefalitis vírica, infección por VIH, así como enfermedad postinfecciosa) o a trastornos tóxicos o nutricionales (metanol, etambutol, hipovitaminosis B₁₂). También puede representar uno de los diversos trastornos desmielinizantes infantiles (v. cap. 618). Aunque un porcentaje significativo de adultos que sufren un episodio de neuritis óptica terminan por desarrollar otros síntomas de esclerosis múltiple (EM), el riesgo parece ser bajo en los niños con este trastorno (riesgo de EM del 19% a los 20 años). Las características que sugieren un mayor riesgo de EM son una agudeza visual de percepción de luz o peor, dolor periocular, aspecto normal del nervio óptico en la fase aguda, ausencia de alteraciones retinianas y anomalías en la RM que sugieran una enfermedad desmielinizante. La neuritis óptica bilateral en niños se asocia con encefalomielitis aguda diseminada o **neuromielitis óptica (NMO o enfermedad de Devic)**. La NMO se caracteriza por rápida pérdida visual grave y bilateral acompañada de mielitis transversal y paraplejía. En la RM puede apreciarse la afectación del tronco del encéfalo y en ocasiones de la corteza cerebral. La prueba diagnóstica de elección para el síndrome de Devic es la determinación de la inmunoglobulina G específica de la NMO, un autoanticuerpo dirigido contra la acuaporina 4 (un transportador de moléculas de agua). La neuritis óptica también es en ocasiones secundaria a una toxina o droga exógena, como sucede en la intoxicación por plomo, o una complicación del tratamiento prolongado con dosis altas de cloranfenicol o vincristina. Suele ser necesaria una investigación neuropediátrica y oftalmológica exhaustiva, que incluya estudios como la RM y la punción lumbar. La NMO idiopática se asocia con anticuerpos antiacuaporina 4, conocidos también como anticuerpos NMO.

En la mayoría de los casos de neuritis óptica la visión empieza a mejorar al cabo de 1-4 semanas y se normaliza después de varias semanas o meses. La evolución depende de la etiología. Aunque la visión central puede recuperarse por completo, es frecuente encontrar defectos permanentes en otras funciones visuales, como la sensibilidad al contraste, la visión cromática, la sensación de brillo y la percepción del movimiento. Pueden aparecer recurrencias de la neuritis óptica, sobre todo, aunque no siempre, en pacientes que padecerán EM.

Un **ensayo terapéutico** ha demostrado que la metilprednisolona intravenosa a dosis elevada acelera la recuperación visual en adultos jóvenes y puede prevenir la aparición de EM en sujetos con riesgo. Se desconoce hasta qué punto estos resultados pueden extrapolarse a la neuritis óptica infantil.

NEUROPATÍA ÓPTICA DE LEBER

Esta entidad se caracteriza por pérdida repentina de la visión central en la 2.^a o 3.^a década de la vida, y afecta sobre todo a varones jóvenes. Se observa una típica microangiopatía telangiectásica peripapilar, no solo en la fase presintomática de los ojos afectados, sino también en un gran número de familiares asintomáticos vinculados por la línea materna. La hiperemia papilar y el edema indican la fase aguda de pérdida visual. Por lo general un ojo se ve afectado antes que el otro. También hay defectos del campo visual y la visión cromática. Con el paso del tiempo suele instaurarse atrofia óptica progresiva y pérdida de visión. La angiopatía tortuosa se hace menos ostensible. Aunque la función visual por lo común se mantiene estable después de la pérdida inicial, por lo general se puede producir una recuperación considerable o incluso completa en hasta el 30% de los sujetos afectados. Esta recuperación puede tardar años o décadas desde el episodio inicial de pérdida visual. La angiopatía peripapilar, la ausencia de mejoría a corto plazo y el grado de simetría

permiten distinguir la mayoría de los casos de enfermedad de Leber de la neuritis óptica de la EM.

La neuropatía óptica de Leber se hereda de la madre y su causa radica en la codificación defectuosa de las proteínas citoplasmáticas por parte del ADN mitocondrial. Se han descrito múltiples mutaciones puntuales en dicho ADN mitocondrial que conducen al desarrollo de la enfermedad. Debido a la naturaleza mitocondrial del trastorno, también pueden encontrarse alteraciones miocárdicas y de músculos esqueléticos, así como anomalías electrocardiográficas, en los individuos afectados.

ATROFIA ÓPTICA

Este término se refiere a la degeneración de los axones del nervio óptico, con la correspondiente pérdida de función. Los signos oftalmoscópicos de atrofia óptica son palidez papilar y pérdida de sustancia en la cabeza del nervio óptico, a veces con aumento de la excavación. El defecto de visión asociado depende de la naturaleza y el sitio de la alteración o lesión primaria.

La atrofia óptica es la expresión común de gran variedad de procesos patológicos congénitos o adquiridos (tabla 649.1). Puede ser de origen traumático, inflamatorio, degenerativo, neoplásico o vascular; los tumores intracraneales y la hidrocefalia son las principales causas de este trastorno en niños. En ocasiones la atrofia óptica progresiva es hereditaria. La **atrofia óptica infantil de herencia dominante** es una lesión heredodegenerativa relativamente leve que tiende a progresar durante la infancia y la adolescencia. La **atrofia óptica congénita autosómica recesiva** es un trastorno raro presente al nacer o poco después, con un defecto de visión en general profundo. La **atrofia óptica de Behr** es hereditaria y se asocia con hipertonía de las extremidades, hiperreflexia tendinosa profunda, ataxia cerebelosa

Tabla 649.1 Causas de atrofia óptica en la infancia

- Lesiones intracraneales compresivas
- Trastornos óseos compresivos
- Craneosinostosis
- Displasia fibrosa
- Hidrocefalia
- Atrofia óptica pospapiledema
- Infecciosa
- Hereditaria
 - Neuropatía óptica hereditaria de Leber
 - Atrofia óptica dominante (Kjer)
 - Atrofia óptica recesiva
 - Atrofia óptica de Behr
 - Atrofia óptica en el síndrome de Wolfram o DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica [*optic atrophy*], sordera [*deafness*])
 - Neuropatía óptica tóxica o nutricional
 - Hipoxia
 - Trauma
 - Neuritis postóptica
 - Neuropatía óptica por radiación
 - Síndromes paraneoplásicos
 - Trastornos neurodegenerativos con atrofia óptica
 - Enfermedad de Krabbe
 - Enfermedad de Canavan
 - Enfermedad de Leigh
 - Encefalomielitis mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo apoplejía (MELAS, *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*)
 - Adrenoleucodistrofia neonatal
 - Leucodistrofia metacromática
 - Síndrome de Riley-Day
 - Acidosis láctica
 - Degeneración espinocerebelosa
 - Mucopolisacaridosis
 - Trastornos oculares
 - Glaucoma
 - Enfermedad de la retina
 - Enfermedad vascular
 - Uveítis
 - Hipoplasia del nervio óptico

De Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors: *Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine*, ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier. Box 103.5.

leve, cierto grado de retraso mental y posible oftalmoplejía externa. Afecta principalmente a niños de entre 3 y 11 años. Algunas formas de atrofia óptica heredodegenerativa se asocian con sordera neurosensorial, como ocurre en niños con diabetes mellitus insulinodependiente de comienzo juvenil. En ausencia de una causa evidente, la atrofia óptica infantil obliga a un estudio etiológico exhaustivo.

GLIOMA DEL NERVIO ÓPTICO

El glioma del nervio óptico, más correctamente denominado **astrocitoma pilocítico infantil**, es el tumor más frecuente del nervio óptico en niños. Este tumor neuroglial puede desarrollarse en la porción intraorbitalia, intracanalicular o intracraneal del nervio y afecta con frecuencia al quiasma.

El tumor es un hamartoma citológicamente benigno que suele ser estacionario o de progresión lenta. Las principales *manifestaciones clínicas* de los tumores de la porción intraorbitalia del nervio son pérdida de visión unilateral, proptosis y desviación del ojo; puede aparecer atrofia óptica o congestión papilar. Hay que sospechar afectación quiasmática si existen defectos de la visión o el campo visual compatibles (es frecuente la hemianopsia bitemporal), aumento de la PIC, papiledema o atrofia óptica, disfunción hipotalámica, disfunción hipofisaria y, en ocasiones, nistagmo o estrabismo. Los astrocitomas pilocíticos infantiles son más frecuentes en los pacientes con neurofibromatosis (v. cap. 614.1).

El **tratamiento** de los gliomas ópticos en la actualidad es controvertido. Lo mejor suele ser la observación periódica con radiografías repetidas (preferiblemente con RM). El tratamiento debe reservarse a los pacientes sintomáticos o con gliomas del nervio óptico con signos de progresión en los estudios radiográficos. Si el paciente presenta proptosis deformante con pérdida de visión completa o casi total del ojo afectado, puede ser aconsejable la resección quirúrgica si el tumor está confinado a la porción intraorbitalia, intracanalicular o prequiasmática del nervio óptico. Si se ve afectado el quiasma no suele estar indicado operar y en ocasiones se requiere radioterapia o quimioterapia.

NEUROPATÍAS ÓPTICAS TRAUMÁTICAS

El nervio óptico puede lesionarse por traumatismos tanto directos como indirectos. El traumatismo directo se produce en heridas orbitarias penetrantes con sección o contusión del nervio. Las contusiones orbitarias también causan pérdida visual grave si la fuerza del impacto se transmite al canal óptico e interrumpe la irrigación de la porción intracanalicular del nervio. No se ha podido demostrar la eficacia del tratamiento con corticoides a dosis elevadas; de hecho, se ha demostrado que tratamientos similares presentan un alto riesgo relativo de mortalidad si se administran a pacientes que han sufrido un traumatismo craneoencefálico grave.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 650

Glaucoma infantil

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

Glaucoma es un término general que se emplea para designar la lesión del nervio óptico con pérdida campimétrica causada o relacionada con el aumento de la presión intraocular. Se clasifica según la edad de presentación y las alteraciones oculares o sistémicas asociadas. El glaucoma que empieza durante los 3 primeros años de vida se denomina infantil (congénito) y el que se inicia a los 3-10 años juvenil.

En el glaucoma primario la causa es una anomalía aislada del sistema de drenaje del ojo (malla trabecular). Más del 50% de los casos infantiles se tratan de glaucomas primarios. En el glaucoma secundario existen otras alteraciones oculares o sistémicas, incluso aunque el defecto congénito de la malla trabecular sea similar. La incidencia del glaucoma primario infantil es del 0,03% (tabla 650.1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de glaucoma infantil incluyen la tríada clásica de epífora (lagrimeo), fotofobia (sensibilidad a la luz) y blefaroespasmo (apretón de párpados; fig. 650.1), atribuibles a irritación corneal, aunque este complejo sintomático solo aparece en aproximadamente un 30% de los casos. Otros posibles signos son edema corneal, agrandamiento corneal y ocular e hiperemia conjuntival (fig. 650.2).

La esclerótica y la córnea son más elásticas en la primera infancia que a edades más avanzadas. Por tanto, el aumento de la presión intraocular (PIO) produce expansión del globo, incluida la córnea, y la formación de buftalmos («ojos de buey»). Si la córnea sigue agrandándose aparecen desgarros en la membrana basal del endotelio (membrana de Descemet) que pueden originar cicatrización corneal permanente. Estas roturas en la membrana de Descemet (estrías de Haab) se ven como líneas edematosas horizontales que cruzan o se curvan sobre la córnea central. Es raro detectarlas después de los 3 años de edad o en córneas con diámetro <12 mm. La córnea también está edematosa y con nebulosidad y hay aumento de PIO. El edema corneal ocasiona lagrimeo y fotofobia. Debe descartarse un glaucoma en los niños con sospecha de obstrucción nasolagrimal si existe cualquiera de estos signos o síntomas.

Los niños con glaucoma unilateral suelen diagnosticarse antes por la ostensible diferencia de tamaño entre las córneas de ambos ojos. Si la



Fig. 650.1 Lagrimeo del ojo derecho provocado por el glaucoma. Obsérvese el diámetro corneal aumentado del ojo derecho. (De Nelson LB: Harley's pediatric ophthalmology, ed 4, Philadelphia, 1998, WB Saunders, p. 285.)



Fig. 650.2 Glaucoma infantil. La córnea del ojo izquierdo está agrandada y edematosa.

Tabla 650.1 Glaucomas infantiles primarios y secundarios

I. GLAUCOMAS PRIMARIOS	II. GLAUCOMAS SECUNDARIOS
A. Glaucoma congénito de ángulo abierto	A. Glaucoma traumático
1. Congénito	1. Glaucoma agudo
2. Infantil	a. Contusión angular
3. Detección tardía	b. Hipema
B. Glaucoma juvenil autosómico dominante	c. Glaucoma de células fantasma
C. Glaucoma por cierre angular primario	2. Glaucoma tardío con recesión angular
D. Asociado a anomalías sistémicas	3. Fístula arteriovenosa
1. Síndrome de Sturge-Weber	B. Secundario a neoplasia intraocular
2. Neurofibromatosis tipo 1 (NF-1)	1. Retinoblastoma
3. Síndrome de Stickler	2. Xantogranuloma infantil
4. Síndrome oculocerebrorrenal (de Lowe)	3. Leucemia
5. Síndrome de Rieger	4. Melanoma
6. Síndrome hepatocerebrorrenal	5. Melanocitoma
7. Síndrome de Marfan	6. Rabdomiosarcoma de iris
8. Síndrome de Rubinstein-Taybi	7. Nevos agresivos de iris
9. Glaucoma infantil asociado con retraso mental y parálisis	C. Secundario a uveítis
10. Displasia oculodentodigital	1. Glaucoma de ángulo abierto
11. Glaucoma de ángulo abierto asociado con microcórnea y ausencia de senos frontales	2. Glaucoma por bloqueo angular
12. Mucopolisacardiosis	a. Cierre angular por sinequias
13. Trisomía 13	b. Iris bombeado con bloqueo pupilar
14. Cutis marmorata telangiectasia congénita	D. Glaucoma inducido por el cristalino
15. Síndrome de Warburg	1. Subluxación-dislocación y bloqueo pupilar
16. Síndrome de Kniest (displasia esquelética)	a. Síndrome de Marfan
17. Síndrome de Michel	b. Homocistinuria
18. Hemiatrofia no progresiva	2. Esferofaquia y bloqueo pupilar
E. Asociado a anomalías oculares	3. Glaucoma facolítico
1. Glaucoma congénito con anomalías del iris y pupilares	E. Secundario a cirugía de catarata congénita
2. Aniridia	1. Bloqueo de malla trabecular por material cristaliniano (agudo o subagudo)
a. Glaucoma congénito	2. Bloqueo pupilar
b. Glaucoma adquirido	3. Glaucoma crónico de ángulo abierto asociado con defectos angulares
3. Melanosis ocular congénita	F. Glaucoma corticoideo
4. Esclerocórnea	G. Secundario a rubeosis
5. Disgenesia iridotrabecular	1. Retinoblastoma
6. Anomalía de Peters	2. Enfermedad de Coats
7. Disgenesia iridotrabecular y ectropión uveal	3. Medulopiteloma
8. Distrofia polimorfa posterior	4. Vitreoretinopatía exudativa familiar
9. Hipertensión venosa episcleral idiopática o familiar	H. Glaucoma por cierre angular secundario
10. Estafiloma corneal anterior	1. Retinopatía del prematuro
11. Microcórnea congénita con miopía	2. Microftalmia
12. Distrofia endotelial hereditaria congénita	3. Nanoftalmia
13. Hipoplasia estromal del iris hereditaria congénita	4. Retinoblastoma
	5. Vítreo primario hiperplásico persistente
	6. Membrana pupilar congénita iris-cristalino
	I. Glaucoma asociado con hipertensión venosa
	1. Fístula carótido-cavernosa o dural
	2. Orbitopatía
	J. Secundario a rubéola materna
	K. Secundario a infección intraocular
	1. Toxoplasmosis aguda recidivante
	2. Iritis herpética aguda

De Nelson LB: *Harley's pediatric ophthalmology*, ed 4, Philadelphia, 1998, WB Saunders, p. 294.

enfermedad es bilateral, los padres pueden pasar por alto el aumento del diámetro corneal, e incluso considerar atractivos esos ojos grandes, por lo que no acuden a consulta hasta que aparecen otros síntomas.

En la exploración ocular puede detectarse excavación de la papila óptica. El nervio óptico del lactante se distiende con facilidad si existe exceso de presión. Se produce con rapidez una profunda excavación central que puede desaparecer en el momento de normalizarse la presión.

Algunos lactantes y niños con glaucoma precoz tienen alteraciones congénitas más extensas del segmento anterior del ojo. Las neurocrustopatías comprenden un espectro de enfermedades producidas por desarrollo embrionario anormal del segmento anterior. Suelen ser bilaterales y afectar al iris, la córnea y el cristalino. Otras anomalías oculares que se asocian con glaucoma infantil son la aniridia, la catarata, la esferofaquia y la ectopia del cristalino. El glaucoma también puede ser secundario a vítreo primario hiperplásico persistente o a retinopatía del prematuro.

Otras causas importantes de glaucoma en la edad pediátrica son los traumatismos y las hemorragias, las inflamaciones y los tumores intraocu-

lares. Entre las enfermedades sistémicas asociadas con glaucoma infantil y juvenil se encuentran el síndrome de Sturge-Weber (v. cap. 614.3), la neurofibromatosis (v. cap. 614.1), el síndrome de Lowe, el síndrome de Marfan (v. cap. 722), la rubéola congénita (v. caps. 131 y 274) y diversas cromosomopatías (v. cap. 98).

El glaucoma aparece con frecuencia en niños con antecedentes de cataratas congénitas. Hasta el 25% de los niños intervenidos por esta causa a edades tempranas sufrirá glaucoma. No se conoce la etiología del glaucoma afáquico, aunque parece deberse a una deformidad coexistente de la cámara anterior. Los niños tratados de cataratas deben ser vigilados estrechamente por el riesgo de esta complicación que puede amenazar la visión.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico del glaucoma infantil se basa en la identificación de sus signos y síntomas. Una vez establecido este debe iniciarse el tratamiento sin demora. A diferencia del glaucoma del adulto, en el que la medicación suele ser la primera opción terapéutica, en el glaucoma infantil el tratamiento es

fundamentalmente quirúrgico. Los procedimientos empleados intentan normalizar el ángulo de la cámara anterior (goniotomía y trabeculotomía), crear un sitio de salida del humor acusoso (trabeculectomía y dispositivos de drenaje) o reducir la producción de humor acusoso (ciclocrioterapia y ciclotomía). Muchos niños a menudo requieren varias operaciones para reducir y mantener su PIO a niveles adecuados, y en ocasiones es necesario un tratamiento médico posterior a largo plazo. Los pacientes con múltiples anomalías oculares o glaucoma afáquico suelen requerir más operaciones para alcanzar y mantener un control adecuado de la PIO. Aunque la visión puede deteriorarse por lesión glaucomatosa del nervio óptico o cicatrización corneal, la causa más frecuente de pérdida visual en estos niños es la ambliopía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 651

Anomalías orbitarias

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

HIPERTELORISMO E HIPOTELORISMO

El hipertelorismo es la separación excesiva de los ojos o el aumento de la distancia interorbitaria. Esta característica puede ocurrir como una variante morfogenética, una deformidad primaria o un fenómeno secundario asociado con otras anomalías congénitas, como en el caso del meningocele o del encefalocele frontal y de las hendiduras faciales. A menudo se acompaña de estrabismo, por lo general exotropia, y a veces de atrofia óptica.

El hipotelorismo describe la distancia interorbitaria estrecha, que puede ocurrir como una variante morfogenética aislada o asociarse con otras anomalías, como epicanto u holoprosencefalia, o ser secundaria a distrofias craneales, como la escafocefalia.

EXOFTALMOS Y ENOFTALMOS

La protrusión del ojo se denomina *exoftalmos* o proptosis y es un indicador habitual de afectación orbital. Puede deberse a órbitas poco profundas, como en muchas malformaciones craneofaciales, o a aumento del tejido intraorbital por trastornos neoplásicos, vasculares e inflamatorios. Produce complicaciones oculares como queratopatía por exposición, trastornos oculomotores y atrofia óptica con pérdida de visión.

El desplazamiento posterior o hundimiento del ojo en la órbita se llama *enoftalmos*. Se observa en fracturas orbitarias o en atrofias del tejido orbital.

INFLAMACIÓN ORBITARIA

Las inflamaciones de la órbita pueden ser primarias o secundarias a enfermedades sistémicas. La **enfermedad inflamatoria inflamación orbitalia idiopática (denominada anteriormente seudotumor orbitalio)** representa una amplia variedad de entidades clínicas. Los síntomas en el momento de la presentación incluyen dolor, tumefacción palpebral, proptosis, enrojecimiento ocular y fiebre. La inflamación puede afectar a un músculo extraocular aislado (miosis) o a toda la órbita. El síndrome del vértice de la órbita es una enfermedad grave que puede afectar también al seno cavernoso y compromir o desplazar al nervio óptico. Es frecuente confundir la inflamación orbitalia con una celulitis orbitalia, aunque se distinguen por la ausencia de sinusitis asociada, por el aspecto en la TC y por la falta de mejoría con antibióticos sistémicos. La enfermedad inflamatoria orbitalia con frecuencia es idiopática, pero puede asociarse a lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, sarcoidosis, orbitopatía tiroidea asociada, trastornos linfoproliferativos, poliangeítis con granulomatosis y linfoma. El **tratamiento** consiste en corticoides sistémicos a dosis altas. A menudo los síntomas mejoran espectacularmente poco después de iniciar el tratamiento. La afectación bilateral, la uveítis asociada, la tumefacción papilar o la recurrencia de la inflamación no son raras en la población pediátrica. Puede requerirse inmunosupresores o radiaciones ionizantes en los casos resistentes o recurrentes.

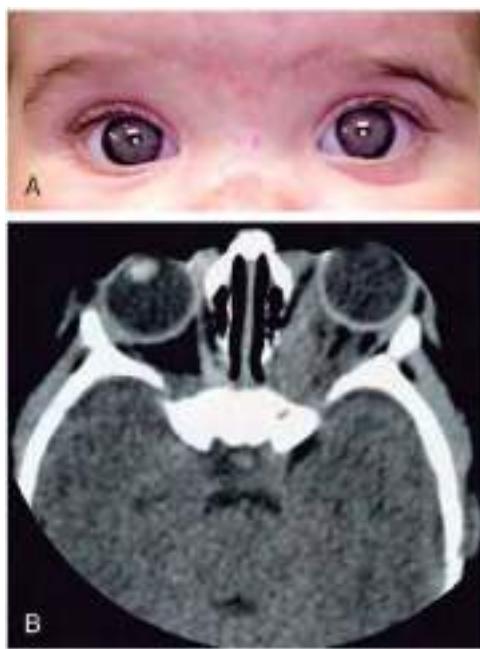


Fig. 651.1 Hemangioma orbitalio. **A**, Obsérvese la proptosis. **B**, TC. (Por cortesía de la Dra. Amy Nopper y el Dr. Brandon Newell.)

La **oftalmopatía tiroidea** (v. también cap. 579) parece deberse a un mecanismo inmunitario que produce inflamación y depósito de mucopolisacáridos y colágeno en los músculos extraoculares y la grasa orbitalia. La afectación de los músculos extraoculares puede causar estrabismo restrictivo. La retracción palpebral y el exoftalmo en ocasiones dan lugar a exposición corneal, con infección o perforación. La afectación de la órbita posterior puede comprimir el nervio óptico. El tratamiento de la oftalmopatía tiroidea puede consistir en el uso de corticoides sistémicos, radioterapia orbitalia, cirugía palpebral, cirugía de estrabismo o descompresión orbitalia para eliminar los síntomas y proteger la visión. El grado de afectación orbitalia a menudo es independiente del estado de la enfermedad sistémica.

Otros trastornos sistémicos que causan inflamaciones orbitarias son el linfoma (v. cap. 523), la sarcoidosis (v. cap. 190), la amiloidosis (v. cap. 189), la poliarteritis nodosa (v. cap. 192.3), el lupus eritematoso sistémico (v. cap. 183), la dermatomiositis (v. cap. 184), la granulomatosis con poliangiitis (v. cap. 192) y el xantogranuloma infantil (v. cap. 534).

TUMORES DE LA ÓRBITA

Son varios los tumores que pueden ocurrir dentro de la órbita o sus alrededores durante la infancia. Entre los benignos los más comunes son las lesiones vasculares (sobre todo hemangiomas) (fig. 651.1) y los dermoides. Entre las neoplasias malignas las más frecuentes son el rabdomiosarcoma, el linfosarcoma y el neuroblastoma metastásico. Los gliomas del nervio óptico (v. cap. 649) se dan con más frecuencia en pacientes con neurofibromatosis y pueden presentarse con mala visión o proptosis. El retinoblastoma (v. cap. 529) puede extenderse a la órbita si se detecta tarde o no se trata. Los teratomas son tumores raros que suelen crecer rápidamente tras el nacimiento y se asocian a proptosis explosivas.

Los efectos de los tumores orbitarios varían según su localización y su patrón de crecimiento. Los signos principales son proptosis, resistencia a la retroflexión del globo y deterioro de los movimientos oculares. Puede detectarse una masa palpable. Otros signos importantes son ptosis, congestión papilar, atrofia óptica y pérdida de visión. Los soplos y las pulsaciones visibles del globo constituyen indicios importantes de lesiones vasculares.

El estudio de los tumores orbitarios se basa en la ecografía, la RM y la TC. En los niños con masas orbitarias también debe descartarse el seudotumor. En casos especiales puede requerirse una biopsia incisional o escisional de la lesión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 652

Infecciones de la órbita

Scott E. Olitsky, Justin D. Marsh
y Mary Anne Jackson

Las infecciones orbitarias son frecuentes en la infancia. Es importante poder distinguir las diferentes formas de infección que ocurren en la órbita para conseguir un diagnóstico y tratamiento precoces que eviten la pérdida de visión o la extensión de la infección a las estructuras intracraeales vecinas (tabla 652.1).

DACRIOADENITIS

La dacrioadenitis consiste en la inflamación de la glándula lagrimal; ocurre más comúnmente en la población pediátrica y en algunos adultos jóvenes y está relacionada con una variedad de patógenos infecciosos. En el tercio lateral del párpado superior suele existir dolor, enrojecimiento, tumefacción, junto a un cuadro de epífora y secreción sobre la glándula lagrimal. Puede observarse una linfadenopatía preauricular concurrente (fig. 652.1). Puede aparecer en la parotiditis (en cuyo caso suele ser aguda y bilateral y se resuelve en pocos días o semanas), la gripe, la mononucleosis infecciosa o en el herpes zóster. *Staphylococcus aureus* puede producir una dacrioadenitis purulenta. Otras causas bacterianas son los estreptococos y *Neisseria gonorrhoeae*. La dacrioadenitis crónica se asocia a ciertas enfermedades sistémicas, sobre todo sarcoidosis, tuberculosis y sífilis. Algunas enfermedades generales pueden causar hipertrofia de las glándulas lagrimales y salivales (síndrome de Mikulicz).

Tabla 652.1 Manifestaciones de la celulitis orbitalia asociada con sinusitis etmoidal

MANIFESTACIONES	DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y HALLAZGOS EN LA TC
Edema inflamatorio	Edema y eritema palpebrales; el ojo puede estar cerrado por el edema Fiebre Movimientos extraoculares indoloros, sin limitaciones Agudeza visual normal Edema orbitario sin formación de absceso
Celulitis orbitaria	Inflamación de los contenidos orbitarios sin formación de absceso diferenciado Fiebre, malestar general
Absceso subperióstico	Exudados purulentos por debajo del periostio de la lámina papirácea en la pared orbitaria medial Dolor con el movimiento de los músculos extraoculares Fiebre, malestar general Desplazamiento del globo ocular hacia abajo/lateralmente
Absceso orbitario/ síndrome del vértice orbitario	Acumulación purulenta dentro de la órbita Proptosis, quemosis Oftalmoplejía, dolor con el movimiento de los músculos extraoculares Pérdida de visión Fiebre, malestar general
Tromboflebitis séptica del seno cavernoso	Hallazgos oculares bilaterales (contralaterales); ptosis, proptosis, tumefacción, oftalmoplejía Cefaleas intensas Meningismo, fiebre, malestar importante Pérdida de visión

DACRIOCISTITIS

La dacriocistitis es una infección del saco lagrimal. Para que aparezca suele ser necesario que exista una obstrucción nasolagrimal. Se han descrito formas agudas, subagudas y crónicas. La mayoría de los pacientes con dacriocistitis se presentan con enrojecimiento y edema sobre la zona del saco lagrimal (fig. 652.2). Se trata con paños calientes y antibióticos sistémicos. Esto servirá para controlar la infección, pero suele ser necesario un tratamiento definitivo de la obstrucción para reducir el riesgo de recidiva.

La dacriocistitis puede aparecer en recién nacidos como complicación de un dacriocistocele congénito (v. cap. 643). En caso de existir se recomienda la administración de antibióticos sistémicos y presión digital para descomprimirlo. La obstrucción del sistema nasolagrimal puede solucionarse una vez que desaparece la infección. Si no se produce la resolución espontánea se debe considerar el sondaje en un período corto de tiempo. El dacriocistocele puede acompañarse de un quiste intranasal. En este caso puede ser necesario realizar una marsupialización del quiste en el momento del sondaje.

CELULITIS PRESEPTAL

La inflamación de los párpados y los tejidos periorbitarios sin signos de auténtica afectación orbitalia (como proptosis o limitación de los movimientos oculares) suele denominarse *celulitis periorbitaria* o *preseptal* y es una forma de celulitis facial. Es una entidad frecuente en niños pequeños, generalmente menores de 5 años, y puede deberse a siembra directa en el contexto de una bacteriemia (por lo general en menores de 3 años), sinusitis,

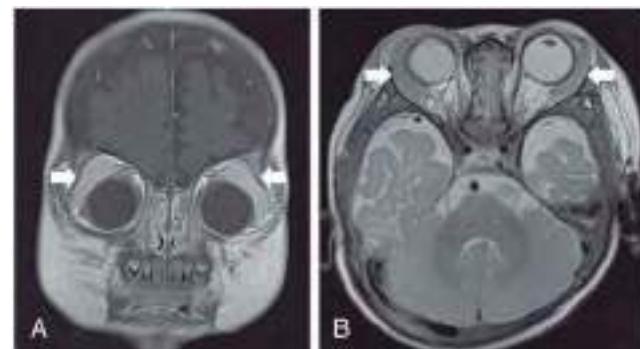


Fig. 652.1 Resonancia magnética de ambas glándulas lagrimales. **A**, Imagen coronal potenciada en T1. **B**, Imagen axial potenciada en T2. Ambas glándulas lagrimales están marcadamente agrandadas (flechas). (De Hoshino A, Fujii T, Hibino S, Abe Y: Acute infantile dacryoadenitis. J Pediatr 164:425, 2014. Fig. 2.)



Fig. 652.2 Daciocistitis en un niño previamente tratado por obstrucción del conducto nasolagrimal.

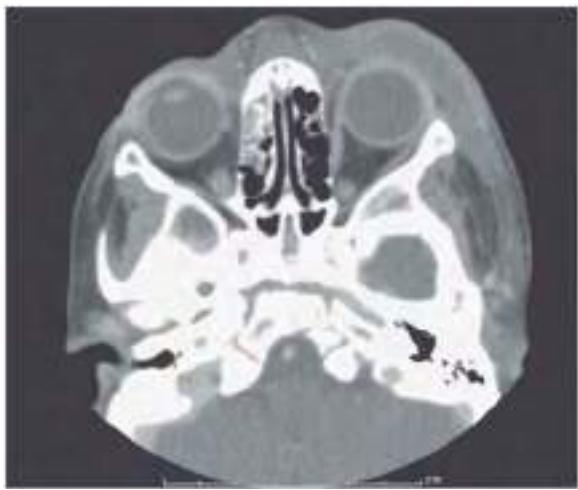


Fig. 652.3 TC de un paciente con celulitis preseptal.

traumatismos, u otras heridas infectadas en la región periorbitaria o abscesos palpebrales o de la región periorbitaria (p. ej., piodermia, orzuelos, conjuntivitis, dacriocistitis, picaduras de insectos). Las picaduras de la araña reclusa parda a menudo se asocian con una tumefacción local considerable, y en las primeras 24 horas, la picadura en sí puede no ser obvia para el padre o el examinador.

Los pacientes pueden presentar edema palpebral; a veces es tan intenso que resulta difícil explorar el globo ocular. Antes de la introducción de la vacuna frente al *Haemophilus influenzae* de tipo B (Hib) la bacteriemia por este germe era la causa más frecuente de celulitis preseptal (facial) pediátrica. En la actualidad, los agentes etiológicos más comunes son los estreptococos del grupo A, los neumococos y *S. aureus* (en especial si está relacionado con una herida o picadura infectada). Ocasionalmente, los niños pequeños con infección de los tejidos periorbitarios por el virus del herpes simple presentarán primero tumefacción y enrojecimiento, seguidos de la aparición de pequeñas úlceras diferenciadas.

La exploración clínica mostrará **ausencia de proptosis**, movilidad ocular normal y función pupilar conservada. En la TC se observará edema palpebral por delante del tabique orbitario (fig. 652.3); sin embargo, en los pacientes sin signos de un proceso orbital no es necesario obtener pruebas de imagen. Es esencial la antibioterapia y el seguimiento clínico cuidadoso y la evaluación para identificar signos de progresión local. En niños con aspecto sano y picaduras de insectos o heridas traumáticas infectadas asociadas con celulitis periorbitaria, se pueden administrar antibióticos por vía oral dirigidos frente a *S. aureus* y SGA. En los niños pequeños en los que se sospeche un proceso hematogénico, o en cualquier niño enfermo con aspecto tóxico, se deben obtener hemocultivos y se requiere hospitalización y antibioterapia por vía intravenosa. La mayoría recomienda ampicilina intravenosa con sulbactam o clindamicina intravenosa más cefotaxima (o ceftriaxona) para pacientes hospitalizados.

La fascitis necrotizante periorbitaria es un tipo de infección bacteriana periorbitaria grave y de rápida propagación, que afecta tanto a los planos fasciales superficiales como a los profundos. La enfermedad puede no asociarse a factores desencadenantes o puede seguir a un traumatismo en la piel periorbitaria. Los síntomas iniciales se asemejan a la celulitis periorbitaria/facial pero progresan rápidamente a necrosis tisular, formación de ampollas y toxicidad sistémica significativa. Los estreptococos y *S. aureus* son los patógenos más comunes. El tratamiento incluye antibióticos de amplio espectro, desbridamiento quirúrgico y, cuando esté disponible, terapia con oxígeno hiperbárico.

CELULITIS ORBITARIA

La *celulitis orbitaria* consiste en la inflamación de los tejidos de la órbita, caracterizada por la tríada de proptosis, limitación de los movimientos oculares y agudeza visual potencialmente disminuida (v. tabla 652.1). Puede cursar con edema conjuntival (quemosis) e inflamación y tumefacción palpebral. La edad promedio es de 6,8 años, con un rango entre 1 semana y 16 años, y es más frecuente en niños, con una proporción de 2:1. Se

observa un mayor riesgo en el invierno, ya que la sinusitis complicada a menudo sigue a una infección viral respiratoria (p. ej., la gripe). Los pacientes suelen encontrarse mal, presentan fiebre y un aspecto tóxico, y en ocasiones, aunque no siempre, se puede apreciar leucocitosis (v. también cap. 221). Los profesionales deben sospechar la extensión intracranial en aquellos pacientes con cefalea, vómitos y siempre que se encuentren signos neurológicos focales.

La celulitis orbitaria puede verse después de la infección directa de la órbita por heridas, la siembra hematogena de gérmenes por bacteriemia o, *más a menudo*, por propagación directa o venosa de infecciones de estructuras contiguas como los párpados, la conjuntiva, el globo ocular, la glándula lagrimal, el saco nasolagrimal o, *sobre todo*, los senos paranasales (etmoidales). En el **diagnóstico diferencial** deben considerarse la inflamación orbitaria idiopática, la miositis, la sarcoidosis, la vasculitis granulomatosa, la leucemia, el linfoma, los trastornos histiocíticos, el rabdomiosarcoma, la rotura de quistes dermoides, los traumatismos y los cuerpos extraños orbitarios. En ocasiones un tumor primario o metastásico de la órbita produce un cuadro clínico de celulitis orbitaria.

Aunque la causa más común de este trastorno en la infancia es la extensión directa o la diseminación venosa a partir de senos paranasales infectados, por lo general no existen antecedentes de episodios de sinusitis que precisen antibioticoterapia. La extensión de la infección desde los senos hacia la órbita es más frecuente en los niños debido a que la pared de los senos y los tabiques óseos son más finos, los huesos son más porosos, las líneas suturales se encuentran abiertas y los agujeros vasculares son más grandes. La extensión de la infección también se ve facilitada por las comunicaciones venosas y linfáticas entre los senos y las estructuras adyacentes, lo que permite el flujo en cualquier dirección, facilitando la tromboflebitis retrógrada. Entre los organismos patogénicos más frecuentes se encuentran estreptococos del grupo A, cepas de estreptococos (especialmente *Streptococcus anginosus*, también conocido como *Streptococcus milleri*) y anaerobios (p. ej., especies de *Bacteroides* y *Prevotella*). Puede aislarse *S. aureus*, incluidas cepas resistentes a meticillina, más a menudo en pacientes mayores. En ocasiones puede identificarse estreptococos del grupo C en las infecciones orbitarias. En los casos bacterémicos pueden aislarse *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos del grupo A, y, menos frecuentemente, especies de *Haemophilus*.

El riesgo de complicaciones es elevado. La pérdida visual puede ser secundaria a la oclusión de arterias retinianas o neuritis óptica causadas por la elevación de la presión orbital. Estas complicaciones son más frecuentes en caso de existir un absceso orbital. Si la infección se extiende desde la órbita hasta la cavidad craneal puede producir trombosis del seno cavernoso, meningitis o empiema epidural o subdural y abscesos cerebrales. Otras posibles complicaciones son la atrofia óptica, la queratitis por exposición y la isquemia retiniana o coroidea. Por lo tanto, en el cuidado de los pacientes con infección orbital debe participar un equipo multidisciplinario compuesto por un especialista en enfermedades infecciosas, un oftalmólogo, un otorrinolaringólogo y, cuando esté indicado, un neurocirujano pediátrico.

La celulitis orbitaria debe diagnosticarse con rapidez y tratarse de forma intensiva. Suele ser necesario hospitalizar al niño y administrarle antibióticos sistémicos. Debe realizarse TC de la órbita y los senos paranasales con contraste intravenoso en todos los pacientes. Para evaluar la extensión intracranial se deben realizar pruebas de imagen cerebrales adicionales. La punción lumbar se debe considerar únicamente en los pacientes que presenten meningitis, siempre que no existan signos de elevación de la presión intracranial o signos neurológicos focales en la exploración. Los antibióticos parenterales se deben iniciar inmediatamente. La antibioticoterapia debe comenzarse con ampicilina intravenosa con sulbactam o clindamicina intravenosa más ceftriaxona, ceftazidima (ceftazidima cuando se disponga de ella); en los casos en los que se sospeche extensión intracranial, se debe administrar vancomicina más cefotaxima (o ceftriaxona) más metronidazol.

Si no hay mejoría o progresa los signos, se debe considerar el drenaje del seno. La presencia de un absceso subperióstico u orbital (figs. 652.4 y 652.5) requiere el drenaje urgente de la órbita. La presentación y la evolución clínica en cada paciente determinarán la necesidad y el momento de realizar el drenaje del absceso.

Los niños menores de 9 años que presenten un **absceso subperióstico** medial pueden ser controlados de forma inicial con antibióticos intravenosos, que suelen ser suficientes para resolver el absceso. Hay que revisarlos con frecuencia (cada 6 horas hasta que se observe mejoría) para descartar signos de empeoramiento visual o alteraciones pupilares. En la mayoría de los casos, la fiebre desaparece a las 48 horas, y la exploración mejora a las 72 horas. Si existen alteraciones pupilares, pérdida visual o no se observa

mejoría es necesario drenar el absceso subperióstico. Muchos profesionales recomiendan el drenaje rutinario de los abscesos subperiósticos en niños mayores de 9 años. Las intervenciones quirúrgicas deben coordinarse con el otorrinolaringólogo para realizar el drenaje del seno al mismo tiempo que se drena el absceso subperióstico y se deben obtener cultivos del seno y del absceso.

Si existe un **absceso orbitario**, se debe realizar un drenaje de la órbita y los cultivos deben obtenerse de manera similar a partir de los senos y el absceso orbital. Se deben realizar intervenciones coordinadas entre el oftalmólogo y el otorrinolaringólogo para que se pueda realizar el drenaje sinusal bajo la misma anestesia. De manera similar, si se requiere una intervención neuroquirúrgica, se debe coordinar con el oftalmólogo y el otorrinolaringólogo; siendo necesaria la obtención de cultivos. El empleo de corticoides, lavados sinusales o de anticoagulantes en la trombosis del seno cavernoso y/o de la vena oftálmica superior es un tema controvertido.

*La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.*

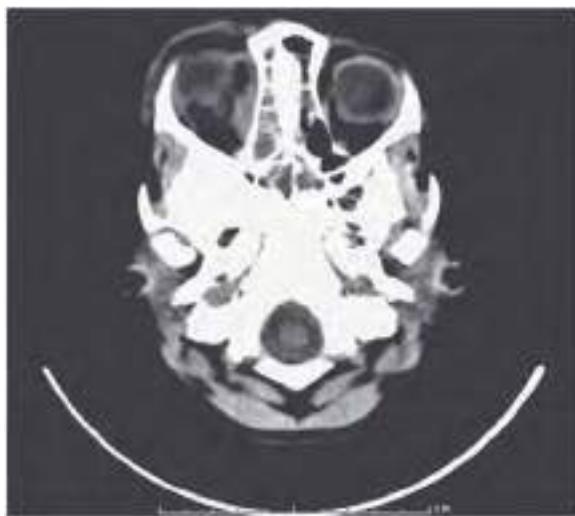


Fig. 652.4 TC que muestra un absceso subperióstico en la pared medial de la órbita.

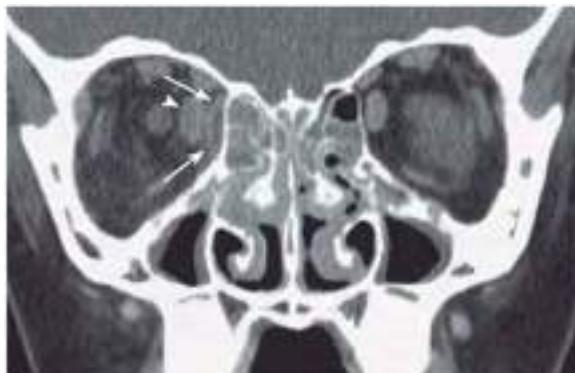


Fig. 652.5 Absceso subperióstico en una niña de 9 años. La proyección coronal de la tomografía computarizada con contraste muestra una pequeña acumulación de líquido con baja atenuación y refuerzo capsular, compatible con un absceso (flechas) en la cara medial de la órbita, con un efecto de masa sobre el músculo recto medial (cabeza de flecha), que se encuentra engrosado. Se observa una enfermedad de ambos senos etmoidales con infiltración de la grasa retroorbitaria derecha. (De Coley BD, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 12, Vol 1, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders. Fig. 8.17, p. 80.)

Capítulo 653

Traumatismos oculares

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

Aproximadamente el 30% de las cegueras infantiles se debe a traumatismos. Los niños y adolescentes sufren un número desproporcionado de traumatismos oculares. Los varones de 11-15 años son los más vulnerables y sus lesiones superan a las de las chicas en una proporción de 4 a 1. La mayoría de las lesiones se relacionan con deportes, piedras, palos, petardos, balas de pintura, balines de aire comprimido y otros proyectiles. Los proyectiles de alta velocidad y los petardos causan lesiones oculares y orbitarias especialmente devastadoras. Buena parte de los traumatismos son evitables (v. cap. 13). Puede verse afectada cualquier parte de la órbita o el globo ocular (fig. 653.1).

EQUIMOSIS Y EDEMA DE LOS PÁRPADOS

La equimosis y el edema palpebral son signos frecuentes tras una contusión (fig. 653.2). Estos cuadros son autolimitados, se reabsorben de forma espontánea y pueden tratarse con analgésicos y compresas de hielo. Ante

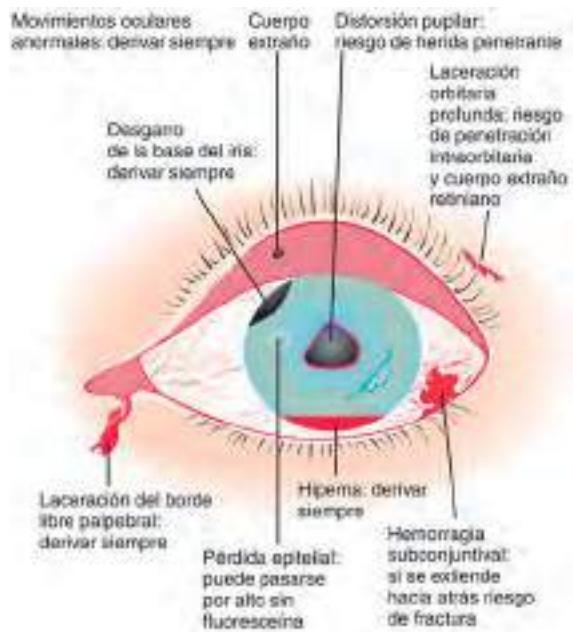


Fig. 653.1 Traumatismos oculares. (De Khaw PT, Shah P, Elkington AR: Injury to the eye, BMJ 2004;328:36-38.)



Fig. 653.2 Equimosis palpebral y hemorragia subconjuntival.



Fig. 653.3 Laceración del borde libre palpebral.

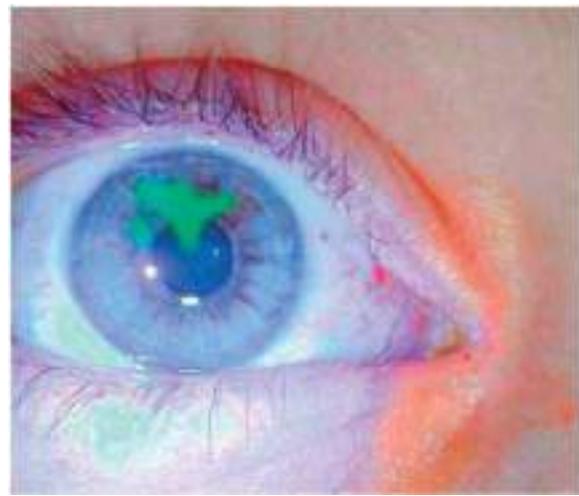


Fig. 653.4 Erosión corneal visible mediante tinción fluoresceínica.

una equimosis periorbitaria se debe explorar cuidadosamente el ojo y las estructuras adyacentes para descartar lesiones más graves, como fracturas de huesos orbitarios, hemorragia intraocular o rotura del globo.

LACERACIONES PALPEBRALES

Las laceraciones palpebrales pueden ser simples o complejas. Entre los hallazgos importantes durante la exploración de una laceración palpebral se encuentran la profundidad de la laceración, su localización y la presencia de afectación del canalículo (conductos lagrimales). La mayor parte de las laceraciones palpebrales pueden ser suturadas por el profesional de atención primaria, pero deben ser evaluadas por un oftalmólogo si son profundas, afectan al borde palpebral o al canalículo. El músculo elevador es responsable de la elevación del párpado superior y se dispone profundo a la piel y al músculo orbicular de los párpados. Si existe afectación del músculo elevador y no se reconoce durante la reparación inicial puede producirse una ptosis palpebral. Por tanto, la presencia de grasa orbital en la laceración indica que existe compromiso de la piel, el músculo orbicular de los párpados y el músculo elevador, por lo que la reparación del tabique orbital debe ser meticulosa para evitar la ptosis. La afectación del borde libre palpebral (fig. 653.3) también requiere una reparación cuidadosa para evitar cuadros de malposición palpebral o formación de muescas. Estas complicaciones pueden dar lugar en el futuro a problemas de la superficie ocular que resulten en cicatrización corneal y pérdida de visión. Las laceraciones que afectan al canalículo requieren intubación del sistema nasolagral además de la reparación de la laceración palpebral para evitar cuadros de epífora en el futuro. Una reparación primaria correcta de la laceración palpebral a menudo consigue un resultado mejor que el de una reparación secundaria más tardía. Al igual que en el resto de lesiones palpebrales se debe realizar una exploración detallada del ojo y de los tejidos adyacentes.

EROSIONES CORNEALES SUPERFICIALES

Cuando el epitelio corneal se araña, se ulcerá o se arranca queda expuesta la capa basal del epitelio y los nervios corneales superficiales. Esto origina dolor, lagrimeo, fotofobia y disminución de visión. Las erosiones corneales se detectan examinando la córnea con una luz azul tras instilar colorante de fluoresceína (fig. 653.4). Lo ideal es hacerlo con una lámpara de hendidura, aunque en niños pequeños puede recurrirse a un oftalmoscopio directo con filtro azul o a una lámpara de Wood portátil.

El **tratamiento** de la erosión corneal debe favorecer la curación y aliviar el dolor. Las erosiones se tratan mediante aplicaciones frecuentes de pomada antibiótica tópica hasta que cicatrice por completo el epitelio. El uso de parches semicomprimidos no acelera la curación ni disminuye el dolor. Además, un parche mal colocado puede incluso raspar la córnea. Los ciclopéjicos tópicos (clorhidrato de ciclopentolato al 1%) alivian el dolor por espasmo ciliar en pacientes con erosiones grandes. No deben recetarse anestésicos tópicos porque retrasan la curación epitelial e inhiben el reflejo natural de parpadeo.

CUERPOS EXTRAÑOS EN LA SUPERFICIE OCULAR

Esta situación suele producir malestar agudo, lagrimeo e inflamación. La mayoría de los cuerpos extraños se detectan mediante un examen con buena iluminación a gran aumento (fig. 653.5); puede servir un

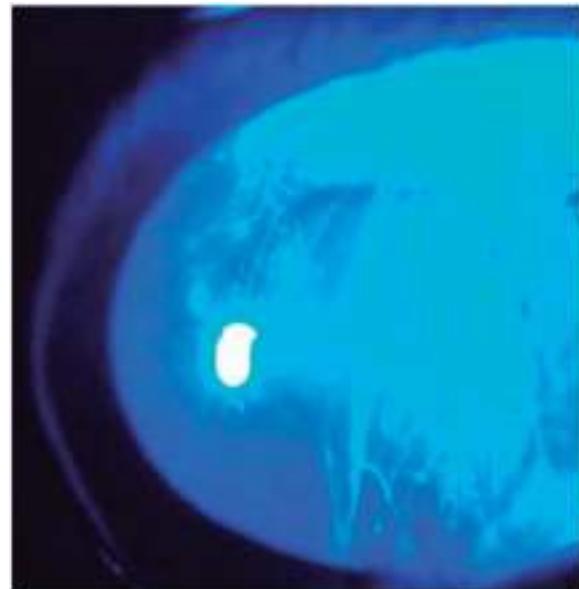


Fig. 653.5 Erosiones corneales lineales de orientación vertical causadas por un cuerpo extraño bajo el párpado superior.

oftalmoscopio directo enfocado con una lente muy positiva (+10 o +12). En muchos casos es necesaria una exploración con lámpara de hendidura, sobre todo si la partícula está profunda o es metálica. Algunos cuerpos extraños conjuntivales tienden a quedarse bajo el párpado superior y producen la sensación de cuerpo extraño corneal al mover el párpado; también pueden producir erosiones corneales orientadas de forma vertical (fig. 653.6). Este tipo de erosiones debe hacer sospechar la presencia de un cuerpo extraño y a veces resulta necesario evertir el párpado (v. cap. 637). Si se sospecha un cuerpo extraño y no se consigue encontrarlo debe revisarse al paciente. Si la historia sugiere una lesión por una partícula a gran velocidad está indicado realizar una radiografía para descartar un cuerpo extraño intraocular.

Para extraer el cuerpo extraño conviene instilar una gota de anestésico tópico. Muchos cuerpos extraños se eliminan irrigando o pasando con suavidad un bastoncillo de algodón humedecido. Los cuerpos extraños enclavados o los localizados en el centro de la córnea deben ser tratados por el oftalmólogo. Tras extraer un cuerpo extraño puede quedar un defecto epitelial, que se trata igual que las erosiones corneales. Los cuerpos extraños metálicos pueden dar lugar a la formación de óxido en la córnea, por lo que se recomienda que sean revisados por un oftalmólogo



Fig. 653.6 Cuerpo extraño corneal superficial.

1 o 2 días después de la extracción, ya que si se ha producido un anillo de óxido debe ser tratado.

HIPEMA

El hipema consiste en la presencia de sangre en la cámara anterior del ojo. Se produce por traumatismos contusos o penetrantes y puede afectar a la visión. El hipema se ve como un nivel líquido de color rojo claro u oscuro entre la córnea y el iris, o como una turbidez difusa del humor acuoso. Los niños con hipema presentan pérdida aguda de visión con o sin dolor. El tratamiento consiste en instaurar las medidas necesarias para minimizar las secuelas que pueden afectar la visión, como el resangrado, el glaucoma y la tinción hemática corneal. Es necesario guardar reposo en cama con el cabecero elevado 30 grados. Se debe colocar un escudo ocular (sin oclusión) en el ojo afectado y se debe instilar un colirio ciclopéjico para inmovilizar el iris. Además, se deben administrar corticoides tópicos o sistémicos para minimizar la inflamación intraocular. Si el paciente presenta náuseas se debe considerar el uso de antieméticos. Se debe evitar el uso de aspirina o cualquier antiinflamatorio no esteroideo. Para asegurar el cumplimiento del tratamiento, en raras ocasiones puede ser necesario hospitalizar y sedar a algunos niños. Si la presión intraocular se encuentra elevada se deben emplear medicaciones hipotensoras tópicas y sistémicas. Si el tratamiento médico no consigue el control tensional puede ser necesario evacuar de manera quirúrgica el coágulo para minimizar el riesgo de pérdida de visión permanente. Los pacientes con anemia o rasgo falciforme tienen más riesgo de pérdida aguda de visión secundaria a la elevación de la presión intraocular o al infarto del nervio óptico y pueden precisar tratamientos más energéticos. Las personas con antecedentes de hipema traumático tienen mayor incidencia de glaucoma a edades más avanzadas, por lo que deben someterse a revisiones periódicas de vida.

PERFORACIÓN OCULAR

Los traumatismos contusos, perforantes o penetrantes de la córnea o la esclerótica son los traumatismos oculares que poseen mayor potencial de producir pérdida de visión (fig. 653.7). Una perforación ocular es una urgencia oftalmológica verdadera que precisa una exploración precoz y detallada, así como la reparación inmediata para minimizar la pérdida de visión. La pérdida de visión permanente puede deberse a cicatrización corneal, pérdida de los contenidos intraoculares o infección. En la evaluación se debe obtener una historia clínica detallada que incluya el momento y el mecanismo de la lesión, así como una prueba de agudeza visual y una exploración del ojo. Una herida corneal de espesor completo a menudo se acompaña de prolapsio del iris a través de la herida. En caso de que lo anterior no sea evidente de modo inmediato, una pupila irregular o en pico puede indicar la presencia de una laceración de espesor completo. La afectación escleral puede ser más difícil de identificar debido a las estructuras suprayacentes. La parte más delgada de la esclerótica se localiza en la unión corneoescleral (el limbo) e inmediatamente por detrás

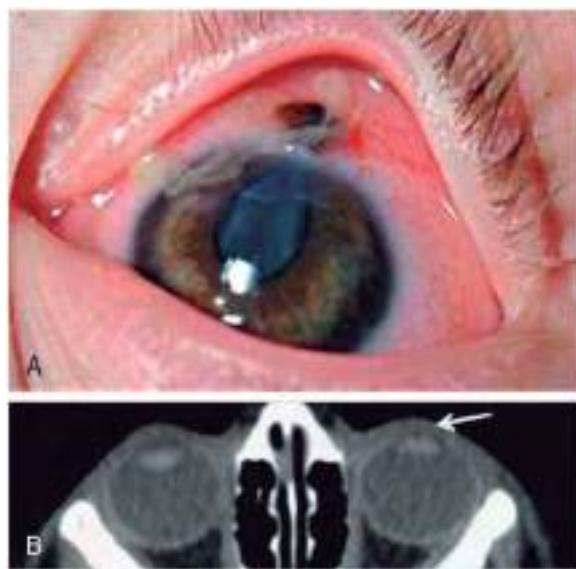


Fig. 653.7 **A**, Fotografía externa de una lesión perforante con distorsión pupilar en pico debida al prolapsio del iris a través de la esclerótica, cámara anterior estrecha y catarata traumática. **B**, En la TC se observa una cámara anterior del ojo izquierdo estrecha en comparación con la del ojo derecho (*flecha*), pero sin indicios de cuerpo extraño intraocular. (*De Hwang RY, Schoenberer SD: Imaging a peaked pupil in a traumatic open globe injury. J Pediatr 2013;163:1517. Figs. A y B, p. 1517.*)

de la inserción de los músculos rectos. Cuando la perforación ocular se debe a un traumatismo contuso estas son las áreas afectadas con mayor frecuencia. La perforación ocular se produce cuando la fuerza traumática compresiva es lo suficientemente alta como para provocar la ruptura del globo. Aunque el término *perforación ocular* se usa con frecuencia para describir cualquier ojo abierto, el término debe reservarse para esta forma específica de traumatismo. La fuerza necesaria para perforar el globo a menudo es lo suficientemente grave como para provocar otras lesiones permanentes en el ojo con un pronóstico resultante desfavorable, incluso aunque la perforación puede repararse. Por lo tanto, el término específico denota un peor pronóstico que en muchos otros tipos de traumatismos con ojo abierto.

La conjuntiva puede no encontrarse afectada, pero puede existir una hemorragia subconjuntival que oculte la visualización. En estos casos se deben buscar signos como el aplastamiento de la cámara anterior, la hipotensión ocular o la presencia de pigmento en la zona afectada. Si se diagnostica una perforación ocular se debe interrumpir la exploración, colocar inmediatamente un escudo ocular y remitir al paciente a un oftalmólogo para minimizar las lesiones oculares.

TRAUMATISMO DEL NERVO ÓPTICO

El nervio óptico puede verse lesionado por traumatismos tanto contusos como penetrantes. La lesión puede aparecer en cualquier punto entre el globo ocular y el quiasma. La lesión traumática del nervio óptico, con independencia de su etiología o su localización, produce pérdida de visión y defecto pupilar. El traumatismo directo de la porción intraorbitaria del nervio óptico puede causar transección, transección parcial o hemorragia en la vaina del nervio óptico. Las fracturas que afectan a la base del cráneo pueden producir lesiones en las porciones intracraneales del nervio óptico. Las decisiones terapéuticas son difíciles debido a que no existen recomendaciones aceptadas universalmente y el pronóstico visual es malo. El tratamiento médico consiste en la observación y el uso de corticoides a dosis elevadas, aunque no se ha demostrado que los corticoides mejoren los resultados visuales y sí se ha demostrado que aumentan el riesgo de mortalidad en pacientes con traumatismos craneoencefálicos graves. Las intervenciones quirúrgicas consisten en la descompresión de la vaina del nervio óptico en los casos que cursen con hemorragias en las vainas del nervio. Si la compresión del nervio óptico es secundaria a la hemorragia orbitalia se debe realizar una cantotomía y cantólisis lateral de modo precoz para aliviar la presión intraorbitaria. La descompresión del canal óptico puede realizarse si existe compresión del nervio óptico por parte de fragmentos óseos.

La descompresión del canal óptico es una técnica controvertida en ausencia de compresión ósea directa.

QUEMADURAS QUÍMICAS

Las quemaduras químicas de la córnea y los anejos oculares constituyen una de las lesiones oculares más urgentes, y son más comunes en bebés, niños en edad preescolar y varones. Las vainas de detergente de lavandería se han convertido en una fuente cada vez más común de lesiones oculares en niños pequeños durante la última década. Las quemaduras por álcalis suelen ser más destrutivas que las producidas por ácidos, ya que reaccionan con la grasa para formar jabones, lo que daña las membranas celulares y favorece la penetración del álcali en el ojo. Los ácidos causan por lo general un daño tisular menos grave y más localizado. El epitelio corneal ofrece una protección moderada frente a los ácidos débiles; se producen lesiones leves siempre que el pH no sea inferior a 2,5. Los ácidos más potentes precipitan las proteínas tisulares, creando una barrera física que limita su penetración.

Las quemaduras leves por ácidos o álcalis se caracterizan por hiperemia y edema conjuntival, así como por leves erosiones del epitelio corneal. El estroma corneal puede estar levemente edematoso y en la cámara anterior se observa una reacción proteica y celular de leve a moderada. Con los ácidos fuertes la córnea y la conjuntiva se opacifican y blanquean con rapidez. En ocasiones el epitelio corneal se desprende dejando un estroma relativamente transparente, lo que puede disimular la gravedad de la quemadura. Las quemaduras graves por álcalis se caracterizan por opacificación corneal.

El **tratamiento urgente** de las causticaciones consiste en la irrigación copiosa inmediata con agua o suero salino. Debe realizarse un desbridamiento local con retirada de partículas extrañas mientras se mantiene la irrigación. Si se desconoce la naturaleza del agente químico puede usarse una tira medidora de pH para determinar si es básico o ácido. La irrigación debe continuarse al menos durante 30 minutos o hasta gastar 2 litros de líquido si la quemadura es leve y durante 2-4 horas o hasta 10 litros en casos graves. Al final de la irrigación el pH debe hallarse en un intervalo normal (7,3-7,7) y debe volver a medirse a la media hora para asegurarse de que no ha variado. El objetivo del tratamiento es minimizar las secuelas que pueden dar lugar a pérdida de visión, como la cicatrización conjuntival, la cicatrización/opacificación corneal, el glaucoma, la catarata y la ptosis.

FRACTURAS ORBITARIAS

La órbita es la estructura ósea que rodea al ojo. Ante un traumatismo se puede fracturar cualquiera de estos huesos. Las zonas fracturadas con menor frecuencia son las paredes lateral y superior, aunque la fractura orbitalia superior es la de mayores consecuencias, por la posibilidad de que se produzcan lesiones intracraneales. La pared orbitalia medial es muy propensa a sufrir fracturas debido a que la lámina papirácea es fina. El punto de fractura más frecuente en los traumatismos contusos quizás sea el suelo orbital. Este tipo de fracturas a menudo se denominan fracturas por estallido (*blow out*). En ocasiones la fractura puede actuar como una trampilla que atrapa los contenidos orbitarios en el punto de fractura. En algunos casos, puede haber muy pocos signos externos de traumatismo, la llamada «fractura por estallido con ojo blanco».

El paciente a menudo refiere dolor y el antecedente de un traumatismo periorbitario reciente. La diplopía, el edema palpebral, la restricción de los movimientos oculares o la hipoestesia pueden estar o no presentes. Los síntomas oculares pueden asociarse a náuseas y a bradicardia en caso de atrapamiento del recto inferior en la fractura. Se debe realizar una exploración oftalmológica completa, que incluya la valoración de la agudeza visual, la exploración de las pupilas para comprobar el alineamiento ocular, la motilidad ocular, el segmento anterior y el fondo de ojo, así como el contexto en que se ha producido la fractura, ya que a menudo existen lesiones oculares acompañantes. El diagnóstico de fractura se sospecha en presencia de una mala alineación ocular, restricción de los movimientos o enoftalmos (ojos hundidos). El diagnóstico se verifica mediante TC.

El tratamiento médico consiste en la aplicación de compresas heladas a la órbita y en la elevación del cabecero de la cama durante las primeras 24-48 horas. En ocasiones se recomienda administrar antibióticos de amplio espectro durante 14 días, debido a la exposición de los contenidos orbitarios a la cavidad sinusal. En las fracturas de la pared medial se debe indicar al paciente que no debe sonarse la nariz para evitar el enfisema orbital y la posterior compresión del nervio óptico.

Se debe considerar la consulta neuroquirúrgica en las fracturas del techo orbital. Las indicaciones del tratamiento quirúrgico de las fracturas orbitarias son la diplopía en posición primaria de la mirada o en la mirada



Fig. 653.8 Hemorragias retinianas por malos tratos en un niño.

inferior que dure 2 semanas, el enoftalmo o la fractura de una superficie superior de la mitad del suelo orbital. El atrapamiento de músculos extraoculares a menudo requiere tratamiento quirúrgico precoz debido a que los pacientes afectados presentan dolor, náuseas y vómitos importantes difíciles de controlar. Raramente un músculo extraocular atrapado puede activar el reflejo oculocardíaco, lo que requiere reparación urgente de la fractura.

HERIDAS ORBITARIAS PENETRANTES

Estas lesiones deben ser exploradas minuciosamente para descartar lesiones del globo ocular, el nervio óptico, el contenido orbital o el cerebro. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que haya cuerpos extraños retenidos. Con frecuencia se acompañan de hemorragia o infección orbital; estas lesiones se consideran urgencias oftalmológicas.

MALOS TRATOS INFANTILES

Véase el capítulo 16.

Los malos tratos infantiles son una causa importante de lesiones oculares y orbitarias. Las manifestaciones son muy variadas y pueden ayudar a detectar esta situación. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que no sean accidentales los traumatismos que cursan con equimosis o laceración palpebral, hemorragia ocular o periocular, catarata o luxación del cristalino, desprendimiento de retina o fractura de la órbita en niños. El neurotraumatismo infligido (síndrome del bebé zarandeado) se produce tras movimientos violentos, no accidentales, repetitivos y sin restricción de la cabeza y el cuello, con o sin contusión craneal, en niños normalmente menores de 3 años. El neurotraumatismo infantil infligido representa en torno al 10% de todos los casos de malos tratos infantiles y comporta una mortalidad de hasta el 25%. La detección de los malos tratos no solo es importante para tratar las lesiones diagnosticadas, sino también para prevenir futuros malos tratos o incluso la muerte del paciente. Las manifestaciones oculares son numerosas y pueden ser importantes para identificar este síndrome. La hemorragia retiniana es el hallazgo oftalmológico más frecuente y puede localizarse a cualquier nivel de la retina. El patrón de hemorragias ayuda a distinguir este trastorno de otras causas de hemorragias retinianas o lesiones fortuitas (fig. 653.8). Puede haber hemorragias retinianas sin lesiones intracraneales asociadas.

TRAUMATISMOS POR PETARDOS

Las lesiones causadas por petardos son de las más graves que se presentan en niños. Al menos un 20% de las consultas urgentes producidas por manipulación de petardos se debe a traumatismos oculares. En Estados Unidos la mayoría de estas lesiones tienen lugar cerca del Día de la Independencia y se producen a pesar de la supervisión por adultos.

TRAUMATISMOS OCULARES DEPORTIVOS Y SU PREVENCIÓN

Aunque las lesiones deportivas ocurren en todos los grupos de edad, los niños y adolescentes participan más a menudo que los adultos en deportes de alto riesgo. El mayor número de niños que los practican, su inmadurez atlética y la mayor probabilidad de que usen protecciones oculares poco

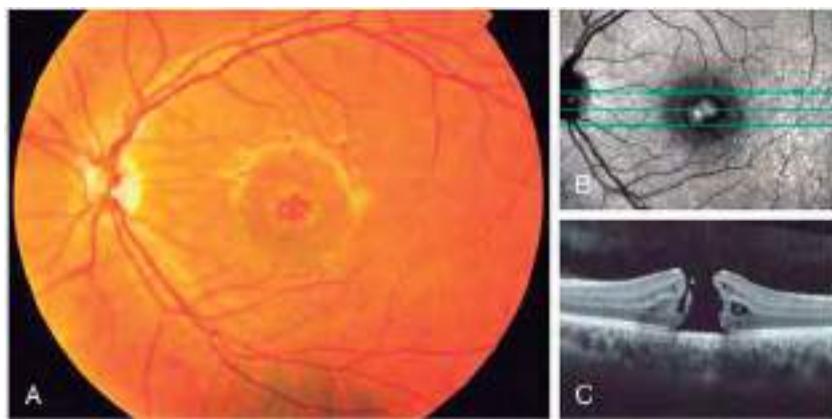


Fig. 653.9 Lesiones producidas por láser en el ojo izquierdo. **A**, Fotografía en color del fondo del ojo izquierdo en la que se aprecia un agujero macular. Obsérvense los cambios producidos en el epitelio pigmentario de la retina. **B**, Fotografía infrarroja del fondo de ojo izquierdo. **C**, Tomografía de coherencia óptica del ojo izquierdo en la que se muestra el agujero macular. (De Petrou P, Patwary S, Banerjee PJ, et al.: Bilateral macular hole from a handheld laser pointer. Lancet 2014;383:1780.)

apropiadas dan cuenta de la desproporcionada incidencia de lesiones oculares deportivas en estos pacientes (v. cap. 713).

Los deportes con mayor riesgo de lesiones oculares son aquellos en los que no puede usarse protección ocular, como el boxeo, la lucha y las artes marciales. También son de alto riesgo los deportes con movimiento rápido de pelotas, bates, bastones, raquetas, discos o flechas (béisbol, hockey, lacrosse, deportes con raquetas o tiro con arco), o aquellos en los que existe contacto físico agresivo (fútbol americano y baloncesto). Si consideramos su alto riesgo y la frecuencia con que se practican, el mayor porcentaje de lesiones oculares tiene lugar en el baloncesto y el béisbol.

Existen protectores oculares específicos para casi todos los deportes. Para el baloncesto, los deportes de raqueta u otras actividades recreativas que no requieran un casco o una máscara se recomiendan gafas moldeadas de policarbonato que se sujetan a la cabeza con una banda elástica. Para el hockey, el fútbol americano, el lacrosse y el béisbol (bateadores) hay cascos especiales con protección facial y viseras. Los niños también deberían llevar

gafas protectoras bajo el casco. En el béisbol deben usarse gafas protectoras y cascos para batear, recoger y correr a las bases, mientras que para el resto de las posiciones basta con el uso de gafas.

LESIONES RETINIANAS POR PUNTEROS LÁSER

Los punteros láser de mano, comercializados para encender cigarrillos o con otros fines, pueden provocar daños retinianos importantes si su potencia alcanza o supera los 150 mW. Si una persona mira directamente a la luz puede producirse una lesión foveal directa antes de que tenga tiempo de parpadear. Los principales síntomas son visión borrosa central (foveal) y reducción de la agudeza visual. Entre las posibles lesiones retinianas se encuentran la rotura retiniana, el edema subretiniano y los agujeros maculares (fig. 653.9), que normalmente requieren reparación quirúrgica.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 654

Consideraciones generales y evaluación del oído

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las enfermedades del oído y del hueso temporal suelen manifestarse con uno o varios de los siguientes ocho signos y síntomas clínicos.

La **otalgia** se suele asociar con inflamaciones del oído medio (alrededor del 50% de los casos) o externo, pero puede ser un dolor reflejo de trastornos de los dientes, de la articulación temporomandibular o de la faringe (tabla 654.1). En los lactantes, el que estos se tiren o se froten un oído, junto con dificultad para dormir e irritabilidad general, en especial cuando se asocia con fiebre, puede ser el único signo del dolor de oídos. Si solamente se tiran de los oídos, ello no es una indicación diagnóstica de enfermedad otológica.

La **otorrea purulenta** es un signo de otitis externa, otitis media (OM) con perforación de la membrana timpánica (MT), supuración del oído medio a través de un tubo transtimpánico permeable o, en pocas ocasiones, por un seno de una hendidura branquial. El exudado sanguinolento puede deberse a inflamación aguda o crónica (por lo general, con presencia de tejido de granulación y/o un tubo de drenaje), traumatismo, neoplasia, presencia de un cuerpo extraño o existencia de discrasias sanguíneas. Una secreción clara sugiere una perforación de la MT con derrame seroso en el oído medio o, menos frecuentemente, una fistula de líquido cefalorraquídeo a través de un defecto (congénito o traumático) en el conducto auditivo externo o en el oído medio.

La **pérdida de audición (hipoacusia)** está causada por enfermedades del oído externo o medio (hipoacusia de conducción) o por patologías del oído interno, de estructuras retrocoleares o de las vías auditivas centrales (hipoacusia neurosensorial [HNS]); la etiología subyacente puede ser genética o no genética y sindrómica o no sindrómica. La causa más frecuente de hipoacusia en los niños es la OM.

La **hinchazón** en la zona del oído suele deberse a inflamación (otitis externa, pericondritis, mastoiditis), a traumatismos (hematoma), a la presencia de quistes benignos o a una neoplasia.

El **vértigo** es un tipo específico de mareo, que se define como toda ilusión o sensación de movimiento. El **mareo** hace referencia a una alteración de la orientación en el espacio y es menos específico que el vértigo. Este es un síntoma poco frecuente en los niños; a menudo es necesario preguntar directamente tanto al niño como a los padres acerca del equilibrio, ya que no es una información que ofrezcan de manera espontánea. La causa más frecuente de mareo en los niños pequeños es una enfermedad de la trompa de Eustaquio-oído medio, aunque el vértigo verdadero también puede deberse a una laberintitis, a la existencia de una fistula perilynfática entre el oído interno y el medio causada por un traumatismo o por un defecto congénito del oído interno, un colesteatoma de la mastoides o del oído medio, una neuronitis vestibular, un vértigo paroxístico benigno, enfermedad de Menière o enfermedad del sistema nervioso central. Los niños mayores pueden describir una sensación de que la habitación gira a su alrededor; los niños pequeños pueden manifestar el desequilibrio solo mediante caídas al suelo, traspies al andar o torpeza de movimientos.

El **nistagmo** puede ser unidireccional, horizontal o espasmódico. Su origen es vestibular y suele asociarse con el vértigo.

Los **acúfenos** pocas veces se describen espontáneamente por los niños, pero son frecuentes, en especial en los pacientes con una alteración de la trompa de Eustaquio-oído medio, o en los que presentan HNS. Los niños suelen describir esta afección si se les pregunta por ella de forma directa, incluidas la lateralidad y la calidad del ruido.

PARÁLISIS FACIAL

El nervio facial puede estar dehiscente a lo largo de su recorrido por el oído medio como una variante normal hasta en un 50% de las personas. Las infecciones que cursan con inflamación local (más frecuente en la OM aguda) pueden ocasionar una parálisis transitoria del mismo, que también puede aparecer por enfermedad de Lyme, colesteatomas, parálisis de Bell, síndrome de Ramsay Hunt (herpes zóster ótico), fracturas, neoplasias o infección del hueso temporal. La parálisis facial congénita puede deberse a un traumatismo obstétrico o a una anomalía congénita del VII nervio craneal, a un síndrome como el de Moebius o el CHARGE (coloboma, defectos cardíacos [del inglés, heart], atresia de coanas, retraso del crecimiento, hipoplasia genital y anomalías del oído [del inglés, ear]) o puede asociarse con otras anomalías de los nervios craneales y con alteraciones craneofaciales.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Una exploración completa, prestando especial atención a la cabeza y al cuello, puede poner de manifiesto la presencia de un trastorno que predisponga o se asocie con enfermedades del oído en los niños. El aspecto facial y las características del habla pueden dar pistas en cuanto a la existencia de una posible anomalía del oído o de la audición. Muchas de las anomalías craneofaciales, como la fisura palatina, la disostosis mandibulofacial (síndrome de Treacher Collins) y la trisomía 21 (síndrome de Down), se asocian a trastornos del oído y de la trompa de Eustaquio. La respiración bucal y la hiponasalidad pueden indicar una obstrucción intranasal o posnasal. La **hipernasalidad** es un signo de incompetencia velofaríngea. La exploración de la cavidad bucofaríngea puede revelar la presencia de una fisura palatina o de una hendidura submucosa (generalmente asociada a una úvula bifida), las cuales predisponen a la OM con derrame. Un tumor nasofaríngeo con obstrucción nasal y de la trompa de Eustaquio puede asociarse con una OM.

La posición del paciente para la exploración del oído, la nariz y la faringe depende de su edad, la capacidad de colaboración, el entorno de la consulta y la preferencia del médico. Se puede examinar al niño en una camilla de exploración o en el regazo de sus padres. La presencia de uno de los padres o de un ayudante suele ser necesaria para impedir que el niño se mueva y facilitar la exploración (fig. 654.1). El uso de una mesa de exploración puede ser deseable para los niños algo más mayores pero que no colaboran, o al realizar ciertos procedimientos tales como exploraciones con microscopio o timpanocentesis. Se puede envolver al niño con una sábana o utilizar una tabla de estilo bebé indio para minimizar los movimientos. La exploración en el regazo de sus padres es adecuada y preferible en la mayoría de los lactantes y de los niños pequeños; un progenitor puede ayudar sujetando con una mano los brazos y las muñecas del niño cruzados sobre el propio abdomen de este y con la otra la cabeza contra su propio pecho y, en caso necesario, puede sujetar las piernas del niño entre sus rodillas. Para evitar traumatismos en el oído del niño por posibles movimientos de este, se debe apoyar firmemente la mano con la que se sostiene el otoscopio contra la cabeza o la cara del niño, de manera que el aparato se mueva a la vez que la cabeza. La tracción de la oreja del niño hacia arriba y hacia afuera permite que el conducto auditivo externo esté más recto, lo que posibilita una mejor visualización y exposición del timpano.

En la exploración del oído se deben examinar primero el pabellón auricular y el conducto auditivo externo, en busca de algún signo de infección que más tarde pueda ser de utilidad al evaluar las complicaciones de la OM. Por ejemplo, una otitis externa puede deberse a una OM aguda secretora, mientras que una inflamación del área retroauricular puede indicar la presencia de una perioritis o de un absceso subperióstico procedente de las celdillas mastoideas. Debe anotarse la existencia, o no, de apéndices u orificios en la piel de la zona preauricular, ya que los niños que los presentan suelen tener una mayor incidencia de HNS; los apéndices auriculares pueden causar una infección crónica.

El **cerumen** es una secreción protectora, ceruminosa e hidrófoba que recubre el conducto auditivo externo y que puede interferir en la exploración del oído. La extracción del cerumen suele realizarse con un cabezal quirúrgico del otoscopio, que permite el paso de un asa de alambre o de una cureta roma bajo control visual directo. Otros métodos son la irrigación cuidadosa del conducto auditivo externo con agua templada (irrigar solo si la MT está intacta) o la instilación de una solución diluida de agua oxigenada en el conducto auditivo externo (también solo con una MT intacta) durante unos minutos para blandecer la cera y facilitar así su extracción mediante

Tabla 654.1 Causas de otalgia y orígenes de dolor referido**INTRÍNSECAS****I. Oído externo**

- A. Otitis externa
- B. Impactación de cerumen
- C. Cuerpo extraño
- D. Pericondritis
- E. Quiste o seno preauricular
- F. Insectos
- G. Miringitis
- H. Traumatismo
- I. Tumor

II. Oído medio, trompa de Eustaquio y mastoides

- A. Barotraumatismo
- B. Derrame del oído medio
- C. Presión intratimpánica negativa (disfunción de la trompa de Eustaquio)
- D. Otitis media aguda
- E. Mastoiditis
- F. Bloqueo del aditus
- G. Complicación de otitis media
- H. Tumor
 - I. Granuloma eosinófilo
 - J. Granulomatosis con poliangitis

EXTRÍNSECAS**I. Nervio trigémino**

- A. Dental
- B. Mandíbula
- C. Articulación temporomandibular
- D. Cavidad oral (lengua)
- E. Tumores de la fosa infratemporal

II. Nervio facial

- A. Parálisis de Bell
- B. Tumores
- C. Herpes zóster

III. Nervio glosofaríngeo

- A. Amígdala
- B. Orofaringe
- C. Nasofaringe

IV. Nervio vago

- A. Laringofaringe
- B. Esófago
- C. Reflujo gastroesofágico
- D. Tiroides

V. Nervios cervicales

- A. Ganglios linfáticos
- B. Quistes
- C. Columna cervical
- D. Infecciones cervicales

VI. Varios

- A. Migraña
- B. Neuralgias
- C. Senos paranasales
- D. Sistema nervioso central
- E. Inducida por fármacos (mesalazina, sulfasalazina)
- F. Trastorno simulado por poderes

De Bluestone CD, Stool SE, Alper CM, et al: *Pediatric otolaryngology*, ed 4, Vol 1, Philadelphia, 2003, Saunders, p. 288.



Fig. 654.1 Métodos de inmovilización de un niño pequeño para la exploración y para intervenciones como la timpanocentesis o la miringotomía. (De Bluestone CD, Klein JO: *Otitis media in infants and children*, ed 2, Philadelphia, 1995, WB Saunders, p. 91.)

succión o irrigación. Algunos de los preparados comerciales (condensado de oleato del polipéptido de trolamina) pueden producir dermatitis en el conducto auditivo externo si se emplean de forma prolongada, y solo deben usarse bajo supervisión médica.

La inflamación del conducto auditivo externo acompañada de dolor a menudo indica la existencia de otitis externa. Entre las anomalías del conducto auditivo externo se encuentran la estenosis (frecuente en niños con trisomía 21), las exostosis óseas, la otorrea y la presencia de cuerpos extraños. El colesteatoma del oído medio se puede manifestar en el conducto auditivo externo mediante un drenaje intermitente de un líquido fétido, asociado en ocasiones con la presencia de detritus de color blanco; el colesteatoma del conducto auditivo externo puede aparecer como una masa en forma de perla blanca en la piel del conducto. La presencia de detritus blancuzcos o grises en el conducto sugiere la existencia de una otitis externa fungica. El conducto externo del recién nacido está lleno de vérnix caseosa, de consistencia blanda y de color amarillo pálido, que suele desaparecer poco después del nacimiento.

La MT y su movilidad se valoran mejor mediante el uso de un otoscopio neumático. La MT normal se encuentra en posición neutra; una MT abombada puede deberse a un aumento de presión de aire en el oído medio, con o

sin la existencia de pus o derrame a ese nivel; en caso de tímpano abombado la visión del martillo y del annulus puede ser difícil. La retracción de la MT suele indicar presiones negativas en el oído medio, aunque también puede deberse a una enfermedad previa del oído medio con fijación de los huesecillos, de los ligamentos de estos o de la MT. Cuando hay retracción, el martillo es más prominente y el yunque puede verse mejor por detrás del martillo.

La MT normal tiene un aspecto de papel encerado de color plateado-grisáceo (fig. 654.2). Cuando es de color blanco o amarillento puede indicar la existencia de un derrame en el oído medio. Una MT enrojecida como único síntoma puede no representar ninguna enfermedad, ya que es posible que los vasos sanguíneos estén congestionados como consecuencia de llanto, estornudos o por sonarse la nariz, aunque un eritema hemorrágico se asocia con una OM aguda. La MT normal es translúcida, y permite ver a su través los puntos de referencia del oído medio: yunque, promontorio, nicho de la ventana redonda y, a menudo, el nervio cuerda del tímpano. Cuando existe un derrame en el oído medio, se puede observar un nivel hidroáereo o la presencia de burbujas a través del tímpano (v. fig. 654.2). La imposibilidad de visualizar las estructuras del oído medio indica la existencia de un tímpano opaco, por lo general a causa de un engrosamiento del mismo, de un derrame del oído medio, o de ambas cosas. La evaluación del reflejo luminoso no suele ser útil, puesto que el oído medio que presenta derrame refleja la luz igual que el normal. La formación de ampollas (vesículas en la MT) se asocia con OM aguda.

La **movilidad de la MT** es un parámetro útil para evaluar la presión en el oído medio y la presencia o ausencia de líquido en él (v. fig. 654.2). Para realizar una otoscopia neumática con éxito se debe usar un espéculo del tamaño adecuado para conseguir un buen cierre del conducto auditivo externo y permitir el movimiento de aire en el mismo. Un anillo de goma alrededor de la punta del espéculo puede ser de utilidad a la hora de conseguir un cierre más hermético del conducto auditivo externo. La presión normal en el oído medio se refleja en una posición neutra de la MT, así como en su respuesta tanto a la presión negativa como a la positiva con movimientos bruscos de la MT.

La retracción del tímpano se produce con más frecuencia como respuesta a una presión negativa en el oído medio; incluso cuando esta es moderada no se observa retracción al aplicar una presión positiva en el conducto auditivo externo (v. fig. 654.2). Sin embargo, la presión negativa que se origina al soltar el anillo de goma del otoscopio neumático puede dar lugar a que la MT vuelva a su posición neutra. La retracción timpánica puede aparecer tanto cuando hay líquido en el oído medio como cuando no lo hay, y si este líquido está mezclado con aire el tímpano puede conservar parte de su movilidad. Es más difícil que se produzca un movimiento hacia fuera

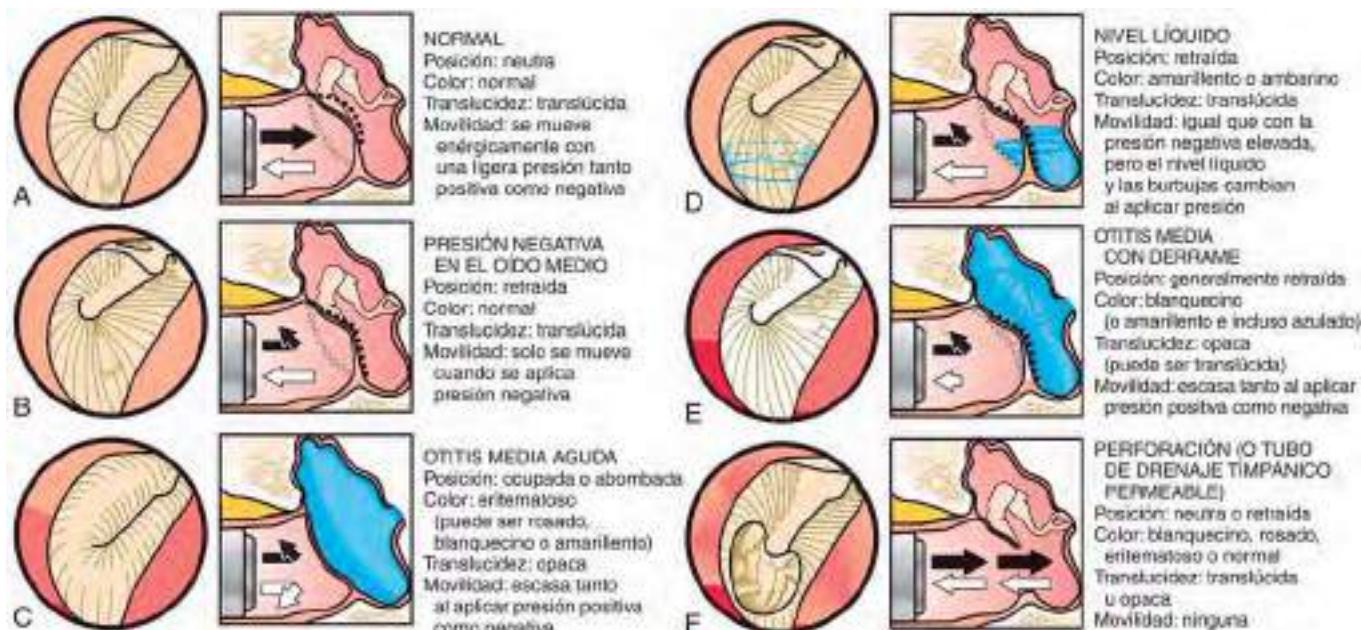


Fig. 654.2 A–F. Exploración otoscópica de los trastornos frecuentes del oído medio. (De Bluestone CD, Klein JO: Otitis media in infants and children, ed 3, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 131.)

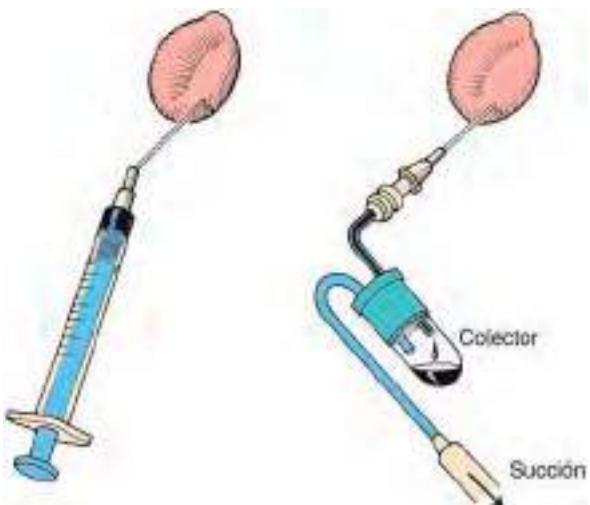


Fig. 654.3 La timpanocentesis puede realizarse con una aguja acoplada a una jeringuilla de tuberculina (izquierda) o mediante un dispositivo tipo colector de Alden-Senturia (Storz Instrument Co, San Luis). (De Bluestone CD, Klein JO: Otitis media in infants and children, ed 2, Philadelphia, 1995, WB Saunders, p. 127.)

de la MT cuando existe una marcada presión negativa en el oído medio o derrame en el mismo.

La MT abombada se mueve en respuesta a la aplicación de presión positiva, pero no de presión negativa, si la presión en el oído medio es positiva. El abombamiento de la MT con una presión positiva en el oído medio sin derrame es frecuente en lactantes de corta edad que lloran durante la exploración otoscópica, en los lactantes mayores y niños que tienen la nariz obstruida, y en los estadios iniciales de la OM aguda. Cuando el sistema de celdillas mastoideas del oído medio está ocupado por derrame, y el aire existente en estas es escaso o nulo, la movilidad de la MT se ve muy limitada o no existe en respuesta tanto a la presión positiva como a la negativa.

La **timpanocentesis**, o aspiración del oído medio, es el método definitivo para comprobar la presencia y el tipo de derrame existente en el oído medio. Se realiza introduciendo, a través de la parte inferior de la MT, una aguja de punción lumbar del calibre 18 conectada a una jeringa o a un sistema de recogida (fig. 654.3). Antes de la timpanocentesis y de la toma de cultivos del aspirado del oído medio se debe proceder a tomar muestras de cultivo

del conducto auditivo externo y a la limpieza con alcohol; en primer lugar se toman cultivos del conducto externo, que son útiles para determinar si los microorganismos que aparecen en las muestras del oído medio son contaminantes procedentes del oído externo o si se trata de verdaderos patógenos.

Entre otros estudios diagnósticos adicionales del oído y de la función auditiva se incluyen la evaluación audiometrígica, la audiometría de impedancia (timpanometría), la reflectometría acústica y las pruebas específicas de la función de la trompa de Eustaquio. Los estudios de diagnóstico por imagen, que incluyen la TC y la RM, a menudo aportan más información sobre las posibles anomalías anatómicas y la extensión del proceso inflamatorio o neoplásico. La evaluación específica de la funcionalidad laberíntica debe realizarse en la valoración de niños en quienes se sospeche la existencia de un trastorno vestibular (v. cap. 660).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 655

Hipoacusia

Joseph Haddad, Jr., Sonam N. Dodhia
y Jaclyn B. Spitzer

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La hipoacusia neurosensorial bilateral se clasifica en **leve** (20-30 dB de nivel auditivo, HL [*hearing level*]), **moderada** (30-50 dB HL), **moderadamente severa** (50-70 dB HL) **severa** (70-85 dB HL) o **profunda** (>85 dB HL). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que alrededor de 360 millones de personas (el 5% de la población mundial, incluyendo 32 millones de niños) tienen una hipoacusia discapacitante. Otros 364 millones de personas tienen una hipoacusia leve. La mitad de estos casos podrían haberse prevenido. En Estados Unidos, la incidencia media de hipoacusia neonatal es de 1,6 por cada 1.000 lactantes; la tasa en los distintos estados varía de 0,22 a 3,61 por 1.000. Entre los niños y los adolescentes, la prevalencia de hipoacusia de grado leve o mayor es del 3,1%, y es mayor entre los latinoamericanos, los afroamericanos y las personas de familias con menores ingresos.

El comienzo de la hipoacusia en los niños puede ocurrir en cualquier momento de la infancia. Cuando se consideran las hipoacusias de menor

intensidad, o las hipoacusias de conducción transitorias que frecuentemente acompañan a las enfermedades del oído medio en los niños pequeños, el número de niños afectados se incrementa sustancialmente.

TIPOS DE HIPOACUSIA

El origen de la hipoacusia puede ser periférico o central. La de tipo periférico puede ser de conducción, neurosensorial o mixta. La **hipoacusia de conducción (HC)** suele deberse a una disfunción de la transmisión del sonido a través del oído externo o medio. La HC es el tipo más común en los niños, y aparece cuando se impide físicamente la transmisión del sonido en el oído externo y/o medio. Son causas comunes de HC en el *conducto auditivo externo* la atresia o estenosis aural, el cerumen impactado o los cuerpos extraños. En el *oído medio* pueden causar una HC la perforación de la membrana timpánica (MT), la discontinuidad o fijación de la cadena osicular, la otitis media (OM) con derrame, la otosclerosis y el colesteatoma.

Las lesiones o alteraciones en el desarrollo de las estructuras del oído interno pueden causar **hipoacusia neurosensorial (HNS)**. Estas incluyen la destrucción de las células ciliadas por el ruido, una enfermedad o agentes ototóxicos, malformaciones cocleares, fistula perilynáfrica de la membrana de la ventana oval o redonda y ausencia de desarrollo o lesiones del ramo acústico del VIII par craneal. Una coexistencia de HC y HNS se considera una **hipoacusia mixta**.

Los déficits auditivos originados a lo largo de las vías del sistema nervioso central (SNC) auditivo desde el VIII par proximal hasta la corteza cerebral se consideran generalmente **hipoacusias centrales (o retrococleares)**. Los tumores o las enfermedades desmielinizantes del octavo nervio y del ángulo pontocerebeloso pueden producir déficits auditivos, pero respetan el oído externo, medio e interno. Estas causas de hipoacusia son infrecuentes en los niños. Los trastornos funcionales del VIII par y/o de las vías troncocefálicas pueden manifestarse en diversos defectos clínicos denominados de forma colectiva como trastorno del espectro de la neuropatía auditiva (TENA) o disincronía auditiva, sin anomalías demostrables en las pruebas de imagen. Otras formas de déficits auditivos centrales, que se denominan **trastornos del procesamiento auditivo central**, incluyen aquellas que

dificultan, incluso a los niños con sensibilidad auditiva normal, escuchar selectivamente en presencia de ruido, combinar correctamente la información de ambos oídos, procesar el habla cuando está un poco distorsionada e integrar la información auditiva cuando se aporta más rápidamente, aunque sean capaces de procesarla cuando se hace a velocidad lenta. Estos déficits se pueden manifestar como trastornos específicos del lenguaje o falta de atención, problemas escolares o de conducta. Se dispone de estrategias para hacer frente a estos trastornos en los niños más mayores, y la identificación y la documentación de los trastornos del procesamiento auditivo central permiten que los padres y profesores efectúen los ajustes necesarios para mejorar el aprendizaje.

ETIOLOGÍA

La mayoría de las HC son adquiridas, y la presencia de líquido en el oído medio es la causa más común. Las causas congénitas incluyen anomalías del pabellón auricular, el conducto auditivo externo, la MT y los huesecillos. Con menos frecuencia, el colesteatoma congénito y otras masas del oído medio pueden presentarse como HC. La perforación de la MT (por traumatismo u OM), la discontinuidad osicular (por infección, colesteatoma o traumatismo), la timpanoesclerosis, el colesteatoma adquirido o la existencia de masas en el conducto auditivo externo o en el oído medio (histiocitosis de células de Langerhans, tumores de glándulas salivales, glomus o rabdomiosarcoma) también pueden presentarse como una HC. Dentro de las enfermedades infrecuentes que afectan al oído medio y al hueso temporal que pueden cursar con HC se incluyen la otosclerosis, la osteopetrosis, la displasia fibrosa y la osteogénesis imperfecta.

La HNS puede ser congénita o adquirida. Las causas de HNS adquirida incluyen factores genéticos, infecciosos, autoinmunitarios, anatómicos, traumáticos, ototóxicos e idiopáticos (**tablas 655.1 a 655.4**). Los factores de riesgo conocidos suponen alrededor del 50% de los casos de HNS moderada o profunda.

La **HNS súbita** en un niño previamente sano es infrecuente, pero puede deberse a OM o a otras enfermedades cocleares, como la autoinmunidad. Por lo general, estas causas se evidencian mediante la anamnesis y la

Tabla 655.1 Indicadores asociados con hipoacusia

INDICADORES ASOCIADOS CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL Y/O DE CONDUCCIÓN	
<i>Recién nacidos (0-28 días de vida), cuando no se disponga de cribado universal</i>	
Antecedentes familiares de hipoacusia neurosensorial infantil hereditaria	Estigmas u otros signos asociados a un síndrome en el que se conoce su asociación con hipoacusia neurosensorial y/o de conducción; neurofibromatosis, osteopetrosis y síndromes de Usher Hunter, Waardenburg, Alport, Pendred, o Jervell y Lange-Nielsen
Infección intrauterina (citomegalovirus, rubéola, sífilis, herpes simple o toxoplasmosis)	Medicaciones ototóxicas, tales como los fármacos quimioterápicos y los aminoglucósidos (y otros) utilizados en ciclos múltiples o en combinación con diuréticos de asa
Anomalías craneofaciales, tales como anomalías morfológicas del pabellón auricular o del conducto auditivo externo, apéndices o senos auriculares y anomalías del hueso temporal	Otitis media con derrame recidivante o persistente durante al menos 3 meses
Peso al nacer <1.500 g	Displasia esquelética
Hiperbilirrubinemia con una concentración sérica que requiera exanguinotransfusión	<i>Lactantes y niños pequeños (29 días-3 años de vida) que requieran una monitorización periódica de la audición</i>
Medicamentos ototóxicos (aminoglucósidos y otros) utilizados en múltiples ciclos o combinados con diuréticos de asa	Algunos neonatos y lactantes pueden pasar el cribado inicial, pero requieren una monitorización periódica de la audición para detectar hipoacusias neurosensoriales y/o de conducción de inicio tardío. Los lactantes con estos indicadores requieren una evaluación auditiva al menos cada 6 meses hasta los 3 años de edad, y después a los intervalos adecuados
Meningitis bacteriana	INDICADORES ASOCIADOS A HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL DE INICIO TARDÍO
Puntuación en la escala de Apgar de 0-4 en el primer minuto o de 0-6 a los 5 minutos	Antecedentes familiares de hipoacusia hereditaria infantil
Ventilación mecánica durante 5 días o más; oxigenación con membrana extracorpórea	Infección intrauterina (citomegalovirus, rubéola, sífilis, herpes simple o toxoplasmosis)
Estigmas u otros signos asociados a un síndrome en el que se conoce su asociación con hipoacusia neurosensorial y/o de conducción; mechón de pelo blanco frontal	Neurofibromatosis de tipo 2 y trastornos neurodegenerativos
<i>Lactantes y niños pequeños (29 días-2 años de vida), cuando aparezcan ciertos trastornos médicos que requieran una repetición del cribado</i>	Síndrome de Cogan (vasculitis: queratitis, uveítis, vértigo, artritis, dermatitis)
Los progenitores/cuidadores sospechan problemas auditivos, del habla o el lenguaje y/o un retraso del desarrollo	INDICADORES ASOCIADOS A HIPOACUSIA DE CONDUCCIÓN
Meningitis bacteriana y otras infecciones asociadas a hipoacusia neurosensorial	Otitis media con derrame persistente o recurrente
Traumatismo craneal asociado a pérdida del conocimiento o a una fractura craneal	Deformidades anatómicas y otros trastornos que afecten a la función de la trompa de Eustaquio
	Trastornos neurodegenerativos

Nota: a todas las edades, las preocupaciones de los padres sobre la hipoacusia deben tenerse muy en cuenta, incluso en ausencia de factores de riesgo.

Adaptada de American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing: Joint Committee on Infant Hearing 1994 position statement. *Pediatrics* 95:152, 1995.

Tabla 655.2 Patógenos infecciosos implicados en la hipoacusia neurosensorial infantil

INFECCIONES CONGÉNITAS

Citomegalovirus
Toxoplasma gondii
Treponema pallidum
 Virus de la coriomeningitis linfocítica
 Virus de la rubéola

INFECCIONES ADQUIRIDAS

Borrelia burgdorferi
 Enterovirus no poliovirus
Haemophilus influenzae
Neisseria meningitidis
Plasmodium falciparum
Streptococcus pneumoniae
 Virus de Epstein-Barr
 Virus de la parotiditis
 Virus del sarampión
 Virus Lassa
 Virus varicela-zóster

De Smith RJH, Bale JF Jr, White KR: Sensorineural hearing loss in children. *Lancet* 365:879-890, 2005.

exploración física. La pérdida súbita de audición sin que existan causas obvias suele deberse a una complicación vascular que afecta al aparato o nervio coclear, como una embolia o trombosis (secundaria a afecciones protrombóticas), o un proceso autoinmunitario. Otras causas son la fistula perilinfática, los fármacos, los traumatismos y el primer episodio de un síndrome de Menière. En los adultos, la HNS súbita suele ser idiopática y unilateral; se puede asociar a acúfenos y vértigo. Las causas identificables de HNS súbita son las infecciones (virus de Epstein-Barr, virus varicela-zóster, virus herpes simple), las lesiones vasculares de la cóclea, la dilatación del acueducto vestibular, el hidrops endolinfático y las enfermedades inflamatorias autoinmunitarias. En la mayoría de los pacientes con HNS súbita, no se descubre ninguna etiología y se denomina **HNS súbita idiopática**.

Causas infecciosas

La causa infecciosa más común de HNS congénita es el **citomegalovirus (CMV)**, que infecta a uno de cada 100 recién nacidos en Estados Unidos (v. caps. 131 y 282). De estos, 6.000-8.000 lactantes anuales tendrán manifestaciones clínicas, incluyendo alrededor de un 75% con HNS. La infección congénita por CMV exige una atención especial, porque se asocia con hipoacusia tanto en sus formas sintomáticas como en las asintomáticas con hipoacusia bilateral y unilateral, respectivamente; esta hipoacusia puede ser progresiva. Algunos niños con infección congénita por CMV presentan una pérdida de la audición residual de forma súbita a la edad de 4-5 años. Otras causas infecciosas congénitas mucho menos frecuentes que originan HNS son la toxoplasmosis y la sifilis. La infección congénita por CMV, la toxoplasmosis y la sifilis pueden cursar también con la aparición de una HNS de inicio tardío, que aparece meses o años después del nacimiento. La rubéola, en su día la causa vírica más común de HNS congénita, es ahora muy infrecuente debido a la eficacia de los programas de vacunación. La infección prenatal por el virus herpes simple es poco habitual, y es muy infrecuente que la hipoacusia sea su única manifestación.

Otras infecciones posnatales causantes de HNS son la sepsis estreptocócica del grupo B en los recién nacidos y la meningitis bacteriana a cualquier edad. *Streptococcus pneumoniae* es la causa más común de meningitis bacteriana que produce HNS después del período neonatal y su frecuencia ha disminuido con la administración rutinaria de la vacuna antineumocócica combinada. *Haemophilus influenzae* de tipo b, que fue la causa más común de meningitis causante de HNS, es ahora poco habitual debido a la vacuna conjugada contra *H. influenzae* de tipo b. Otras infecciones poco frecuentes que pueden provocar HNS son la enfermedad de Lyme, la infección por parvovirus B19 y la varicela. La parotiditis, la rubéola y el sarampión, anteriormente causas frecuentes de HNS en los niños, ahora son poco habituales debido a los programas de vacunación. Cuando se producen estas etiologías infecciosas, la hipoacusia resultante suele ser bilateral y severa.

Causas genéticas

Las causas genéticas de HNS son probablemente responsables de hasta un 50% de los casos (v. tablas 655.3 y 655.4). Estos trastornos se pueden asociar

con otras anomalías, pueden formar parte de un síndrome conocido, o bien pueden existir aisladas. La HNS se asocia a menudo con anomalías de los oídos y de los ojos, y con trastornos de los sistemas metabólico, musculoesquelético, dermatológico, renal y nervioso.

Las hipoacusias de tipo **autosómico dominante** representan alrededor del 10% de todos los casos de HNS infantil. El síndrome de Waardenburg (tipos I y II) y los síndromes branquiootores representan dos de los tipos sindrómicos autosómicos dominantes más comunes de HNS. Los tipos de HNS se codifican con un código de 4 letras y un número del siguiente modo: DFN = hipoacusia (*deafness* en inglés), A = dominante, B = recesiva y el número = orden de descubrimiento (p. ej., DFNA 13). Las enfermedades autosómicas dominantes adicionales a las que se acaban de citar son: DFNA 1-18, 20-25, 30, 36, 38 y las mutaciones en el gen de la cristalina (CRYM).

La HNS genética **autosómica recesiva**, tanto sindrómica como no sindrómica, representa alrededor del 80% de todos los casos infantiles de HNS. El síndrome de Usher (tipos 1, 2 y 3: todos asociados con ceguera, retinitis pigmentaria), el síndrome de Pendred y los síndromes de Jervell y de Lange-Nielsen (una forma del síndrome Q-T largo) son tres de los tipos sindrómicos autosómicos recesivos más frecuentes de HNS. Otros trastornos autosómicos recesivos son: síndrome de Alström, síndrome de Bartter de tipo 4, déficit de biotinidasa y DFNB 1-18, 20-23, 26-27, 29-33, 35-40, 42, 44, 46, 48, 49, 53 y 55.

Mientras que los niños con un síndrome fácil de identificar o con anomalías del oído externo pueden ser considerados de alto riesgo de padecer hipoacusia y ser, por tanto, controlados, los niños con hipoacusia no sindrómica presentan mayor dificultad diagnóstica. Se identifican mutaciones de los genes de la conexina 26 y 30 en pacientes con hipoacusias autosómicas tanto recesivas (DFNB 1) como dominantes (DFNA 3), así como en pacientes no sindrómicos esporádicos, con HNS. Hasta el 50% de las HNS no sindrómicas pueden relacionarse con una mutación de la conexina 26. Las mutaciones del gen *GJB2* colocalizadas con los loci DFNA 3 y DFNB 1 en el cromosoma 13, se asocian con una susceptibilidad autosómica no sindrómica a padecer hipoacusia y con hasta un 30% de hipoacusia congénita esporádica grave o profunda y con un 50% de hipoacusia autosómica recesiva no sindrómica. Además, las mutaciones del gen *GJB6* se asocian con alrededor del 5% de los casos de hipoacusia no sindrómica recesiva. Los trastornos ligados al sexo que se asocian a HNS representan el 1-2% de casos e incluyen la enfermedad de Norrie, el síndrome dígito-oto-palatino, la hipoacusia de Nance y el síndrome de Alport. Las anomalías cromosómicas, tales como las trisomías 13 y 15, la trisomía 18 y la trisomía 21, también se pueden acompañar de discapacidad auditiva. Las pacientes con síndrome de Turner tienen monosomía para la totalidad o para una parte de un cromosoma X y pueden presentar HC, HNS o mixta, que puede ser progresiva. Las anomalías genéticas mitocondriales también pueden ocasionar HNS (v. tabla 655.3).

Muchas causas genéticas de hipoacusia, tanto sindrómica como no sindrómica, no se expresan hasta un cierto tiempo tras el parto. Los síndromes de Alport, Alström, Down y Hunter-Hurler, así como la enfermedad de von Recklinghausen son enfermedades genéticas en las que la HNS es una manifestación tardía.

Causas físicas

La agenesia o las malformaciones de las estructuras cocleares pueden ser genéticas; entre ellas, se incluyen las anomalías de Scheibe, Mondini (fig. 655.1), Alexander y Michel, así como la dilatación de los acueductos vestibulares (de forma aislada o asociada al síndrome de Pendred) y las anomalías de los conductos semicirculares. Lo más probable es que estas anomalías se produzcan antes de la octava semana de gestación y son consecuencia de una detención del desarrollo normal, de un desarrollo aberrante o de ambos. Muchas de estas anomalías también se han descrito asociadas a otras alteraciones congénitas, como infecciones intrauterinas (CMV y rubéola). Estas anomalías son bastante frecuentes; hasta en un 20% de los niños con HNS se ven alteraciones del hueso temporal evidentes o leves con TC de alta resolución o con RM.

Las afecciones, las enfermedades o los síndromes en los que existen anomalías craneofaciales pueden asociarse con HC y, posiblemente, con HNS. La secuencia de Pierre Robin y los síndromes de Treacher Collins, Klippel-Feil, Crouzon y branquiootoosomal y la osteogénesis imperfecta a menudo se asocian a hipoacusia. Las anomalías congénitas causantes de HNS presentan malformaciones de los huesecillos y de las estructuras del oído medio, así como atresia del conducto auditivo externo.

La HNS también puede ser secundaria a la exposición a tóxicos, productos químicos, antibióticos y exposición al ruido. En las fases iniciales del embarazo el embrión es especialmente vulnerable a los efectos de las sustancias tóxicas. Los medicamentos ototóxicos, tales como los aminoglucósidos, diuréticos del asa y agentes quimioterápicos (p. ej., el cisplatino) también pueden causar HNS. La HNS congénita también se puede producir de

Tabla 655.3

Tipos frecuentes de hipoacusia neurosensorial no sindrómica hereditaria

LOCUS	GEN	FENOTIPO AUDITIVO
DFN3	POU3F4	Hipoacusia de conducción debida a fijación del estribo que simula una otosclerosis; HNS progresiva sobreimpuesta
DFNA1	DIAPH1	Hipoacusia en tonos graves que comienza en la primera década y que progresa a todas las frecuencias hasta provocar un perfil audiométrico plano con una hipoacusia profunda en todo el rango auditivo
DFNA2	KCNQ4	Hipoacusia neurosensorial simétrica de inicio en la primera década y que progresa en todas las frecuencias
	GJB3	Hipoacusia neurosensorial simétrica en tonos agudos que comienza en la tercera década
DFNA3	GJB2	Hipoacusia neurosensorial de altas frecuencias moderada a intensa, progresiva, de inicio en la infancia
	GJB6	Hipoacusia neurosensorial de altas frecuencias moderada a intensa, progresiva, de inicio en la infancia
DFNA6, 14 y 38	WFS1	Hipoacusia en tonos graves de inicio precoz; alrededor del 75% de las familias en las que existe una segregación dominante de este perfil auditivo tiene una mutación de aminoácido (<i>missense</i>) en el dominio C-terminal de la wolframina
DFNA8 y 12	TECTA	Hipoacusia bilateral estable de inicio precoz, que afecta sobre todo a frecuencias medias y agudas
DFNA10	EYA4	Hipoacusia progresiva que se inicia en la segunda década en forma de perfil auditivo plano con una ligera caída que se acrecienta con la edad
DFNA11	MYO7A	Audiograma ascendente que afecta a frecuencias bajas y medias a edades tempranas y después afecta a todas las frecuencias a medida que aumenta la edad
DFNA13	COL11A2	Hipoacusia neurosensorial congénita de tonos medios que presenta una progresión con la edad en todo el rango auditivo
DFNA15	POU4F3	Hipoacusia neurosensorial progresiva bilateral que comienza en la segunda década
DFNA20 y 26	ACTG1	Hipoacusia neurosensorial progresiva bilateral que comienza en la segunda década; con la edad, la hipoacusia se incrementa, con caídas del umbral en todas las frecuencias, aunque en la mayoría de los casos se mantiene una configuración descendente
DFNA22	MYO6	Hipoacusia poslocutiva moderada a intensa, lentamente progresiva
DFNB1	GJB2, GJB6	La hipoacusia varía de leve a profunda. El genotipo más frecuente (35delG/35delG) se asocia a una HNS intensa o profunda en alrededor del 90% de los niños afectados; se observa una hipoacusia intensa o profunda solo en el 60% de los niños que son heterocigotos compuestos portadores de un alelo 35delG y de cualquier otra variante alélica del gen GJB2 que cause una HNS; en los niños portadores de dos mutaciones de aminoácido del gen GJB2 que causen una HNS no se observa una hipoacusia intensa o profunda
DFNB3	MYO7A	Hipoacusia neurosensorial intensa a profunda
DFNB4	SLC26A4	La DFNB4 y el síndrome de Pendred (v. tabla 655.5) son alélicos. La hipoacusia DFNB4 se asocia a una dilatación del acueducto vestibular y puede ser unilateral o bilateral. En las frecuencias agudas, la hipoacusia es intensa o profunda; en las frecuencias graves, el grado de hipoacusia varía ampliamente. El inicio puede ser congénito (prelocutivo), pero también es frecuente que sea poslocutivo progresivo
DFNB7 y 11	TMC1	Hipoacusia prelocutiva intensa a profunda
DFNB9	OTOF	La hipoacusia relacionada con el gen OTOF se caracteriza por 2 fenotipos: hipoacusia prelocutiva no sindrómica y, en menos casos, trastorno del espectro de la neuropatía auditiva no sindrómica sensible a la temperatura. La hipoacusia no sindrómica es congénita, bilateral e intensa a profunda
DFNB12	CDH23	Dependiendo del tipo de mutación, las mutaciones recesivas de CDH23 pueden causar una hipoacusia no sindrómica o un síndrome de Usher tipo 1 (USH1), que se caracteriza por hipoacusia, arreflexia vestibular y pérdida de visión debida a retinitis pigmentaria
DFNB16	STRC	Hipoacusia neurosensorial autosómica recesiva no sindrómica de inicio precoz
ADNmt 1555A > G	12S rRNA	El grado de hipoacusia varía de leve a profundo, pero suele ser simétrico; las frecuencias agudas se hallan afectadas de forma preferente; puede producirse una hipoacusia rápidamente evolutiva después de un tratamiento con aminoglucósidos

HNS, hipoacusia neurosensorial.

Adaptada de Smith RJH, Bale JF Jr, White KR: Sensorineural hearing loss in children. Lancet 365:879-890, 2005.

forma secundaria a la exposición a estos fármacos, así como a la talidomida y a los retinoides. Ciertas sustancias químicas, como la quinina, el plomo y el arsénico, pueden provocar hipoacusia tanto prenatal como posnatal. En los adolescentes, se ha observado que el uso de reproductores de audio personales a ajustes de volumen elevados se correlaciona con hipoacusia.

Los traumatismos, entre los que se incluyen las fracturas del hueso temporal, la conmoción laberíntica, el traumatismo craneal, los traumatismos iatrogénicos (cirugía, oxigenación con membrana extracorpórea), las radiaciones y el ruido también pueden causar HNS. Otras causas menos frecuentes de HNS en los niños son las enfermedades autoinmunes (sistémicas o limitadas al oído interno), las anomalías metabólicas y los tumores del hueso temporal.

CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA AUDITIVA

Estas consecuencias dependen de la naturaleza y del grado de la hipoacusia, así como de las características individuales del niño. La hipoacusia puede ser unilateral o bilateral, de conducción, neurosensorial o mixta; leve, moderada, grave o profunda; de aparición brusca o paulatina; estable, progresiva o fluctuante; y afectar a una parte o a la totalidad del espectro auditivo. Otros factores, como la inteligencia, el estado físico y médico (incluyendo la existencia de síndromes acompañantes), el apoyo familiar, la edad de aparición, la edad en el momento de su identificación y la precocidad en su tratamiento, afectan también a la repercusión de la hipoacusia en el niño.

Tabla 655.4 Tipos frecuentes de hipoacusia neurosensorial sindrómica

SÍNDROME	GEN	FENOTIPO
DOMINANTE		
Waardenburg (WS1)	PAX3	Los criterios diagnósticos mayores son: distopia de los cantos, hipoacusia congénita, heterocromía de los iris, mechón blanco, familiar de primer grado afectado. Alrededor del 60% de los niños afectados tiene una hipoacusia congénita; en el 90% la hipoacusia es bilateral
Waardenburg (WS2)	MITF, otros	Los criterios diagnósticos mayores son los mismos que en el WS1, pero sin distopia de los cantos. Alrededor del 80% de los niños afectados tiene una hipoacusia congénita; en el 90% la hipoacusia es bilateral
Branquiootorrenal	EYA1	Los criterios diagnósticos son: hipoacusia (98%), hoyuelos preauriculares (85%) y anomalías branquiales (70%), renales (40%) y del oído externo (30%). La hipoacusia puede ser de conducción, neurosensorial o mixta. Su grado varía de leve a profundo
Síndrome CHARGE	CHD7	Atresia de coanas, colobomas, malformación cardiaca, retraso, hipoplasia genital, anomalías de las orejas, hipoacusia. Puede causar hipoacusia neurosensorial o mixta. Puede ser autosómica dominante o haber casos aislados
Síndrome de Goldenhar	Desconocido	Parte del espectro de microsomia hemifacial. Hipoplasia facial, anomalías de las orejas, hemivértebras, disfunción de la glándula parótida. Puede causar hipoacusia de conducción o mixta. Puede ser autosómico dominante o esporádico
RECESIVO		
Síndrome de Pendred	SLC26A4	Los criterios diagnósticos son: hipoacusia neurosensorial congénita, no progresiva e intensa o profunda en muchos casos, pero puede ser de inicio tardío y progresiva, dilatación bilateral del acueducto vestibular, con o sin hipoplasia coclear, y anomalías en la prueba de descarga de perclorato o bocio
Síndrome de Alport	COL4A3, COL4A4 y COL4A5	Nefritis, hipoacusia, defectos del cristalino, retinitis. Puede causar hipoacusia neurosensorial bilateral en el rango de 2.000-8.000 Hz. La hipoacusia se desarrolla gradualmente y no suele estar presente en la primera infancia
Síndrome de Usher tipo 1 (USH1)	USH1A, MYO7A, USH1C, CDH23, USH1E, PCDH15, USH1G	Los criterios diagnósticos son: hipoacusia congénita bilateral profunda, arreflexia vestibular y retinitis pigmentaria (que no suele diagnosticarse hasta que la visión en túnel y la nictalopia son lo suficientemente graves para advertirse)
Síndrome de Usher tipo 2 (USH2)	USH2A, USH2B, USH2C, otros	Los criterios diagnósticos son: hipoacusia congénita bilateral leve o intensa y retinitis pigmentaria; la hipoacusia puede percibirse como progresiva a lo largo del tiempo, porque la percepción del habla disminuye a medida que la pérdida visual interfiere con la labiolectura inconsciente
Síndrome de Usher tipo 3 (USH3)	USH3	Los criterios diagnósticos son: hipoacusia neurosensorial poslocutiva progresiva, retinitis pigmentaria de inicio tardío y alteración variable de la función vestibular

Adaptada de Smith RJH, Bale JF Jr, White KR: Sensorineural hearing loss in children. Lancet 365:879-890, 2005.

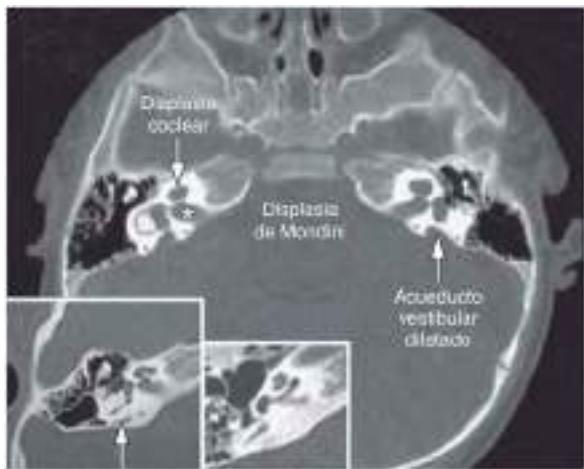


Fig. 655.1 Displasia de Mondini en una TC del hueso temporal de un niño con síndrome de Pendred. En este corte se observa tanto la dilatación del acueducto vestibular como la displasia coclear. En el recuadro mayor correspondiente a un hueso temporal normal se observa un acueducto vestibular mucho menor (flecha). La cóclea tiene un aspecto normal y en el recuadro menor, correspondiente a un corte axial más bajo, puede contarse con claridad el número previsible de espiras cocleares. *Conducto auditivo interno. (De Smith RJH, Bale JF Jr, White KR: Sensorineural hearing loss in children. Lancet 365:879-890, 2005.)

La mayoría de los niños con deficiencia auditiva presenta algún resto auditivo útil. Solamente el 6% de los niños con deficiencia auditiva presenta una hipoacusia bilateral profunda. Cuando la hipoacusia aparece a muy temprana edad puede afectar al desarrollo del habla y del lenguaje, al desarrollo social y emocional, a la conducta, a la atención y al rendimiento académico.

Algunos casos de deficiencia auditiva son mal diagnosticados debido a que los niños tienen suficiente capacidad auditiva para responder a los sonidos ambientales y pueden aprender algo de habla y de lenguaje, pero cuando se enfrentan al ambiente del aula su rendimiento no es completo.

Incluso las hipoacúsias leves o unilaterales pueden tener consecuencias nocivas en el desarrollo de un niño pequeño y en su rendimiento escolar. Los niños con tales deficiencias auditivas tienen mayores dificultades cuando las condiciones en las que escuchan son desfavorables (p. ej., ruido de fondo y malas condiciones acústicas), como puede ocurrir cuando están en la clase. El hecho de que la escuela sea un entorno auditivo-verbal no es así entendido por aquellos que infravaloran el impacto de la deficiencia auditiva en el aprendizaje. Se debería considerar la existencia de hipoacusia en cualquier niño con dificultades del habla y del lenguaje, con un rendimiento por debajo de la media, mala conducta o falta de atención en la escuela ([tabla 655.5](#)).

Los niños con deficiencia auditiva moderada, grave o profunda y aquéllos con otras discapacidades suelen recibir su educación en clases o escuelas para niños con necesidades especiales. Existe una tendencia fuerte hacia la integración de los niños con hipoacusia en el entorno de aprendizaje menos restrictivo; este enfoque solo puede ser satisfactorio si se dispone de servicios de apoyo suficientes para cubrir las necesidades de aprendizaje auditivo y de otro tipo. El tratamiento auditivo y las alternativas sobre los modos de comunicación y educación para los niños con discapacidad auditiva deben ser individualizados, porque estos niños no forman un grupo homogéneo. Es esencial un planteamiento en equipo para el tratamiento de cada caso individual, ya que cada niño y cada familia presentan necesidades y capacidades diferentes.

CRIBADO AUDITIVO

La discapacidad auditiva puede tener gran influencia en el desarrollo de un niño y, dado que la identificación temprana mejora su pronóstico, se han recomendado los programas de cribado de forma encarecida y generalizada. El National Center for Hearing Assessment and Management estima que la detección y el tratamiento al nacer de la hipoacusia ahorra 400.000 dólares

Tabla 655.5

Discapacidad auditiva en función del umbral medio de audición del oído mejor

UMBRAL MEDIO (dB) A 500-2.000 Hz (ANSI)	DESCRIPCIÓN	CAUSAS COMUNES	QUÉ PUEDE OÍRSE SIN AMPLIFICACIÓN	GRADO DE DISCAPACIDAD (SI NO SE TRATA EN EL PRIMER AÑO DE VIDA)	NECESIDADES PROBABLES
0-15	Límites normales	Hipoacusia de conducción	Todos los sonidos del habla	Ninguno	Ninguna
16-25	Hipoacusia ligera	Otitis media, perforación de la MT, timpanoesclerosis, disfunción tubárica, algunas HNS	Los sonidos vocálicos se aprecian claramente, pueden no apreciarse los sonidos consonánticos	Disfunción auditiva leve en el aprendizaje del lenguaje Dificultad en la percepción de algunos sonidos del habla	Considerar la necesidad de prótesis auditiva, labiolectura, entrenamiento auditivo, logopedia, tratamiento quirúrgico apropiado, asientos preferentes
26-30	Leve	Otitis media, perforación de la MT, timpanoesclerosis, disfunción tubárica intensa, HNS	Solo se oyen algunos sonidos del habla, los pronunciados con mayor intensidad	Disfunción en el aprendizaje auditivo Leve retraso del lenguaje Problemas leves del habla Falta de atención	Prótesis auditiva Labiolectura Entrenamiento auditivo Logopedia Tratamiento quirúrgico apropiado
31-50	Hipoacusia moderada	Otitis crónica, anomalías del conducto auditivo externo y del oído medio, HNS	No se aprecian la mayor parte de los sonidos del habla en una conversación normal	Problemas del habla Retraso del lenguaje Disfunción de aprendizaje Falta de atención	Todas las anteriores, además de considerarse necesaria una situación especial en el aula
51-70	Hipoacusia grave	HNS o mixta debido a la combinación de un trastorno del oído medio con afectación neurosensorial	No se aprecia ningún sonido del habla en una conversación normal	Problemas del habla graves Retraso del lenguaje Disfunción del aprendizaje Falta de atención	Todas las anteriores; probable asignación a clases especiales
71+	Hipoacusia profunda	HNS o mixta	No se aprecia el habla ni otros sonidos	Problemas del habla graves Retraso del lenguaje Disfunción de aprendizaje Falta de atención	Todas las anteriores; probable asignación a clases o escuelas de educación especial

ANSI, American National Standards Institute; HNS, hipoacusia neurosensorial; MT, membrana timpánica.

Modificada de Northern JL, Downs MP: Hearing in children, ed 4, Baltimore, 1991, Williams & Wilkins.

por cada niño en costes de educación especial; el coste del cribado es de unos 8-50 dólares por niño. Los datos obtenidos en el programa de cribado neonatal en Colorado sugieren que, si los niños con deficiencia auditiva son identificados y tratados a los 6 meses de edad (salvo los que presentan un trastorno bilateral profundo), desarrollarán el mismo nivel de lenguaje que los niños normoacúsicos de su edad. Estos datos proporcionan un respaldo concluyente para establecer programas sistemáticos de cribado de problemas auditivos en todos los recién nacidos. La Academia Americana de Pediatría respalda el objetivo del cribado universal de la hipoacusia en los lactantes antes de los 3 meses de edad, con una intervención apropiada no más tarde de los 6 meses de edad. Los Centers for Disease Control estiman que de los alrededor de 4 millones de lactantes nacidos en Estados Unidos en 2014, en el 97,9% se realizó un cribado auditivo.

Hasta que los programas de cribado sistemáticos se establezcan de forma universal, muchos hospitales continuarán utilizando otros criterios para detectar la hipoacusia. En algunos se emplean los criterios de alto riesgo (v. tabla 655.1) para decidir en qué niños debe efectuarse el cribado, mientras que en otros se realizan a todos aquellos niños que requieren cuidados intensivos; otros hospitales utilizan ambos planteamientos. El problema que aparece con el uso de los criterios de alto riesgo es que el 50% de los trastornos auditivos no se identifican, ya que, aunque estos niños los padeczan, no reúnen ninguno de dichos criterios o desarrollan la hipoacusia tras el periodo neonatal.

Las técnicas recomendadas de cribado de la hipoacusia son tanto la prueba de otoemisiones acústicas (OEA) como la de potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo (PEAT). Esta última consiste en una respuesta electrofisiológica evocada auditiva que muestra una gran correlación con la audición, y ha sido empleada con éxito y de forma rentable en los estudios de cribado en recién nacidos y para identificar el grado y el tipo de la hipoacusia. La prueba de OEA se ha utilizado también satisfactoriamente en la mayoría de los programas de cribado neonatal, ya que es rápida, fácil de realizar, barata y proporciona una indicación muy sensible de la existencia de hipoacusia. Sus resultados son relativamente fáciles de

interpretar: las OEA están ausentes si la audición está por debajo de los 30-40 dB, independientemente de la causa. Los niños que no superan la prueba de OEA se evalúan mediante PEAT para su valoración definitiva, pues los metaanálisis han demostrado que los PEAT tienen una sensibilidad y especificidad mayores. Se recomienda que en el contexto de la unidad de cuidados intensivos se utilice tanto la medición de OEA como el cribado con PEAT. Algunos métodos de detección, tales como la observación de las respuestas conductuales frente a fuentes de sonido no calibradas, el empleo de sistemas automatizados o la cuna de respuesta auditiva (en la que los movimientos del niño en respuesta al ruido se registran mediante sensores) *no se recomiendan*.

Muchos niños sufren un deterioro de la audición después del periodo neonatal y, por tanto, no se les identifica en los programas de cribado neonatal. A menudo los siguientes estudios de detección de la hipoacusia no se realizan hasta que los niños están en la guardería o en la edad de enseñanza preescolar; una revisión sistemática basada en la evidencia ha identificado que el cribado con audiometría de tonos puros y OEA es eficaz y el cribado con tonos puros tiene mayor sensibilidad. En los adolescentes, la hipoacusia de frecuencias agudas se asocia con una exposición a ruidos altos, por lo que se debería prestar atención a esas frecuencias en el cribado auditivo; la mayor parte de la hipoacusia inducida por ruido se produce alrededor de los 4 kHz. La figura 655.2 muestra las recomendaciones de cribado posneonatal.

IDENTIFICACIÓN DE LA DEFICIENCIA AUDITIVA

Las consecuencias de un trastorno auditivo son máximas en el niño que todavía no ha desarrollado el lenguaje; por ello, la identificación, el diagnóstico, la descripción y el tratamiento deberían comenzar lo antes posible. Los lactantes con antecedentes prenatales o perinatales que implican un riesgo (v. tabla 655.3), o aquellos que no hayan superado un estudio de cribado de los problemas de audición, deben evaluarse por un audiólogo clínico experimentado hasta que se obtenga una valoración fiable de su sensibilidad

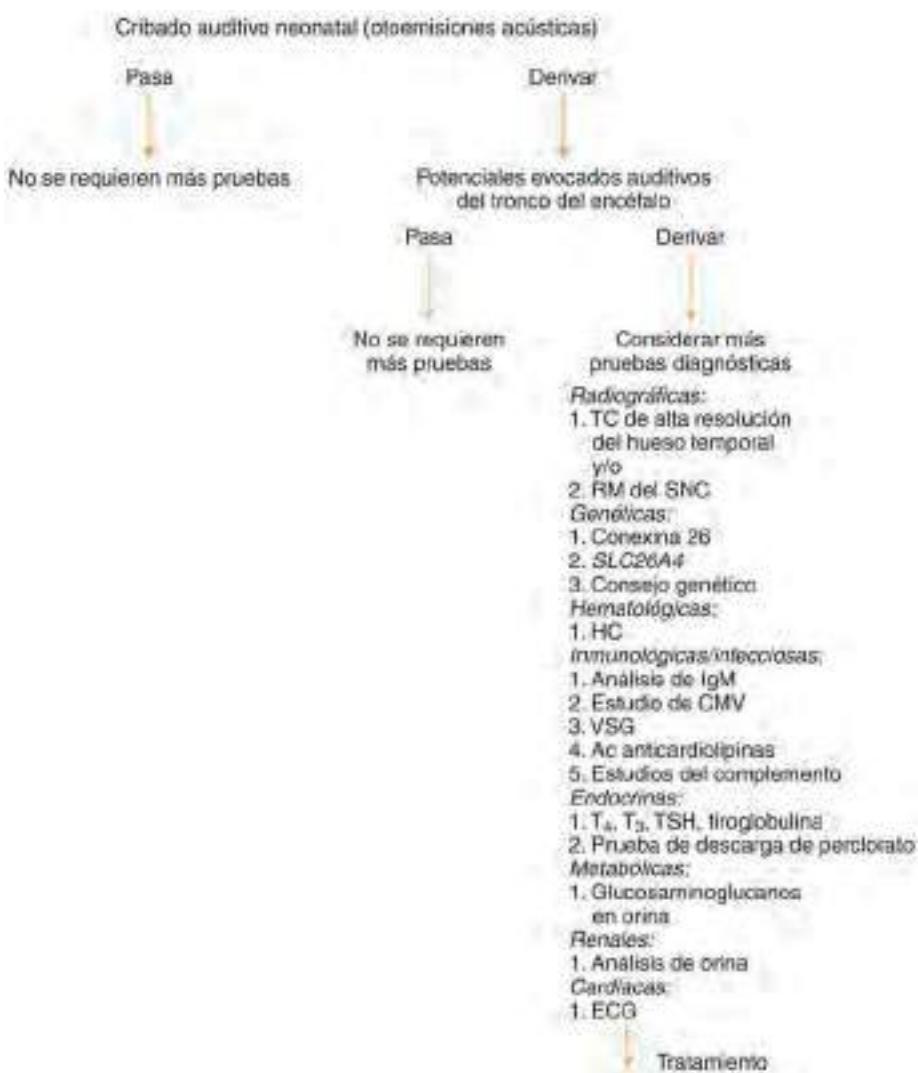


Fig. 655.2 Algoritmo para el cribado auditivo neonatal. Ac, antícerpo; CMV, citomegalovirus; ECG, electrocardiograma; HC, hemograma completo; IgM, inmunoglobulina M; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central; T₄, triyodotironina; T₃, tiroxina; TC, tomografía computarizada; TSH, tirotropina; VSG, velocidad de sedimentación globular. (De Norton SJ, Bhama PK, Perkins JA: Early detection and diagnosis of infant hearing impairment. En Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, et al, editors: Cummings otolaryngology head and neck surgery, ed 5, Philadelphia, 2010, Mosby, Fig 190.1.)

auditiva. Los pediatras deben alentar a las familias a colaborar en el plan de seguimiento. Los lactantes que al nacer pertenecen a grupos de riesgo, pero a los que no se les ha aplicado un estudio de detección de la hipoacusia en el período neonatal (p. ej., por traslado de un centro hospitalario a otro), deberían someterse a un estudio de este tipo a los 3 meses de edad.

Los niños con trastornos auditivos que nacen con factores de riesgo y aquellos que son sometidos a estudios de cribado de la hipoacusia neonatal suponen solo una parte de la población pediátrica con deficiencias auditivas. A menudo, los niños con sordera congénita debida a una herencia autosómica recesiva o a una infección congénita subclínica no son identificados hasta la edad de 1-3 años. Por lo general, cuanto más grave es la deficiencia auditiva, más temprana es la edad de su identificación, pero esta suele realizarse más tarde de la edad necesaria para que el resultado sea óptimo, sobre todo en países que carecen de recursos tecnológicos. Los niños con una audición normal han desarrollado un amplio lenguaje receptivo y expresivo a la edad de 3-4 años (**tabla 655.6**) y muestran conductas que reflejan una función auditiva normal (**tabla 655.7**). Si no se cumplen estos criterios existen razones para realizar una evaluación audiológica. La preocupación de los padres respecto a la audición y cualquier retraso del desarrollo del habla y del lenguaje debe alertar al pediatra, porque esta preocupación de los padres suele preceder en 6-12 meses a la identificación formal y al diagnóstico de la deficiencia auditiva.

VALORACIÓN AUDIOLÓGICA CLÍNICA

Cuando se sospecha un trastorno auditivo en un niño pequeño se pueden obtener estimaciones fiables y válidas de la función auditiva utilizando mediciones electrofisiológicas y conductuales apropiadas para la edad. Las estrategias eficaces de tratamiento para los niños con deficiencias auditivas dependen de una identificación precoz y una evaluación continuada que defina la magnitud de la función auditiva. La colaboración entre el pediatra y

Tabla 655.6 Criterios para la solicitud de una evaluación audiológica

EDAD (meses)	NORMAS PARA LA DERIVACIÓN DE LOS NIÑOS CON UN RETRASO DEL «HABLA»
12	Ausencia de balbuceo o de imitación vocal
18	Ausencia de uso de palabras sueltas
24	Vocabulario de palabras sueltas de 10 palabras o menos
30	Menos de 100 palabras; sin combinaciones de dos palabras; ininteligible
36	Menos de 200 palabras; sin uso de frases telegráficas; claridad <50%
48	Menos de 600 palabras; sin uso de frases simples; claridad ≤80%

De Matkin ND: Early recognition and referral of hearing-impaired children. Pediatr Rev 6:151-156, 1984. Reproducida con autorización de Pediatrics.

los especialistas en otras áreas, como la audiolología, la logopedia, la educación y el desarrollo infantil, es necesaria para obtener un desarrollo auditivo-verbal óptimo. El tratamiento del niño con un déficit auditivo puede consistir en un dispositivo amplificador, un sistema de **frecuencia modulada** (FM) en el aula, el seguimiento estrecho de las capacidades auditivas y de escucha, logopedia, el asesoramiento a los padres y familiares, la información a los maestros y las relaciones con los organismos públicos.

Tabla 655.7 Guías para la solicitud de consulta en niños con sospecha de hipoacusia

EDAD (meses)	DESARROLLO NORMAL
0-4	Debe alertarse con los sonidos intensos, tranquilizarse con la voz materna y cesar momentáneamente su actividad cuando el sonido se le presenta a un nivel conversacional
5-6	Debe localizar correctamente el sonido que se le presenta en un plano horizontal, comenzar a imitar sonidos con su propio repertorio del habla o al menos vocalizar reciprocamente con un adulto
7-12	Debe localizar correctamente el sonido presentado en cualquier plano Debe responder a su nombre, incluso cuando se le habla en voz baja
13-15	Debe señalar hacia un ruido inesperado o hacia objetos o personas que le son familiares cuando se le pide
16-18	Debe ser capaz de seguir indicaciones sencillas sin gestos o pistas visuales; se le puede enseñar a dirigirse hacia un juguete que le interese situado en la línea media cuando se le presenta un sonido
19-24	Debe señalar las partes del cuerpo cuando se le pide; a la edad de 21-24 meses se le puede enseñar a realizar una audiometría de juego

De Matkin ND: Early recognition and referral of hearing-impaired children. Pediatr Rev 6:151-156, 1984.

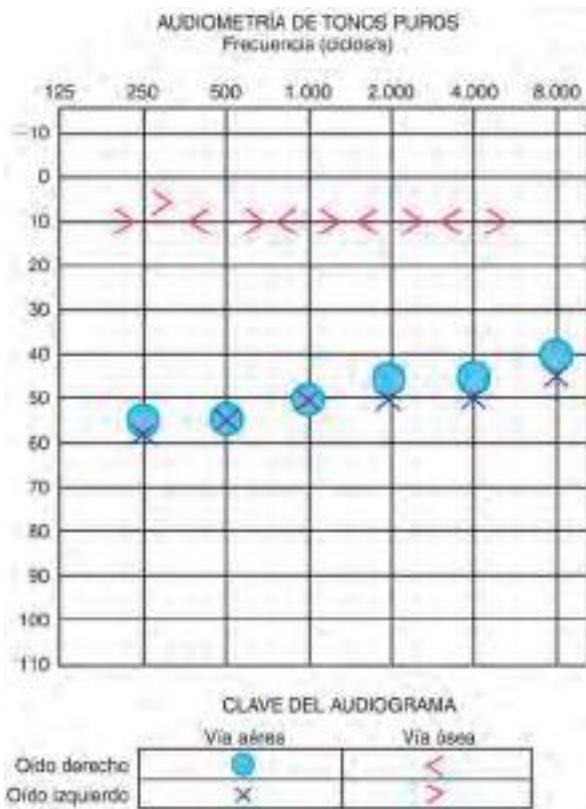


Fig. 655.3 Audiometría que muestra una hipoacusia de conducción bilateral.

Audiometría

La técnica de la evaluación audiológica varía en función de la edad y del grado de desarrollo del niño, el motivo del estudio, el estado otológico del niño, así como de sus antecedentes. La audiometría proporciona la descripción fundamental de la sensibilidad auditiva (fig. 655.3). Los umbrales auditivos se evalúan en función de la frecuencia usando tonos puros (estímulos monofrecuenciales)

a intervalos de octavas desde 250 hasta 8.000 Hz. Cuando el niño es lo bastante mayor para aceptar su colocación, se suelen utilizar auriculares para evaluar cada oído de forma independiente. Antes de esta etapa, las pruebas pueden realizarse en un entorno de tratamiento del sonido con estímulos aplicados por altavoces; este método permite describir solo el oído con mejor audición.

Las señales para el estudio de la conducción por vía aérea se presentan mediante auriculares (o altavoces) y se utilizan para obtener una información relativa a la sensibilidad de todo el sistema auditivo. Estos mismos sonidos de prueba se pueden ofrecer al oído mediante un vibrador que se coloca en la cabeza, generalmente sobre la mastoides. Se considera que estas señales se conducen por vía ósea, ya que los huesos del cráneo transmiten las vibraciones como energía sonora directamente hasta el oído interno sin pasar por el oído externo y medio. En un oído normal, los umbrales de conducción aérea y ósea son equivalentes. En aquellos que presentan una HC, los umbrales de conducción ósea son más sensibles que las respuestas por conducción aérea; esto se denomina **hiato (o gap) aéreo-óseo**, e indica la parte de la hipoacusia que es atribuible a una disfunción del oído externo y/o medio. En las hipoacusias mixtas, tanto el umbral de la vía ósea como el de la vía aérea son anómalos, y existe además un hiato aéreo-óseo.

Umbral de reconocimiento del habla

Otra medida útil para describir la función auditiva es el **umbral de reconocimiento del habla (URH)**, que es la intensidad más baja a la que se obtiene un resultado de aproximadamente el 50% de respuestas correctas tras una batería de reconocimiento de palabras espondeas. Las palabras espondeas son palabras bisílabas o frases que se pronuncian con la misma fuerza en cada sílaba (p. ej., ping-pong, zig-zag, tic-tac). El oyente debe estar familiarizado con todas las palabras empleadas en la prueba para que el resultado de la misma sea válido. El URH se correspondería con el promedio de los umbrales de tonos puros para las frecuencias 500, 1.000 y 2.000 Hz, es decir, con el umbral medio para tonos puros (UMTP). El URH es la prueba pertinente como indicador del potencial del niño para el desarrollo y uso del habla y del lenguaje; también sirve para controlar la validez de una determinada prueba, ya que los niños con una hipoacusia no orgánica (p. ej., los simuladores) pueden presentar una discrepancia entre ambos umbrales. Se puede obtener el URH en un niño con limitaciones del habla expresiva o del lenguaje utilizando técnicas modificadas, como respuestas de señalar a imágenes.

La batería básica de pruebas auditivas concluye con una valoración de la capacidad del niño para comprender palabras monosílabicas cuando se le presentan con un nivel cómodo de intensidad. Los resultados obtenidos en estas pruebas de reconocimiento de la palabra hablada son útiles para el diagnóstico diferencial del deterioro auditivo, y proporcionan además una medida de los resultados del niño cuando se le presenta el habla con unos niveles de intensidad similares a los que se encuentran en una conversación. También para el reconocimiento del habla, se puede obtener una respuesta de señalar a imágenes con pruebas estandarizadas.

Audiometría de juego

La técnica de las pruebas auditivas depende de la edad del niño: para niños con un nivel de desarrollo correspondiente o superior a los 5-6 años de edad pueden utilizarse los métodos convencionales. En los niños de 2,5 a 5 años de edad puede usarse la audiometría de juego. Las respuestas en este tipo de audiometría suelen ser actividades motoras condicionadas asociadas con un juego, como tirar las piezas de juegos de construcción dentro de un cubo, insertar anillas o completar un rompecabezas. Esta técnica se puede emplear para obtener una audiometría fiable en el niño en edad preescolar.

Audiometría de refuerzo visual

En los niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 2,5 años se utiliza con frecuencia la **audiometría de refuerzo visual (ARV)**. En esta técnica se condiciona al niño a girar la cabeza como respuesta a una señal tonal de un altavoz situado en el mismo lugar que un juguete animado (mecánico) o video que actúa como reforzador. Si los niños están correctamente condicionados, al presentar sonidos asociados con el reforzador, la ARV puede proporcionar una estimación fiable de la sensibilidad auditiva para señales tonales y sonidos del habla. En la mayoría de las aplicaciones de la ARV los sonidos se presentan mediante altavoces en un campo sonoro, de forma que no se obtiene una información específica de cada oído por separado. A menudo la valoración de un niño pequeño se diseña para descartar una hipoacusia que pudiera ser suficiente para afectar al desarrollo del habla y del lenguaje. Cuando se obtienen como resultado niveles normales de respuesta en campo libre, esta prueba indica que el niño presenta suficiente capacidad auditiva para lograr tal desarrollo, a pesar de que es posible que haya distintos niveles auditivos en los dos oídos. Cuando se necesita información específica de cada oído en este grupo de edad, se determinan los PEAT en condiciones de privación de sueño o de sedación.

Audiometría de observación conductual

La audiometría de observación conductual usada como estrategia de cribado en niños menores de 5 meses, se limita a respuestas no condicionadas y reflejas ante sonidos de prueba complejos (sin especificidad de frecuencia), como tonos modulados (*warble*), ruido de banda estrecha, el habla o la música presentados mediante el empleo de señales calibradas procedentes de un altavoz. Los niveles de respuesta pueden variar ampliamente en un mismo lactante y entre los distintos niños, y no suelen representar una estimación fiable de la sensibilidad auditiva. Los tipos de respuestas observadas durante esta prueba pueden consistir en alteraciones de la conducta de succión, inicio o interrupción del llanto, dilatación pupilar y modificación de la respiración.

La evaluación de un niño con sospecha de hipoacusia no se completa hasta que se obtienen para cada oído los umbrales para tonos puros y el URH (es decir, una audiometría fiable). La audiometría de observación conductual y la ARV en pruebas realizadas con sonidos en campo libre ofrecen una estimación de la sensibilidad auditiva en el *oído mejor*. Cuando se sospecha una hipoacusia significativa en los lactantes, se deben realizar evaluaciones electrofisiológicas para permitir una intervención precoz.

Pruebas de inmitancia acústica

Constituyen un elemento habitual en la batería de pruebas audiológicas clínicas y dentro de ellas se incluye la timpanometría, la medición del umbral del reflejo acústico y la medición de la fatiga del reflejo acústico. Son una técnica de evaluación objetiva muy útil que proporciona información sobre el estado del tímpano, el oído medio y el arco reflejo acústico. La timpanometría puede realizarse en la consulta del médico y es de gran ayuda para el diagnóstico y el tratamiento de la OM con derrame (OMD), que es una causa frecuente de hipoacusia leve a moderada en los niños pequeños.

Timpanometría

Esta técnica proporciona una gráfica (timpanograma) de la capacidad del oído medio para transmitir (admitancia o distensibilidad) o impedir el paso de la energía sonora (impedancia) en función de la presión del aire existente en el conducto auditivo externo. Debido a que la mayoría de los instrumentos para medir la inmitancia miden en realidad la admitancia acústica, se utilizará aquí el término *admitancia*. Los principios se aplican con independencia de cuáles sean las unidades de medida utilizadas.

Se introduce una sonda en la entrada del conducto auditivo externo, de forma que se obtenga un cierre hermético del mismo. Un manómetro situado en la sonda varía la presión del aire, mientras que un generador de sonido emite un tono y un micrófono mide el nivel de presión del sonido que se refleja. La presión del sonido medida en el conducto auditivo en comparación con la intensidad conocida de la señal de la sonda se emplea para estimar la admitancia acústica del conducto auditivo y del sistema del oído medio. La admitancia puede expresarse en una unidad denominada milimho (mmho) o como volumen de aire (ml) con una admitancia acústica equivalente. Además, se puede estimar el volumen de aire encerrado entre el extremo de la sonda y la MT. La admitancia acústica de este volumen de aire se resta de la admitancia total obtenida, para conseguir así una medida de la admitancia del sistema del oído medio por separado. La estimación del volumen del conducto auditivo tiene también una utilidad diagnóstica, ya que un volumen anormalmente elevado es compatible con una abertura en la MT (p. ej., debida a una perforación, un tubo transtimpánico de ventilación o un defecto quirúrgico).

Con la eliminación de la admitancia de la masa de aire del conducto auditivo externo se supone que la restante refleja de manera exacta la admitancia de la totalidad del sistema del oído medio. Su valor está controlado en gran parte por la dinámica de la MT. Las anomalías de esta pueden determinar la forma de los timpanogramas y ocultar la existencia de alteraciones al otro lado del tímpano. Además, la frecuencia del tono de la sonda, la velocidad y la dirección del cambio de presión del aire, así como la presión del aire con la cual se inicia el timpanograma pueden influir en los resultados. El efecto de la frecuencia del tono de la sonda está bien documentado y en niños de corta edad (<4-6 m) con conductos auditivos pequeños, se recomienda el uso de un tono agudo de la sonda (678 o 1.000 Hz).

Cuando la presión del aire en el conducto auditivo es igual a la existente en el oído medio, el funcionamiento del sistema del oído medio es óptimo. Es decir, la función de ecualización de la trompa de Eustaquio permite que el oído medio se encuentre a la presión atmosférica, equivalente a la que existe en el conducto auditivo. Así, la presión del conducto auditivo a la cual se obtiene el mayor flujo de energía (admitancia) debe reflejar de modo razonable la presión del aire que existe en el espacio del oído medio. Esta presión se determina mediante el establecimiento del **máximo de admitancia (pico)** en el timpanograma y la obtención de su valor sobre el eje x. El valor sobre el eje y del pico del timpanograma es una estimación del pico de admitancia

Tabla 655.8

Valores normales de admitancia máxima estática para niños y adultos usando un tono de 226 Hz en la sonda

GRUPO DE EDAD	ADMITANCIA (ml)	VELOCIDAD DE VARIACIÓN DE LA PRESIÓN DEL AIRE	
		≤50 daPa/s*	200 daPa/s [†]
Niños (3-5 años)	Límite inferior	0,30	0,36
	Mediana	0,55	0,61
	Límite superior	0,90	1,06
Adultos	Límite inferior	0,56	0,27
	Mediana	0,85	0,72
	Límite superior	1,36	1,38

*La medida del volumen del conducto auditivo externo se basa en la admitancia en el extremo más bajo del timpanograma.

[†]La medida del conducto auditivo externo se basa en la admitancia en el extremo más bajo del timpanograma para niños y en +200 daPa para adultos. daPa, decapascales.

Adaptada de Margolis RH, Shanks JE: Tympanometry: basic principles of clinical application. En Rintelman WS, editor: Hearing assessment, ed 2, Austin, 1991, PRODED, pp. 179-245.

basada en la timpanometría de admitancia (tabla 655.8). Este valor máximo se denomina a veces **admitancia acústica estática**, aunque su valoración se realice mediante una medida dinámica. Los valores normativos de la máxima admitancia en función de la presión aérea están bien establecidos.

Timpanometría en la otitis media con derrame

Los niños que tienen OMD presentan con frecuencia unos valores máximos de admitancia reducidos o unos máximos de presión timpanométrica muy negativos (v. fig. 658.5C en cap. 658). Sin embargo, para el diagnóstico de la existencia de derrame, la medida timpanométrica que presenta mayor sensibilidad y especificidad es la forma del timpanograma, más que su presión o admitancia máximas. El timpanograma se clasifica en función de la forma y de la localización de la admitancia máxima. Cuanto mayor sea la rigidez de la MT y del oído medio, menor será el valor máximo. A medida que la presión negativa en el oído medio aumenta, el valor máximo se desplaza más hacia cifras negativas. Cuanto más redondeado sea el pico (o «plano» en el caso de ausencia del mismo), mayor es la probabilidad de que exista un derrame (v. fig. 658.5B en el cap. 658). El estadio de OM puede afectar a los hallazgos timpanométricos. Un sistema MT/oído medio inmóvil debido a un derrame significativo, como lo refleja un timpanograma plano, puede mostrar hallazgos de presiones negativas en el oído medio y después positivas a medida que la OM se resuelve, con retorno a un timpanograma normal.

Prueba del umbral del reflejo acústico

La **prueba del umbral del reflejo acústico** forma parte también de la batería de pruebas de inmitancia. Cuando existe un funcionamiento correcto del oído medio, la admitancia de la MT disminuye debido a la acción de aumento de rigidez de los músculos del oído medio (estapedio y, en menor medida, tensor del tímpano). En los oídos sanos, el reflejo estapedial aparece tras la exposición a sonidos intensos como mecanismo protector. Los instrumentos de admitancia están diseñados para presentar señales de activación del reflejo (tonos puros de distintas frecuencias o ruido), tanto para el oído ipsilateral como contralateral, mientras se miden los cambios simultáneos de la admitancia. Los cambios muy pequeños de admitancia que guardan una relación temporal con las presentaciones de la señal se consideran el resultado de los reflejos de los músculos del oído medio. La ausencia de cambios de admitancia puede ocurrir cuando la hipoacusia es suficiente para impedir que la señal llegue al grado de intensidad necesario para provocar el reflejo, o cuando existe un trastorno del oído medio que afecte a los niveles auditivos o que cause una rigidez suficiente para impedir la medición de la actividad del reflejo. La prueba del reflejo acústico también se emplea para la valoración de las HNS y de la integridad de los componentes neurológicos del arco reflejo, incluida la actividad cruzada y no cruzada de los nervios craneales VII y VIII.

Potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo (PEAT)

La prueba de PEAT se usa para el cribado de problemas auditivos en recién nacidos, para confirmar una hipoacusia en niños pequeños, para obtener una información específica de cada oído en niños pequeños y para evaluar

la audición en niños que, por cualquier motivo, no colaboran en los métodos de las pruebas conductuales. También tiene un papel destacado en el diagnóstico de la disfunción auditiva (estimación de los umbrales auditivos) y de los trastornos del sistema nervioso auditivo. La prueba de PEAT es un registro a distancia de las descargas eléctricas mínimas de múltiples neuronas. Por tanto, el estímulo debe ser capaz de provocar la descarga sincrónica del gran número de neuronas involucradas. Se deben usar estímulos que tengan un inicio muy rápido, como clics o ráfagas de tonos. Por desgracia, el inicio rápido necesario para crear una respuesta auditiva evocada del tronco del encéfalo que sea medible provoca también que la energía se propague en varias frecuencias, con lo que se reduce la especificidad de la respuesta frente a la frecuencia.

El resultado de los PEAT no se altera por la sedación ni por la anestesia general. En los lactantes y niños de entre 4 meses y 4 años se realiza rutinariamente una sedación para minimizar las interferencias eléctricas causadas por la actividad muscular durante la prueba. Los PEAT también se pueden realizar en el quirófano, mientras el niño está anestesiado para otra intervención quirúrgica. Los niños menores de 4 meses pueden dormir durante un periodo lo bastante prolongado tras las tomas para permitir la realización de los PEAT.

Los PEAT se registran en forma de 5 a 7 ondas. Las ondas I, III y V se pueden obtener de manera uniforme en todos los grupos de edad; las ondas II y IV aparecen de forma menos constante. La latencia de cada onda (tiempo que transcurre entre el inicio del estímulo y la aparición del pico de la onda) aumenta, y la amplitud disminuye con las reducciones de la intensidad del estímulo; la latencia también disminuye a medida que aumenta la edad, de forma que las ondas precoces alcanzan unos valores de latencia propios de la edad adulta antes que las ondas tardías. Se han obtenido los datos normativos específicos de la edad en varios estudios.

Los PEAT tienen dos aplicaciones principales en pediatría. En primer lugar, como prueba audiometrífica, informan sobre la capacidad del sistema auditivo periférico para transmitir la información al nervio auditivo y más allá del mismo. En segundo lugar, para el diagnóstico diferencial o el seguimiento de las enfermedades del SNC. Para la estimación del umbral auditivo, el objetivo se centra en encontrar la mínima intensidad del estímulo que proporcione unos PEAT observables, basados generalmente en la onda V, la característica más consistente de la morfología. La representación gráfica de la latencia en relación con la intensidad de las diversas ondas también es de utilidad en el diagnóstico diferencial de los trastornos auditivos. Una ventaja que se obtiene con la prueba de PEAT en la valoración auditiva es que permite estimar los umbrales específicos para cada oído en lactantes y en pacientes difíciles de explorar. Los umbrales obtenidos mediante PEAT con estímulos de tipo clic se correlacionan mejor con los umbrales de la AOC para las frecuencias más altas (1.000-4.000 Hz); la sensibilidad para las frecuencias bajas requiere estímulos diferentes (como ráfagas de tonos/pitidos o clics filtrados) o el uso de enmascaramiento, aunque ninguna de estas medidas aísla en todos los casos la región de baja frecuencia de la cóclea, lo que puede afectar a su interpretación.

La prueba de PEAT no evalúa «la audición». Refleja las respuestas eléctricas auditivas neuronales que se pueden correlacionar con los umbrales auditivos conductuales, pero un resultado normal solo sugiere que el sistema auditivo, hasta el nivel del mesencéfalo, responde al estímulo empleado. A la inversa, el no poder provocar unos PEAT indica un trastorno en la respuesta sincrónica del sistema, pero no significa que el niño «no oiga». La respuesta conductual al sonido es normal en casos en los que no se pueden obtener PEAT, como ocurre en las neuropatías desmielinizantes.

Las hipoacusias que son súbitas, progresivas o unilaterales son indicaciones para la realización de PEAT. Aunque se cree que las diferentes ondas reflejan la actividad en niveles cada vez más rostrales del sistema auditivo, no se ha determinado con precisión cuáles son los generadores nerviosos de la respuesta. Cada onda de PEAT que aparece tras las ondas precoces es, probablemente, el resultado de una descarga nerviosa a muchos niveles del sistema, y cada nivel del sistema probablemente contribuya también a producir varias ondas. Los estímulos en forma de clics de alta intensidad se utilizan para los estudios neurológicos. Se analizan la morfología de la respuesta, las latencias de las ondas e interondas, así como las diferencias de latencia interaural y se comparan con los patrones de referencia para cada edad. El retraso o la ausencia de las ondas en la prueba de PEAT tiene, a menudo, una relevancia diagnóstica.

Los PEAT, así como otras respuestas eléctricas, son extremadamente complejas y difíciles de interpretar. Muchos factores, como el diseño de los equipos y su calibración, el entorno, el grado y la configuración de la hipoacusia, así como las características propias del paciente, pueden influir en la calidad del registro. Por tanto, la medición y la interpretación de la actividad electrofisiológica y su posible relación con la audición deben quedar a cargo de audiólogos cualificados para evitar el riesgo de que conclusiones falsas o equivocadas puedan afectar a la asistencia del paciente.

Otoemisiones acústicas

Durante la audición normal, las OEA se originan en las células ciliadas externas de la cóclea y se pueden percibir mediante un proceso de amplificación sensible. Se desplazan desde la cóclea, a través del oído medio, hasta el conducto auditivo externo, donde pueden detectarse mediante el empleo de micrófonos en miniatura. Las OEA evocadas transitorias (OEAET) se pueden usar para comprobar la integridad de la cóclea. En el periodo neonatal, el registro de las OEA puede realizarse durante el sueño natural y las OEAET se pueden utilizar como prueba de cribado en lactantes y niños con un nivel de hipoacusia de 30 dB de pérdida. La realización de esta prueba es menos laboriosa y menos complicada que la de PEAT y se puede utilizar cuando las pruebas auditivas conductuales no pueden emplearse. Las OEAET están reducidas o ausentes en presencia de varias disfunciones del oído medio e interno. Así, están ausentes en los pacientes que tienen una hipoacusia superior a 30 dB, por lo que no se pueden usar en estos casos para determinar el umbral auditivo; detectan más bien si existe capacidad auditiva por encima de los 30-40 dB. La HC, como la debida a OM o a anomalías congénitas de las estructuras del oído medio, reduce la transferencia de las OEAET, y puede interpretarse erróneamente como un trastorno auditivo de origen coclear. Si se sospecha una hipoacusia por la ausencia de OEA, se deben explorar los oídos para descartar la existencia de alguna alteración, se debería realizar una timpanometría y, después, se deberían emplear los PEAT para confirmar e identificar el tipo, el grado y la lateralidad de dicha hipoacusia.

TRATAMIENTO

La aplicación del cribado auditivo universal en numerosos países ha permitido que el diagnóstico precoz y el tratamiento de la hipoacusia infantil sean unas medidas frecuentes. Se puede evaluar la hipoacusia incluso en niños muy pequeños, y debería hacerse si los progenitores sospechan un problema. Cualquier niño con un factor de riesgo conocido para padecer una hipoacusia debería evaluarse en los primeros 6 meses de vida.

Cuando se identifica la existencia de una hipoacusia es necesario realizar una evaluación completa del desarrollo, así como del habla y del lenguaje del niño. En todas las etapas de la evaluación, el tratamiento o la rehabilitación se necesita asesorar e implicar a los padres. Una HC se puede corregir a menudo mediante el tratamiento de un derrame del oído medio (p. ej., mediante la inserción de tubos transtimpánicos de ventilación) o la corrección quirúrgica del mecanismo de transmisión que se encuentre alterado. Dependiendo del nivel de hipoacusia, los niños con HNS deben ser valorados por un audiólogo pediatrífico por si necesitan usar una audioprótesis (prótesis auditiva, audífono). Las guías actuales indican que se deberían adaptar **audioprótesis** en los niños dentro del primer mes posterior al diagnóstico de HNS. Estos dispositivos de ayuda auditiva pueden ser adaptados a niños incluso de tan solo 1 mes. Las pruebas convincentes obtenidas en el programa de cribado de la hipoacusia de Colorado indican que el diagnóstico y la amplificación antes de los 6 meses de edad marcan una gran diferencia en las capacidades lingüísticas y del habla en los niños afectados, en comparación con los casos en los que dicho diagnóstico y la adaptación de prótesis se realizan después de esa edad. En estos niños es necesario realizar pruebas audiológicas repetidas para verificar de forma fiable el grado de hipoacusia y realizar un reajuste en el empleo de la prótesis auditiva. Las audioprótesis siguen siendo el dispositivo de rehabilitación de elección, en el contexto de un plan de tratamiento individualizado, para niños con HC, hipoacusia mixta o HNS leve, moderada o moderadamente severa. Para los niños con HNS severa o profunda, se requiere un periodo de prueba con audioprótesis para determinar si este método es suficiente para el desarrollo del lenguaje; puede que se deban explorar otras opciones si hay indicios de un retraso del habla y del lenguaje con una audioprótesis en este grupo de hipoacusia. Es importante señalar que la eficacia de las audioprótesis depende de su uso constante. Existe una gran variabilidad en la frecuencia con la que los niños usan sus audioprótesis. Aunque no existe una recomendación específica sobre el número mínimo de horas diarias que deberían usarse, se debería animar a los progenitores para que sus hijos las utilicen durante todo el tiempo para facilitar el desarrollo del habla y del lenguaje.

Cuando está claro que las audioprótesis no proporcionan la estimulación auditiva necesaria para fomentar el desarrollo del lenguaje, los progenitores requieren asesoramiento para plantear tratamientos alternativos. Puede ser necesario un **implante coclear** para facilitar una comunicación oral inteligible (es decir, oralismo). Esta estrategia requiere años de entrenamiento intensivo del habla y el lenguaje y depende de que se proporcione la mejor estimulación auditiva posible. Esta opción es muy atractiva para los progenitores oyentes, porque es la forma de comunicación con la que están más familiarizados. Aunque en el mundo médico se hace mucho hincapié a la hora de valorar el desarrollo del lenguaje oral (producción del habla),

también se debería informar a los progenitores sobre alternativas como el lenguaje de signos, la comunicación total y la palabra complementada. Cada una de estas modalidades comunicativas tiene ventajas e inconvenientes. El **lenguaje de signos** permite que el niño desarrolle pronto un sistema de lenguaje y que pueda recibir formación académica. La consecuencia de esta opción es que el mundo auditivo dominante no interactúa con facilidad con los usuarios de la lengua de signos y es probable que el niño se convierta en un miembro de la comunidad sorda y que pueda enfrentarse a dificultades significativas a la hora de integrarse en la sociedad oyente. Ciertas posibilidades, como el éxito académico y la formación docente de enseñanza secundaria/universitaria no están excluidas por el uso del lenguaje de sordos, pero puede que se disponga de menos lugares adaptados a las necesidades de aprendizaje del niño. Aunque esta opción es aceptable para los progenitores sordos que ya estén en una cultura sorda, muchos progenitores oyentes no están conformes con esta vía para su hijo. Esta opción también requiere que los progenitores aprendan el lenguaje de signos.

La **comunicación total** es una filosofía educativa en la que se fomentan tanto el lenguaje de signos como el oral. En teoría, los dos sistemas apoyan y aclaran la transferencia de información y potencian el progreso académico. Dependiendo del colegio y/o de los profesores específicos, se puede dar prioridad a un sistema respecto al otro. La **palabra complementada** es una estrategia en la que el desarrollo del lenguaje oral se refuerza con un sistema de gestos manuales cerca de la boca y el cuello para eliminar las confusiones derivadas de la labiolectura exclusiva. Este sistema puede ser muy eficaz para reforzar el lenguaje hablado y requiere que los progenitores aprendan el uso de los complementos manuales. Otros factores deberían tenerse en cuenta al elegir la modalidad de comunicación. Ciertas enfermedades concurrentes significativas, como la discapacidad visual u otros retrasos del desarrollo, pueden limitar la capacidad de un niño de beneficiarse de algunas opciones. El apoyo a los progenitores al tomar esta decisión puede requerir asesoramiento de un audiólogo, un trabajador social, un educador de sordos y/o un psicólogo. Las organizaciones de padres de niños sordos, como la A.G. Bell Association y la John Tracy Clinic, pueden proporcionar un apoyo considerable e información a los progenitores en este proceso.

En los lactantes y niños pequeños que padecen una hipoacusia profunda congénita o prelocutiva se pueden adaptar **implantes cocleares multicanal** (v. fig. 655.4). Los implantes cocleares son sistemas que



Fig. 655.4 Todos los implantes cocleares comparten los componentes esenciales, consistentes en el micrófono, el procesador del lenguaje y la bobina transmisora, que aparecen en posición retroauricular en este diagrama. El micrófono/procesador del lenguaje capta los sonidos ambientales y los convierte en señales codificadas digitalizadas, que se envían a la bobina transmisora para que los transmita a través de la piel hasta el dispositivo implantado en el cráneo. El dispositivo interno convierte el código en señales electrónicas, que se transmiten a la serie de electrodos insertados en la cóclea. El recuadro muestra el aspecto radiográfico de la serie de electrodos de estimulación. (Reproducida con autorización de MED-EL Corporation, Innsbruck, Austria. De Smith RJH, Bale JF Jr, White KR: Sensorineural hearing loss in children. Lancet 365:879-890, 2005.)

combinan componentes internos (implantados con cirugía) y externos. Estos implantes constan de cuatro componentes principales: los externos, que incluyen un micrófono, un procesador informático de sonido (habla) miniaturizado y un transmisor, y el interno, que es un haz de electrodos. Estos implantes sortean la lesión del órgano de Corti y proporcionan una estimulación neural mediante la digitalización de los estímulos auditivos en impulsos de radiofrecuencia digitales. En particular, el sonido es detectado inicialmente por el micrófono, tras lo que es procesado por el procesador del habla, que está programado por un audiólogo para implementar las estrategias de procesamiento del habla del fabricante, que son manipulaciones muy sofisticadas de la señal de entrada. Las señales del procesador del habla se transmiten a través de la piel por una señal de FM al receptor interno, que las convierte en impulsos eléctricos. Por último, estos impulsos eléctricos se envían al haz de electrodos situado en la cóclea, donde se crean campos eléctricos que actúan sobre el nervio coclear. Esto contrasta con la transmisión del sonido en un oído sano, que implica la transmisión de las vibraciones sonoras a las células ciliadas de la cóclea, la liberación de iones y neurotransmisores en la cóclea, así como la transmisión de impulsos neurales al nervio coclear y, después, al cerebro.

La implantación quirúrgica se realiza bajo anestesia general e implica una mastoidectomía y el ensanchamiento del recesso facial, por el que se realiza el abordaje a la cóclea. Despues de fijar el estimulador interno en la apófisis mastoidea, se debe abrir la cóclea para insertar el haz de electrodos, lo que se realiza en la mayoría de los casos por una abertura efectuada en la ventana redonda. Hay que procurar evitar la contaminación de los líquidos cocleares por hueso o sangre. Despues de cerrar la cóclea (generalmente con fascia), se cierra la herida. Un audiólogo realiza pruebas en el quirófano para verificar la integridad funcional del dispositivo implantado. Estas respuestas electrofisiológicas del VIII nervio craneal son cruciales para determinar un punto de partida con vistas a la programación del dispositivo externo despues de la cicatrización de la herida. Tambien suele realizarse una radiografía simple en el quirófano para documentar la colocación del haz de electrodos en la rampa timpánica.

El proceso de cicatrización posquirúrgica es de unas 3-4 semanas en un niño. Durante este periodo, el niño no puede oír. Cuando el niño se lleva para la primera estimulación utilizando el equipo externo, se utilizan programas que proporcionan el primer acceso al sonido. Los métodos para crear los programas implican una combinación de mediciones electrofisiológicas y pruebas conductuales que son similares a las evaluaciones audiológicas pediátricas descritas anteriormente. Los programas iniciales son un punto de partida y se siguen de modificaciones y mejoras que se basan en las observaciones de los progenitores y del audiólogo sobre los cambios de la percepción auditiva y la vocalización.

Cuando los progenitores optan por realizar la implantación coclear de su hijo, se requiere un compromiso a largo plazo de colaboración continua con un equipo de especialistas en rehabilitación. El manejo audiológico conlleva una monitorización constante de la respuesta del niño al implante y del impacto sobre la aparición de las habilidades lingüísticas. Se requiere logopedia para estimular el lenguaje y para enseñar a los progenitores habilidades que refuerzan el desarrollo del habla. El niño debería estar en un contexto preescolar en el que se fomenten las habilidades del habla, del lenguaje, sociales y preacadémicas. Para algunos progenitores, esta implicación es muy difícil, no solo en términos del tiempo requerido, sino tambien en términos de las consecuencias emocionales de intentar minimizar el impacto de la sordera en el futuro de su hijo; los progenitores suelen requerir apoyo del equipo en este proceso.

Una posible complicación grave de la implantación coclear es la meningitis neumocócica. Todos los niños que reciben un implante coclear deben ser vacunados con la vacuna polivalente antineumocócica PCV13 (tabla 655.9). Las tasas de meningitis neumocócica han disminuido considerablemente desde la implementación de la vacuna.

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado la implantación coclear en pacientes mayores de 12 meses con sordera bilateral severa o profunda que no obtienen beneficios de las audioprótesis; sin embargo, se ha demostrado que el uso fuera de las indicaciones aprobadas de los implantes cocleares es eficaz en los menores de 12 meses y en niños con audición residual. La implantación coclear antes de los 2 años de edad (e incluso antes del año) mejora la audición y el habla, y permite que más del 90% de los niños se integren en la enseñanza convencional. La mayoría de ellos desarrolla una percepción auditiva y unas habilidades de lenguaje oral adecuadas para su edad. Cada vez hay más datos que respaldan que la expansión de la candidatura para la implantación coclear en los niños se base en los resultados de pruebas avanzadas utilizando estímulos de habla, sobre todo en ambiente ruidoso. Por el momento, la FDA no ha aprobado

Tabla 655.9 Calendario recomendado de vacunación antineumocócica para personas con implantes cocleares

EDAD A LA QUE SE ADMINISTRÓ LA PRIMERA DOSIS DE PCV13 (meses)*	SERIE INICIAL DE PCV13	DOSIS ADICIONAL DE PCV13	DOSIS DE PPV23
2-6	3 dosis a intervalos de 2 meses [†]	1 dosis a los 12-15 meses de edad [‡]	Indicada a partir de los 24 meses de edad [§]
7-11	2 dosis a intervalos de 2 meses [†]	1 dosis a los 12-15 meses de edad [‡]	Indicada a partir de los 24 meses de edad [§]
12-23	2 dosis a intervalos de 2 meses [†]	No indicada	Indicada a partir de los 24 meses de edad [§]
24-59	2 dosis a intervalos de 2 meses [†]	No indicada	Indicada [§]
≥60	No indicada [¶]	No indicada [¶]	Indicada

*Está indicado un calendario con un número reducido de la vacuna conjugada antineumocócica de 13 valencias total (PCV13) si el niño comienza de forma tardía la vacunación o si esta es incompleta. Los niños con un período de interrupción de las vacunas deberían vacunarse según el calendario de actualización (v. cap. 209).

[†]Para los niños vacunados antes del año de edad, el intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas.

[‡]La dosis adicional debería administrarse a partir de las 8 semanas después de haber completado la serie primaria.

[§]Los niños menores de 5 años deberían completar la serie PCV13 primero; la vacuna polisacárida antineumocócica de 23 valencias debería administrarse a niños a partir de 24 meses de edad al menos 8 semanas después de la última dosis de PCV13 (v. cap. 182). (Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Immunization Practices: Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]. MMWR Recomm Rep 49[RR-9]:1-35, 2000, y Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine [PCV13] and recommendations for use among children—Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 59(9):258-261, 2010.)

[¶]El intervalo mínimo entre dosis es de 8 semanas.

[¶]La PCV13 no suele recomendarse en niños a partir de los 5 años.

PCV, vacuna neumocócica conjugada; PPV, vacuna neumocócica polisacárida.

De los Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Immunization Practices: Pneumococcal vaccination for cochlear implant candidates and recipients: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 52(31):739-740, 2003.

la implantación en niños de dispositivos que combinan la entrada acústica (similar a una audioprótesis) con la estimulación de un implante coclear. Estos dispositivos, denominados implantes cocleares electroacústicos, o híbridos, pueden proporcionar esperanza a los niños que utilizan audioprótesis pero que tienen dificultades con el ruido en el aula o en contextos sociales.

El tratamiento de la HNS súbita idiopática es controvertido y ha consistido en prednisona oral, perfusión de dexametasona intratimpánica (también denominada transtimpánica) o una combinación de ambas; puede que la última combinación sea la más útil.

CONSEJO GENÉTICO

Las familias de los niños diagnosticados de una HNS, o de un síndrome asociado con una HNS y/o una HC, deberían derivarse para recibir consejo genético, que ofrecerá a los progenitores una orientación sobre la probabilidad de que se produzca un diagnóstico similar en futuros embarazos. El genetista puede ayudar en la evaluación y en la realización de pruebas en los pacientes para establecer el diagnóstico.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

y otras malformaciones craneofaciales. Las anomalías del nervio facial se pueden asociar a cualquiera de las anomalías congénitas del oído y del hueso temporal. Las que aparecen en el oído externo y medio también pueden asociarse con anomalías del oído interno y producir tanto una hipoacusia de conducción (HC) como neurosensorial (HNS).

Los problemas congénitos del oído pueden ser leves y tener una repercusión esencialmente estética, o graves, en cuyo caso afectan al aspecto y a la función. Cualquier niño que nazca con una malformación del pabellón auricular, del conducto auditivo externo o de la MT debe ser sometido a una evaluación audiológica completa en el período neonatal. Las pruebas de imagen son necesarias para realizar la evaluación y aplicar el tratamiento; en los pacientes con otras anomalías craneofaciales, un enfoque multidisciplinario con otros especialistas puede ayudar a orientar el tratamiento.

MALFORMACIONES DEL PABELLÓN AURICULAR

Las malformaciones graves del oído externo son poco comunes, pero las deformidades leves son frecuentes. Las anomalías aisladas del oído externo aparecen en alrededor del 1% de los niños (fig. 656.1). La existencia de una depresión en forma de sinus inmediatamente por delante del hélix y por encima del trago puede corresponder a un quiste o una fistula con revestimiento epidérmico (fig. 656.2). Estas anomalías son bastante frecuentes, con una incidencia de aproximadamente 8 de cada 1.000 niños, y pueden aparecer de forma unilateral, bilateral y familiar. Solo requieren extirpación quirúrgica en caso de presentar infecciones repetidas. Los apéndices cutáneos accesorios, que aparecen con una incidencia de 1-2/1.000 nacidos vivos, se pueden extirpar por motivos estéticos mediante la simple ligadura si están fijados por un pedículo fino (fig. 656.1); pero si este es ancho o contiene cartílago, este defecto debe corregirse quirúrgicamente. Una oreja excesivamente prominente o en «asa» se origina por la falta de curvatura del cartílago que forma el antihélix. Se puede mejorar su aspecto estético en el período neonatal aplicando un armazón rígido (a veces se usa alambre de estano) que se fija mediante tiras de esparadrapo a la oreja, debiéndolo llevar colocado durante semanas o meses. La corrección estética mediante otoplastia se puede realizar en niños a partir de los 5 años, ya que en ese momento la oreja ha alcanzado alrededor del 80% del tamaño de la del adulto.

El término **microtia** puede referirse tanto a anomalías mínimas del tamaño, la forma y la localización de la oreja y del conducto auditivo externo, como a anomalías mayores con la existencia tan solo de pequeños restos de piel y cartílago y la ausencia total del orificio externo del conducto auditivo; la **anotia** indica la ausencia total del pabellón y del conducto auditivo (fig. 656.3). La microtia puede tener una predisposición genética o ambiental. Se han identificado varias formas hereditarias de microtia que presentan una herencia mendeliana autosómica dominante o recesiva. Además, se han descrito algunas formas secundarias a aberraciones cromosómicas. La mayoría de los genes responsables que se han identificado son genes homeobox, que están implicados en el desarrollo de los arcos faríngeos. Los oídos micróticos presentan, por lo general, una situación más anterior e inferior que las orejas

Capítulo 656

Malformaciones congénitas del oído

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

El oído externo y medio, que se originan del primer y segundo arcos y surcos branquiales, se desarrollan a lo largo de la pubertad, pero el oído interno, que procede del otocisto, alcanza el tamaño y la forma del adulto a mediados del desarrollo fetal. De los huesecillos, el martillo y el yunque se derivan del primer y segundo arcos branquiales, mientras que el estribo procede del segundo arco y de la cápsula ótica. Los huesecillos alcanzan la forma y el tamaño de la edad adulta en la 15.^a semana del embarazo en el caso del martillo y el yunque, y el estribo lo hace en la 18.^a semana. Aunque el pabellón auricular, el conducto auditivo externo y la membrana timpánica (MT) continúan creciendo después del nacimiento, las anomalías congénitas de estas estructuras se producen durante la primera mitad de la gestación. Las malformaciones del oído externo y medio se pueden asociar con anomalías renales graves, disostosis mandibulofacial, microsomía hemifacial

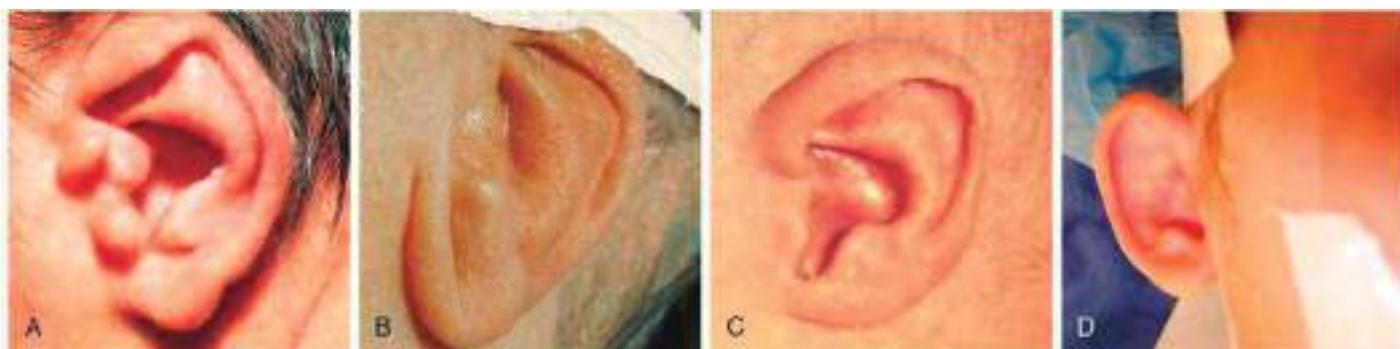


Fig. 656.1 Deformidades auriculares congénitas menores. **A**, En este lactante, la porción superior del hélix está plegada sobre sí misma, lo que oculta la fosa triangular; el antihélix tiene una angulación aguda y existen tres apéndices cutáneos preauriculares. **B**, Esta recién nacida con síndromes orofaciocutáneos y de Turner tiene un hélix único y un lóbulo con plegamiento redundante. La oreja tiene una implantación baja y una rotación posterior, mientras que el antitrago está desplazado en sentido anterior. **C**, Este lactante con síndrome de Rubinstein-Taybi tiene una elongación exagerada de la escotadura intertragica. **D**, Oreja prominente en un niño por lo demás normal. El cartílago auricular tiene un contorno anormal, por lo que la oreja proyecta hacia delante. (**C**, Por cortesía del Dr. Michael E. Sherlock, Lutherville, Maryland.) (De Zitelli BJ, McIntire SC, Nowalk AJ, editors: Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis, ed 7, Philadelphia, 2018, Elsevier, fig. 24.17, p. 875.)



Fig. 656.2 Senos preauriculares. **A**, Estos vestigios congénitos se localizan por delante de la oreja y tienen un hoyuelo suprayacente en la superficie. **B**, En este niño, el seno se ha infectado, con la formación de un absceso. (**A**, Por cortesía de Michael Hawke, MD.) (De Zitelli BJ, McIntire SC, Nowalk AJ, editors: Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis, ed 7, Philadelphia, 2018, Elsevier, fig. 24.18, p. 876.)

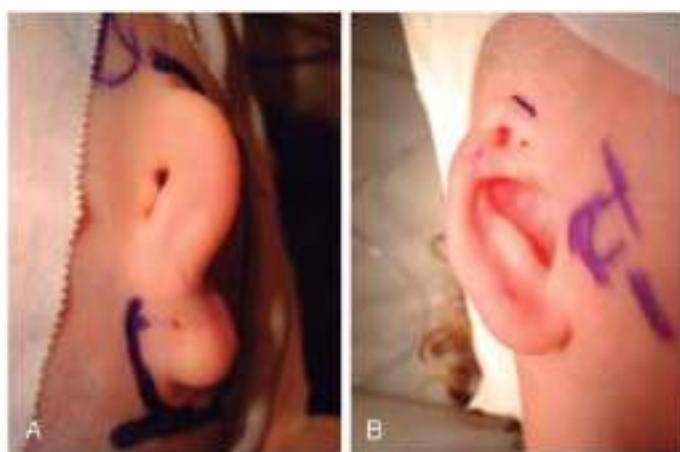


Fig. 656.3 **A**, Microtia de grado 3 y atresia aural congénita del oído externo derecho. En este niño por lo demás normal, la oreja no se ha desarrollado adecuadamente y existe una atresia del conducto auditivo externo. La audiometría mostró una hipoacusia de 60 dB. **B**, Microtia de grado 2. Obsérvese la deficiencia de la porción superior de la oreja. Estas deformidades aisladas se deben al desarrollo anómalo del primer y segundo arcos branquiales. (De Zitelli BJ, McIntire SC, Nowalk AJ, editors: Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis, ed 7, Philadelphia, 2018, Elsevier, fig. 24.16, p. 875.)

normales, y la localización y función del nervio facial también pueden ser anómalas. La corrección quirúrgica de la microtia se indica tanto por razones estéticas como funcionales, ya que los niños que conservan restos auriculares pueden llevar gafas, prótesis auditivas o pendientes y sentir que tienen un aspecto más normal. Cuando la microtia es muy marcada, en algunos pacientes se puede optar por la creación y adaptación de una oreja protésica, que estéticamente es muy parecida a la real. Las técnicas quirúrgicas para corregir la microtia grave suponen la realización de procedimientos en varias fases, que incluyen el tallado y el trasplante de injertos de cartílago costal autólogo y la realización de colgajos de tejidos blandos locales. La reconstrucción estética del pabellón auricular se acostumbra a hacer entre los 5 y los 7 años, y se realiza antes de la reparación de la atresia del conducto auditivo en los niños que precisan esta corrección quirúrgica.

ESTENOSIS Y ATRESIA CONGÉNITAS DEL CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO

La estenosis o la atresia del conducto auditivo externo a menudo se asocia con malformaciones del pabellón auricular y del oído medio. Las malformaciones pueden presentarse de forma aislada o formar parte de un síndrome genético. Por ejemplo, el conducto auditivo presenta estenosis en la trisomía 21 y la estenosis o atresia del conducto auditivo externo es frecuente en el síndrome branquiooculofacial, donde causa HC. Estos niños deben ser sometidos a una evaluación audiométrica lo antes posible. La mayoría de los niños que presentan una HC significativa secundaria a una atresia bilateral usan prótesis auditivas de conducción ósea durante los primeros años de vida. La TC y la RM del hueso temporal son muy útiles para el diagnóstico, la evaluación y la planificación quirúrgica. Los casos leves de estenosis del

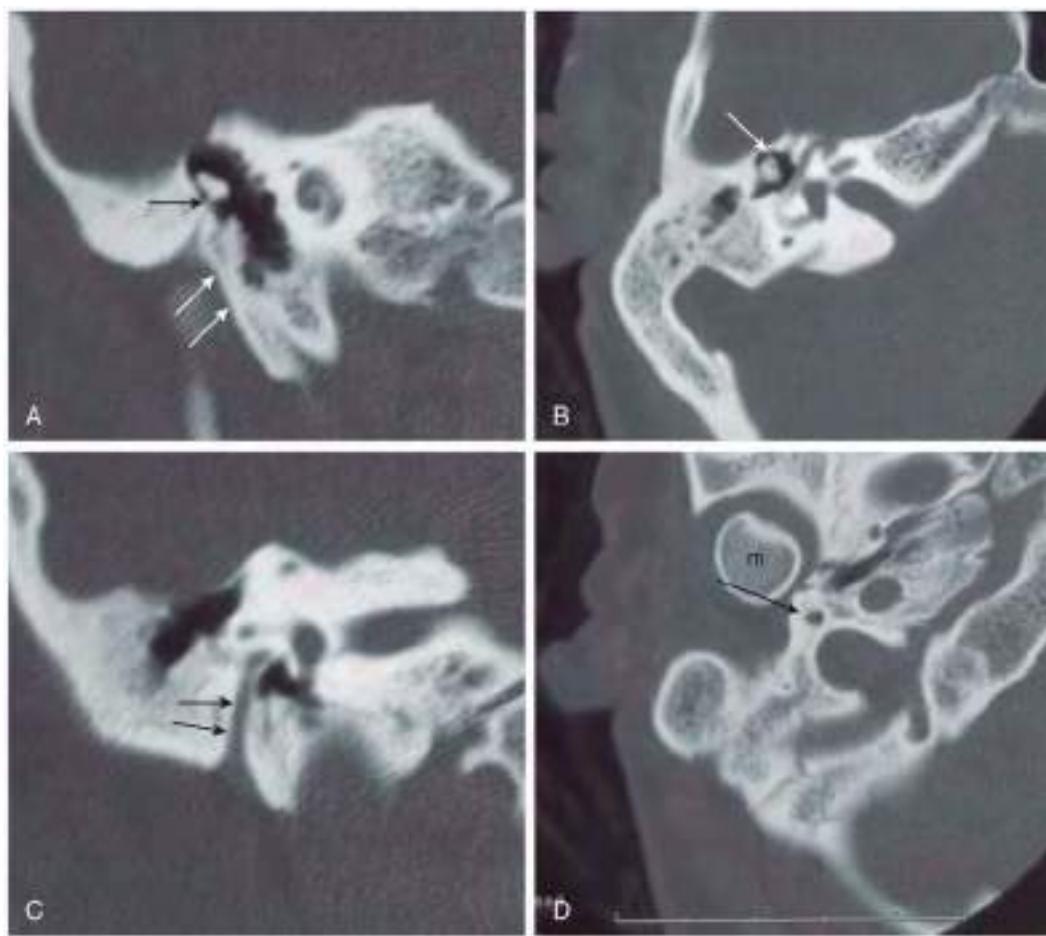


Fig. 656.4 Atresia del conducto auditivo externo en TC. **A**, Corte coronal del oído derecho que muestra la ausencia de conducto auditivo externo y una lámina gruesa atrésica de hueso (flechas blancas). El cuello del martillo está rotado y fusionado con la porción superior de la placa atrésica (flecha negra). **B**, Corte axial a través del ático que muestra una masa osicular fusionada (flecha). **C**, Corte coronal más posterior que **A**, donde se observa el segmento mastoideo del nervio facial en una situación más anterior de lo normal (flechas). **D**, Corte axial más inferior que **B**, donde se observa el segmento mastoideo anteroposterior del nervio facial a nivel anterior (flecha). Obsérvese la relación anormalmente estrecha con el cóndilo mandibular. (De Faerber EN, Booth TN, Swartz JD: Temporal bone and ear. En Slovis TL editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby, fig. 44.7, p. 584.)

conducto auditivo no requieren la realización de una ampliación quirúrgica, excepto cuando el paciente desarrolle una otitis externa crónica o una impactación considerable de cerumen que afecte a la audición.

La cirugía reconstructiva del conducto auditivo y del oído medio para tratar la atresia se indica generalmente en niños mayores de 5 años con deformidades bilaterales que producen una HC significativa. El propósito de esta cirugía reconstructiva es mejorar la audición hasta el punto de que el niño no necesite el uso de una prótesis auditiva, o lograr un conducto y un pabellón auricular que permitan al niño beneficiarse del uso de una prótesis auditiva de conducción aérea. Los resultados auditivos en la plastia de la atresia oscilan de buenos a excelentes. Es necesaria la constatación mediante TC de la existencia de un espacio adecuado en el oído medio y en la mastoides, así como la existencia de huesecillos para la realización de la cirugía reconstructiva, además de tener en cuenta la posición del nervio facial, que en estos niños presenta a menudo una localización anómala (fig. 656.4). El uso de prótesis auditivas osteointegradas es una alternativa segura, fiable y de bajo riesgo a la plastia de la atresia y los resultados auditivos suelen ser excelentes. Las prótesis auditivas osteointegradas también pueden ser útiles para la rehabilitación de los resultados no óptimos de la plastia de la atresia. Estos aparatos están aprobados por la Food and Drug Administration estadounidense para su implantación quirúrgica en niños a partir de 5 años; antes de esta edad pueden utilizarse con una cinta elástica alrededor de la cabeza. Los inconvenientes son una estética no muy buena (una prótesis auditiva osteointegrada consta de un tornillo de titanio visible y una prótesis auditiva que se encaja sobre él) y suele requerirse un cuidado de la herida frecuente. Los implantes de oído medio son alternativas eficaces para quienes no pueden tolerar cuerpos extraños en el oído por motivos médicos o que requieren una buena percepción de los sonidos de alta frecuencia.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL OÍDO MEDIO

Los niños pueden presentar anomalías congénitas del oído medio como un defecto aislado o asociadas a otras anomalías del hueso temporal, especialmente del conducto auditivo y de pabellón, o como parte de un síndrome. Los niños afectados suelen padecer una HC, pero pueden presentar formas mixtas de HC y de HNS. La mayoría de las malformaciones afecta a los huesecillos, especialmente al yunque. Otras anomalías menos comunes del oído medio, como la persistencia de la arteria estapedial, un bulbo de la yugular procedente y las anomalías de la forma y el volumen de la cavidad aérea del oído medio y de la mastoides, plantean problemas para el cirujano. Dependiendo del tipo de anomalía y de la presencia de otras alteraciones asociadas se puede considerar la corrección quirúrgica para mejorar la audición.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL OÍDO INTERNO

La identificación y clasificación de las anomalías congénitas del oído interno se han conseguido gracias a los avances en las técnicas de imagen, especialmente TC y RM. Se calcula que hasta un 20% de los niños con HNS puede presentar anomalías anatómicas identificables con TC o RM. Las malformaciones congénitas del oído interno se suelen asociar con una HNS de grado variable, desde leve hasta profunda. Estas malformaciones se observan sobre todo en lactantes y pueden aparecer de forma aislada o en asociación con otros síndromes, anomalías genéticas o alteraciones estructurales de la cabeza y el cuello. La TC de alta resolución del hueso temporal puede identificar unos acueductos vestibulares dilatados y estenosis del conducto del nervio coclear en asociación con HNS. Aunque no existe

tratamiento para esta afección, puede asociarse con una HNS progresiva en algunos niños, por lo que su diagnóstico puede tener un valor pronóstico.

La **fistula perilinfática congénita** de la membrana de las ventanas oval o redonda se puede presentar como una HNS, fluctuante o progresiva, con o sin vértigo, y se asocia con frecuencia a anomalías congénitas del oído interno. La exploración del oído medio puede ser necesaria para confirmar el diagnóstico, ya que no existe ninguna prueba diagnóstica no quirúrgica que sea fiable. Las fistulas perilinfáticas pueden requerir su reparación para prevenir la posible diseminación de una infección desde el oído medio hasta el laberinto y las meninges, para estabilizar una hipoacusia y para aliviar el cuadro de vértigo cuando este existe.

COLESTEATOMA CONGÉNITO

El colesteatoma congénito (alrededor del 2-5% de todos los colesteatomas) es una lesión quística no neoplásica destructiva que aparece generalmente como una estructura quística, blanquecina y redondeada por dentro de una MT íntegra. Los quistes se observan con mayor frecuencia en varones y se localizan en la porción anterosuperior del oído medio, aunque pueden presentarse también en otras localizaciones, incluida la propia MT o la piel del conducto auditivo. Se pueden clasificar como «abiertos» (están en continuidad directa con la mucosa del oído medio), o «cerrados». Los niños afectados no suelen tener antecedentes previos de otitis media. Una teoría común para explicar su patogenia sería que el quiste deriva de un resto congénito de tejido epitelial que persistiría más allá de la 33.^a semana de gestación, cuando normalmente debería desaparecer. Otras teorías incluyen la metaplasia epidermoide del oído medio, la entrada de epitelio epidermoide al interior del oído medio a través de un tímpano no íntegro, implantes ectodérmicos entre los restos del primer y segundo arcos branquiales, y restos epidermoides del líquido amniótico. La existencia de un colesteatoma congénito o adquirido debe sospecharse cuando se vea una bolsa de retracción profunda, restos de queratina, una otorrea crónica, un tejido de granulación endoaural o la existencia de una masa por detrás de la MT o englobándola. El colesteatoma congénito suele ser asintomático, mientras que el adquirido suele manifestarse con otorrea. Los restos de queratina del colesteatoma, además de actuar como un tumor benigno que provoca la destrucción local del hueso, constituyen un medio de cultivo y causan otitis media crónica. Las posibles complicaciones son la erosión ósicular con hipoacusia, la erosión ósea dentro del oído interno con aparición de vértigo o la exposición de la duramadre que da lugar a meningitis o abscesos cerebrales. La evaluación consta de una TC (fig. 656.5) para detectar la erosión ósea y una audiometría para evaluar la conducción aérea y ósea, así como la recepción y la discriminación del habla. El tratamiento consiste en la resección del colesteatoma, la reparación de los huesecillos dañados del oído medio y una mastoidectomía en el 50% de los colesteatomas congénitos y en más del 90% de los adquiridos. Suele recomendarse una reintervención a los 6-9 meses de la cirugía primaria para detectar y resecar pequeñas

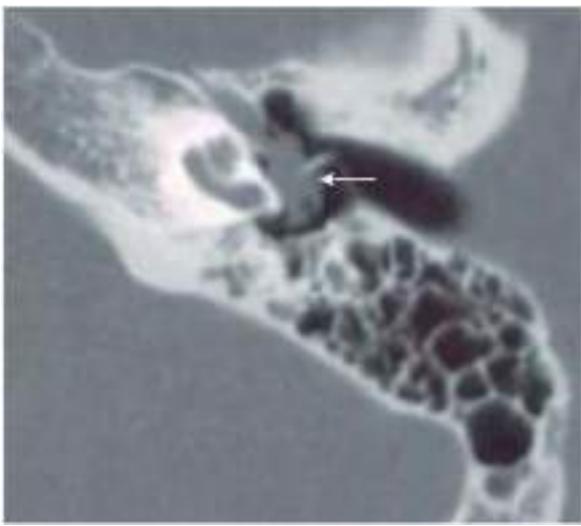


Fig. 656.5 Colesteatoma congénito. TC axial del oído izquierdo que muestra una masa de tejidos blandos (flecha) en el oído medio. Esta masa se había detectado por otoscopia detrás de una membrana intacta. (De Faerber EN, Booth TN, Swartz JD: Temporal bone and ear. En Slovis TL, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby, fig. 44.31, p. 598.)

cantidades de enfermedad residual antes de que se produzca una recidiva más extensa o de la aparición de complicaciones. Un estadio inicial más avanzado de la enfermedad, la erosión de los huesecillos, así como un colesteatoma que contacta o envuelve los huesecillos se asocian con una mayor probabilidad de colesteatoma residual, que se produce en alrededor del 10% de los casos congénitos y en alrededor del 25% de los adquiridos. Una enfermedad más extensa en la cirugía inicial se asocia con resultados auditivos peores. Los niños con una inflamación significativa o con tejido cicatricial extenso pueden requerir un procedimiento en dos tiempos, con la resección inicial del colesteatoma y la reparación posterior de las estructuras lesionadas del oído medio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 657

Otitis externa

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

En los lactantes, los dos tercios externos del conducto auditivo son cartilaginosos y el tercio interno es óseo, mientras que en el niño mayor y en el adulto el tercio externo es cartilaginoso y los dos tercios internos son óseos. En la porción ósea el epitelio es más delgado que en la cartilaginosa, no existe tejido subcutáneo y el epitelio está fuertemente adherido al periostio subyacente; los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y las glándulas apocrinas son escasos o ausentes. En la porción cartilaginosa la piel tiene una dermis y un tejido subcutáneo bien desarrollados y contiene folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas apocrinas. La alta viscosidad de las secreciones de las glándulas sebáceas y las secreciones acuosas y pigmentadas de las glándulas apocrinas de la porción más externa del conducto auditivo se combinan con las células de descamación superficial de la piel para formar el **cerumen**, que es una capa protectora cerosa que repele el agua.

La flora normal del conducto auditivo externo se compone principalmente de bacterias aerobias e incluye los estafilococos coagulasa-negativos (v. cap. 208.3), *Corynebacterium* (difteroides; v. cap. 214), *Micrococcus* y, ocasionalmente, *Staphylococcus aureus* (v. cap. 208.1), estreptococos viridans (v. cap. 212) y *Pseudomonas aeruginosa* (v. cap. 232.1). Tanto la **humedad excesiva** (debido a la natación, el baño, o la excesiva humedad ambiental) como la **sequedad** (piel del conducto auditivo seca y escasez de cerumen), así como la presencia de otras enfermedades dermatológicas (como infección previa, eczema y otras formas de dermatitis) y los traumatismos (producedos con el dedo, por un cuerpo extraño o por el uso de bastoncillos de algodón), hacen que la piel del conducto auditivo externo sea vulnerable a la infección por la flora normal o por bacterias exógenas y predisponen a la colonización con bacterias gramnegativas.

ETIOLOGÍA

La otitis externa (también llamada **oído del nadador**, aunque puede ocurrir en ausencia de natación) se debe en la mayoría de las ocasiones a *P. aeruginosa* (hasta el 60%), pero también se pueden aislar *S. aureus*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, estreptococos, estafilococos coagulasa-negativos, difteroides y hongos como *Candida* y *Aspergillus*. La otitis externa se debe a la irritación crónica y la maceración debida a una humedad excesiva en el conducto auditivo. La pérdida del cerumen protector puede influir, al igual que los traumatismos, pero la impactación de cerumen con retención de agua también puede provocar infecciones. La inflamación del conducto auditivo debida a infecciones por virus herpes, virus varicela-zóster y otros exantemas cutáneos, así como el eczema, puede predisponer también a la aparición de otitis externa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma predominante es el inicio rápido (generalmente en 48 h) de dolor agudo (otalgia), generalmente intenso, que se acentúa con la manipulación de la oreja o la presión sobre el trago y el movimiento mandibular. La gravedad del dolor y la sensibilidad (trago, oreja o ambos) pueden ser desproporcionadas respecto al grado de inflamación, debido a que la piel del conducto auditivo externo está estrechamente adherida al pericondrio y periostio

subyacentes. El prurito suele aparecer antes que el dolor, y generalmente es característico de una inflamación crónica del conducto o de una otitis externa aguda en fase de resolución. La hipoacusia de conducción (HC) puede deberse al edema de la piel y de la membrana timpánica (MT), a secreciones serosas o purulentas, o al engrosamiento de la piel del conducto que aparece asociada a la otitis externa crónica.

El edema del conducto auditivo externo, el eritema y la otorrea espesa y grumosa son signos destacados de la enfermedad aguda. El cerumen suele ser blanco y de consistencia blanda, en contraposición a su color amarillo habitual y su consistencia más firme (fig. 657.1). El conducto auditivo suele estar tan sensible e inflamado que no se puede visualizar adecuadamente en su totalidad, ni tampoco la MT, por lo que se debe posponer el examen otoscópico completo hasta que la inflamación aguda disminuya. Si se logra visualizar la MT puede aparecer tanto con un aspecto normal como opaca; su movilidad puede ser normal o, si la MT está engrosada, la movilidad puede estar reducida en respuesta a las presiones positivas y negativas.

Otros hallazgos físicos pueden incluir la existencia de ganglios linfáticos palpables y dolorosos a la palpación en la región periauricular, así como eritema y tumefacción de la oreja y de la piel periauricular. Pocas veces están presentes otros síntomas como parálisis facial, anomalías de otros nervios craneales, vértigo y/o hipoacusia neurosensorial. Si esto ocurre, es probable que se trate de una **otitis externa necrosante (maligna)**, una infección invasiva que afecta al hueso temporal y a la base del cráneo. Por fortuna, esta enfermedad es poco habitual en los niños y se observa únicamente asociada a inmunosupresión o malnutrición grave. En adultos se asocia a la diabetes mellitus.

DIAGNÓSTICO

La otitis externa difusa puede confundirse con la **forunculosis**, la **otitis media** (OM) y con la **mastoiditis** (tabla 657.1). Los forúnculos aparecen en la porción pilosa (más externa) del conducto auditivo; la forunculosis suele causar una tumefacción localizada del conducto limitada a un solo cuadrante, mientras que la otitis externa se asocia con una tumefacción concéntrica y

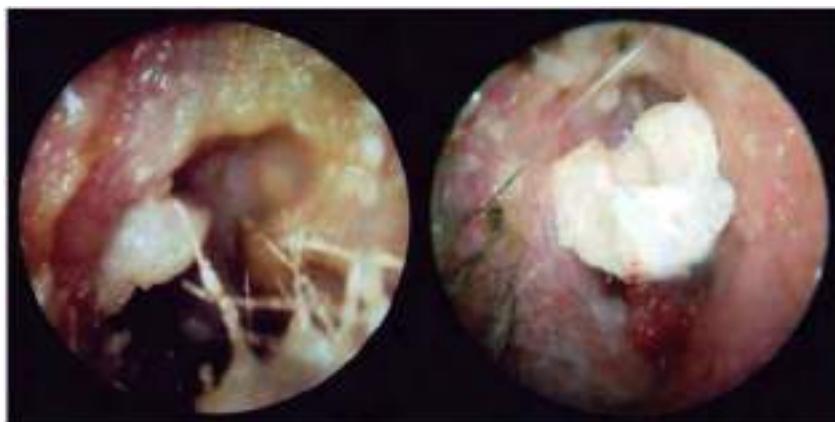


Fig. 657.1 Otitis externa aguda. Se observa eritema, edema y detritus purulentos abundantes en la imagen izquierda. En algunos casos, un conducto edematoso con tejido de granulación (imagen derecha) requiere la colocación de una mecha ótica expandible para ayudar a administrar las gotas óticas tópicas en el contexto agudo. (Por cortesía del Dr. John W. House, Los Angeles, CA.)

Tabla 657.1 Diagnóstico diferencial de los trastornos dolorosos del oído externo y del conducto auditivo

TRASTORNO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Otitis externa aguda	Eritema difuso, tumefacción y dolor del conducto con exudado verdoso o blanquecino; a menudo existe una hipersensibilidad dolorosa de la oreja muy marcada
Otitis externa maligna	Tumefacción intensa y eritema rápidamente progresivos de la oreja, que puede estar desplazada lateralmente
Dermatitis	
Eccema	Antecedentes de atopía, presencia de lesiones en otras zonas; las lesiones son descamativas, eritematosas, pruriginosas y exudativas
Contacto	Antecedentes del uso de cosméticos o de una exposición a sustancias irritantes; las lesiones son descamativas, eritematosas, pruriginosas y exudativas
Seborrea	Dermatitis descamativa, eritematosa, papular; el cuero cabelludo puede tener lesiones descamativas amarillentas gruesas
Psoriasis	Antecedentes o presencia de psoriasis en otras zonas; pápulas eritematosas coalescentes en placas blanquecinas gruesas
Celulitis	Eritema difuso, hipersensibilidad dolorosa y tumefacción de la oreja
Forúnculos	Pápulas eritematosas hipersensibles en áreas con folículos pilosos (tercio distal del conducto auditivo)
Quiste preauricular infectado	Lesiones individuales palpables; antecedentes de tumefacción previa en el mismo sitio; puede aparecer celulitis, que oculta la estructura quística
Picaduras de insectos	Antecedentes de exposición; las lesiones son pápulas eritematosas hipersensibles
Herpes zóster	Lesiones vesiculosa dolorosas en el conducto auditivo y la membrana timpánica en la distribución de los nervios craneales V y VII
Pericondritis	Inflamación del cartílago, generalmente secundaria a celulitis
Tumores	Masa palpable, destrucción de las estructuras circundantes
Cuerpo extraño	Un cuerpo extraño puede causar un traumatismo secundario del conducto auditivo o convertirse en un nido para una infección de dicho conducto
Traumatismo	Hematoma y tumefacción del conducto auditivo; puede haber signos de una fractura de la base del cráneo (otorrea de líquido cefalorraquídeo, hemotímpano)

afecta a la totalidad del conducto. En la OM el tímpano puede estar perforado, intensamente retraido o abultado e inmóvil; la audición suele estar afectada. Si el oído medio está supurando a través de una MT perforada o de un tubo de timpanostomía, puede producirse una otitis externa secundaria; pero si la MT no es visible debido a la otorrea o a la tumefacción del conducto, puede ser difícil distinguir una OM aguda con otorrea de una otitis externa aguda. El dolor que se produce con la manipulación del pabellón auricular y la linfadenitis llamativa no son características habituales de la OM, y su hallazgo ayuda a realizar el diagnóstico diferencial. En algunos pacientes con otitis externa, el edema periauricular es tan extenso que la oreja se desplaza hacia delante, creando una situación que se puede confundir con una mastoiditis aguda y un absceso subperióstico. En la **mastoiditis** el pliegue retroauricular está borrado, mientras que en la otitis externa este pliegue suele estar mejor conservado. En la mastoiditis aguda es común la existencia de antecedentes de OM y de hipoacusia, la sensibilidad a la palpación se percibe sobre las mastoides y no con la movilización del pabellón, y el examen otoscópico puede mostrar un abultamiento de la pared posterior del conducto auditivo externo.

La otalgia referida puede deberse a una enfermedad de los senos paranasales, los dientes, la faringe, la glándula parótida, el cuello y tiroides, así como a los nervios craneales (neuralgia del trigémino) (virus herpes simple, virus varicela-zóster; tabla 654.1).

TRATAMIENTO

Los preparados óticos tópicos que contienen ácido acético con o sin hidrocortisona, o neomicina (activa contra microorganismos grampositivos y algunos graminegativos, sobre todo especies de *Proteus*), polimixina (activa

contra bacilos gramnegativos, fundamentalmente especies de *Pseudomonas spp.*), o una quinolona (ciprofloxacino), con o sin hidrocortisona, son muy eficaces en el tratamiento de la mayoría de las formas de otitis externa aguda. Se debería escoger un antibiótico no ototóxico (quinolona) si existe una perforación conocida de la MT o un tubo de timpanostomía. Si el edema del conducto es muy marcado, puede que deba remitirse al paciente al especialista para su limpieza y que inserte en su interior una mecha. Se suele recomendar el uso de gotas óticas de antibiótico y corticoide. Se puede insertar una mecha en el conducto auditivo y aplicar las gotas tópicas sobre ella 3 veces al día durante 24-48 horas. La mecha se puede retirar a los 2-3 días, momento en el que el edema del conducto auditivo suele haber mejorado notablemente y tanto él como la MT se visualizan mejor. Se continúa con los antibióticos por vía tópica mediante instilación directa. Cuando el dolor es muy intenso puede ser necesaria la administración de analgésicos por vía oral (p. ej., ibuprofeno o paracetamol) durante unos días.

Una persona distinta al paciente debería aplicar las gotas en el conducto auditivo mientras el paciente está en decúbito con el oido afectado hacia arriba. Las gotas deberían llenar el conducto y el paciente debería mantenerse en esa posición durante 3-5 minutos. El movimiento de la oreja hacia delante y hacia atrás con suavidad puede mejorar el llenado del conducto auditivo con las gotas. Los pacientes deberían responder al tratamiento inicial en 48-72 horas. Si no hay mejoría en este intervalo, debería evaluarse de inmediato la aplicación de fármacos y la adherencia al tratamiento, además de plantear un cambio del tratamiento y valorar otros diagnósticos alternativos. En los pacientes con otitis externa grave o recidivante, también debe realizarse una evaluación cuidadosa en busca de

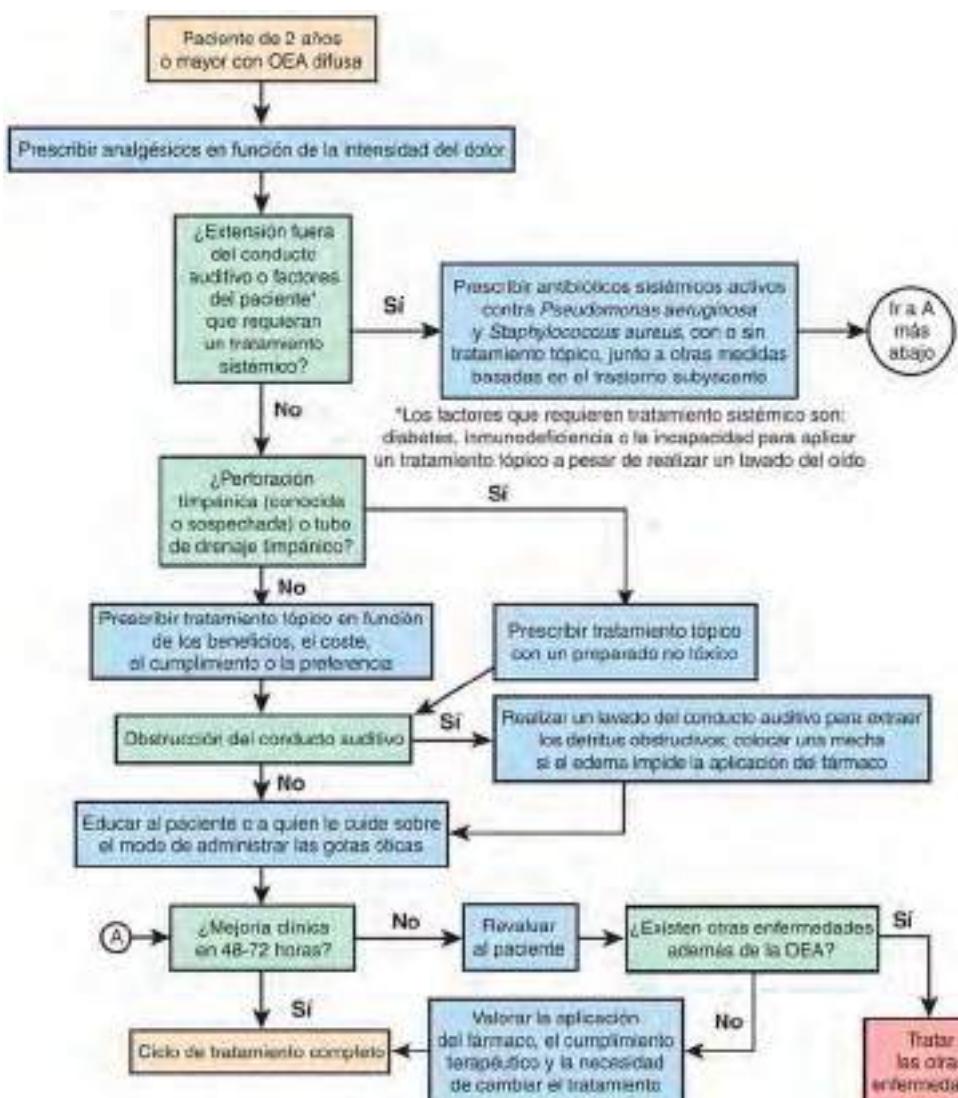


Fig. 657.2 Algoritmo terapéutico de la otitis externa aguda (OEA). (De Rosenfeld RM, Brown L, Cannon CR, et al: Clinical practice guideline: acute otitis externa. Otolaryngol Head Neck Surg 134:S4-S23, 2006. Copyright 2006 American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation, Inc.)

trastornos subyacentes. En la figura 657.2 se muestra un ejemplo de enfoque terapéutico de la otitis externa aguda.

Cuando disminuye el proceso inflamatorio, la limpieza del conducto mediante aspiración, o con un bastoncillo de algodón para eliminar los detritos, mejora la eficacia de la medicación tópica. En las infecciones subagudas y crónicas la limpieza periódica del conducto es esencial. En los casos de otitis externa aguda grave asociada a linfadenitis y fiebre puede estar indicada la administración de antibióticos por vía oral o parenteral; se debe hacer un cultivo del conducto auditivo y modificar entonces el tratamiento antibiótico empírico, si es necesario, basándose en la sensibilidad del microorganismo cultivado. La infección micótica (**otomicosis**) del conducto auditivo externo se caracteriza por detritos algodonosos de color blanco, sobre los que a veces se ven esporas negras. Su tratamiento consiste en la limpieza y aplicación de soluciones antifúngicas, como cotrimazol o nistatina; otros agentes antifúngicos son el acetato de cresilo al 25%, el violeta de genciana al 2% y el timerosal al 1:1.000.

La **otitis externa necrosante**, debida por lo general a *P. aeruginosa* (v. cap. 232.1), requiere un cultivo inmediato, antibióticos intravenosos y pruebas de imagen para evaluar la extensión de la enfermedad. Puede que se requiera una intervención quirúrgica para obtener cultivos o desbridar el tejido desvitalizado.

PREVENCIÓN

Puede ser necesaria una prevención de la otitis externa en los pacientes con tendencia a las recidivas, especialmente los niños que practican natación. La profilaxis más eficaz consiste en la instilación de alcohol diluido o ácido acético (al 2%) inmediatamente después de nadar o del baño. Durante un episodio agudo de otitis externa los pacientes no deben practicar natación y los oídos deben estar protegidos del agua durante el baño. Se puede utilizar un secador de pelo para eliminar la humedad del oído después de nadar como método de prevención. Los bastoncillos de algodón (o de otro material) pueden causar un traumatismo cuando se intenta limpiar un oído normal y deberían evitarse.

OTRAS ENFERMEDADES DEL OÍDO EXTERNO

Forunculosis

Está producida por *S. aureus*, afecta únicamente al tercio externo del conducto auditivo externo que está recubierto de pelo y suele producirse en la porción inferior de la entrada al meato. Las formas leves se tratan con antibióticos activos contra *S. aureus* por vía oral. Si se produce un absceso pueden ser necesarios su incisión y drenaje.

Celulitis aguda

La celulitis aguda del pabellón auricular y del conducto auditivo externo suele deberse a *Streptococcus* del grupo A, y ocasionalmente a *S. aureus*. La piel está eritematosa, caliente e indurada, sin un borde claramente definido. Puede haber fiebre y aparecer, o no, un exudado en el conducto auditivo. La administración de penicilina G o de penicilina resistente a la penicilinasa por vía parenteral constituye el tratamiento de elección.

Pericondritis y condritis

La pericondritis es la infección que afecta a la piel y al pericondrio del cartílago de la oreja; la extensión de esta infección al cartílago se denomina **condritis**. También se puede ver afectado el conducto auditivo, especialmente en su porción lateral. La pericondritis precoz puede ser difícil de diferenciar de una celulitis debido a que ambas se caracterizan por tener la piel enrojecida, edematosa y muy sensible. La principal causa de pericondritis/condritis y celulitis son los traumatismos (accidentales o iatrogénicos, bien sea por laceración o contusión), incluyendo los *piercings* en la oreja (especialmente si se atraviesa el cartílago). El microorganismo que se aísla con más frecuencia en las pericondritis y condritis es *P. aeruginosa*, aunque también se pueden encontrar otros patógenos gramnegativos y, ocasionalmente, grampositivos. El tratamiento se basa en la administración de antibióticos sistémicos, a menudo por vía parenteral; a veces también es necesario realizar un tratamiento quirúrgico para el drenaje de los abscesos o la extirpación de la piel o el cartílago desvitalizados. En caso de infección es obligatorio retirar todo tipo de joyas del pabellón auricular.

Dermatosis

Varias dermatosis (p. ej., seborreica, de contacto, eczematoide infecciosa o neurodermatosa) causan con frecuencia inflamación del conducto auditivo externo. En estas afecciones el rascado y la introducción de microorganismos infecciosos pueden provocar una otitis externa aguda.

La **dermatitis seborreica** se caracteriza por presentar escamas grasas que se descaman y desmenuzan cuando se separan de la epidermis, y es habitual la existencia de alteraciones asociadas en el cuero cabelludo, la frente, las mejillas, las cejas, las áreas retroauriculares y la concha.

La **dermatitis de contacto** de la oreja o del conducto auditivo puede estar producida por los pendientes, así como por el uso de medicaciones tópicas como la neomicina, que puede producir eritema, vesiculación, edema y supuración. También pueden producir una dermatitis de contacto la hiedra venenosa, el roble y el zumaque. Los productos para el cuidado del cabello también se encuentran dentro de los factores implicados como agentes causales en personas sensibles.

La **dermatitis eczematoide infecciosa** está producida por una infección purulenta del conducto auditivo externo, del oído medio o de la mastoides. Este drenaje purulento infecta la piel del conducto, la oreja o ambos. La lesión puede ser exudativa, eritematosa o costrosa.

La **dermatitis atópica** aparece en niños con antecedentes personales o familiares de alergia. El pabellón auricular, en especial el pliegue retroauricular, aparece engrosado, descamativo y excoriado.

La **neurodermatitis** se reconoce porque la epidermis de la concha y del orificio del conducto auditivo presenta un intenso prurito y tiene un aspecto eritematoso y engrosado.

El **tratamiento** de estas dermatosis depende del tipo, pero debería consistir en la aplicación de la medicación apropiada por vía tópica, la eliminación del foco infeccioso o de contacto cuando sea posible su identificación y el control de cualquier afección dermatológica subyacente. Además de los antibióticos tópicos (o antifúngicos en su caso), los esteroides tópicos son útiles si se sospecha una dermatitis de contacto (v. cap. 674.1), atópica (v. cap. 674) o eczematoide.

Virus herpes simple

Véase el capítulo 279.

La infección por este virus puede presentarse en forma de vesículas en el pabellón y en los labios. Estas lesiones se van haciendo secas y costosas con el tiempo y se pueden confundir con el impétigo. La aplicación tópica de una disolución de peróxido de carbamida al 10% en glicerol anhidro es útil para mejorar la sintomatología. El **síndrome de Ramsay Hunt** (herpes zóster ótico con parálisis facial) se puede presentar inicialmente con otalgia, con la aparición posterior de vesículas en el conducto auditivo y en la oreja, junto con parálisis del nervio facial y dolor. También se pueden ver afectados otros nervios craneales, especialmente el VIII. El tratamiento del herpes zóster ótico consiste en agentes antivirales sistémicos, como el aciclovir, junto con corticoides sistémicos. Se calcula que, al menos, un 50% de los pacientes con un síndrome de Ramsay Hunt no consigue una recuperación completa de la función de su nervio facial.

Miringitis bullosa

Esta afección se suele asociar a infecciones agudas de las vías respiratorias altas, y aparece como una infección del oído acompañada de un dolor más intenso de lo habitual. En la exploración otoscópica se pueden apreciar vesículas hemorrágicas o serosas (bullas) en la MT. Esta enfermedad es a veces difícil de diferenciar de una OM aguda, ya que una gran ampolla se puede confundir con un abombamiento de la MT. Los microorganismos causales son los mismos que en el caso de la OM aguda, e incluyen tanto a las bacterias como a los virus. Su tratamiento consiste en el empleo de antibióticos empíricos y analgésicos. En los casos de dolor muy intenso se puede añadir al ibuprofeno o a la codeína la instilación de gotas otológicas con un anestésico tópico, que aliviarán al paciente. La incisión de las ampollas, aunque no es necesaria, mejora rápidamente el dolor.

Exostosis y osteomas

Las exostosis representan una hiperplasia benigna del pericondrio y del hueso subyacente. Las que afectan al conducto auditivo externo aparecen con frecuencia en las personas que suelen nadar en agua fría. Las exostosis tienen una base ancha de implantación y a menudo son múltiples y bilaterales. Los osteomas constituyen crecimientos óseos benignos en el conducto auditivo y su causa es desconocida (v. cap. 528). Normalmente son únicos, y se implantan mediante un pedículo fino a la sutura timpanoescamosa o a la sutura timpanomastoidea. Ambas formaciones aparecen con más frecuencia en varones, y son más comunes las exostosis que los osteomas. Su tratamiento quirúrgico está indicado cuando las masas de gran tamaño provocan la impactación del cerumen, la obstrucción del conducto auditivo o hipoacusia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 658

Otitis media

Joseph E. Kerschner y Diego Preciado

El término **otitis media** (OM) engloba 2 categorías principales: infección aguda, que recibe la denominación de **otitis media aguda** (OMA) o supurativa, y la inflamación acompañada de derrame en el oído medio (DOM), llamada **OM no supurativa o secretora, u otitis media con derrame** (OMD). Estos dos tipos principales de OM están interrelacionados: a la infección aguda le suele suceder una inflamación residual y un derrame que, a su vez, predispone a los niños a una infección recidivante. El DOM es una característica tanto de la OMA como de la OMD y es una manifestación de la inflamación subyacente de la mucosa del oído medio. El DOM provoca la hipoacusia de conducción (HC) asociada con la OM, que oscila de 0 hasta 50 dB de hipoacusia.

Las cifras máximas de incidencia y prevalencia de OM se producen durante los 2 primeros años de vida. Más del 80% de los niños han tenido al menos un episodio de OM a los 3 años. La OM es la causa más frecuente de consultas pediátricas en Estados Unidos y figura de manera significativa en el diagnóstico diferencial de la fiebre. La OM recidivante es la única o la principal razón para la indicación de practicar una miringotomía con inserción de tubos de timpanostomía y una adenoidectomía, que son las intervenciones quirúrgicas que con mayor frecuencia se realizan en los lactantes y niños pequeños. La OM también es la causa más frecuente de hipoacusia adquirida en la infancia. La OM tiene una tendencia a la cronicidad y la recidiva. Cuanto antes sufra un niño en su vida el primer episodio de otitis, mayor será la frecuencia de las recidivas, gravedad y persistencia de OMD.

Puede ser difícil establecer un diagnóstico exacto de OMA en lactantes y niños pequeños (figs. 658.1 a 658.3). Los síntomas pueden no ser evidentes, sobre todo en lactantes de corta edad y en los estadios crónicos de la enfermedad. La visualización precisa de la membrana timpánica (MT) y de la cavidad timpánica puede ser difícil debido a la anatomía, a la colaboración del paciente o al bloqueo por el cerumen, cuya extracción puede ser muy complicada y laboriosa. Las anomalías del tímpano pueden ser muy sutiles y difíciles de apreciar. Debido a estas dificultades se realizan frecuentemente tanto sobrediagnósticos como infradiagnósticos.

EPIDEMIOLOGÍA

Varios factores influyen en la aparición de una OM, como la edad, el sexo, la raza, los antecedentes genéticos, el nivel socioeconómico, la lactancia materna, el grado de exposición al humo del tabaco, el grado de exposición a otros niños, la presencia o ausencia de alergia respiratoria, la estación del año

y el estado de vacunación antineumocócica. Los niños con ciertos tipos de inmunodeficiencias y anomalías craneofaciales congénitas (paladar hendido) son especialmente propensos a padecer una OM.

Edad

La edad de inicio de la OM es un factor predictivo importante del desarrollo de OM recidivante y crónica, de modo que cuanto más precoz sea la edad de inicio, mayor será el riesgo de presentar estas dificultades más adelante en la vida. El desarrollo de al menos un episodio de OM se describe en el 63-85% de los niños a los 12 meses y en el 66-99% a los 24 meses. El porcentaje de días con DOM es del 5-27% durante el primer año de vida y del 6-18% durante el segundo. Los porcentajes son más altos a los 6-20 meses de vida. Despues de los 2 años la incidencia y la prevalencia de OM disminuyen progresivamente, aunque la enfermedad sigue siendo relativamente común durante los primeros años escolares. Dentro de las posibles causas de esta mayor incidencia que se observa en lactantes y niños pequeños se encuentran la inmadurez del sistema inmunitario y unos factores tubáricos desfavorables, tanto estructurales como funcionales.

Sexo

Los datos epidemiológicos sugieren que la incidencia de OM es mayor en niños que en niñas, aunque en algunos estudios no se han observado diferencias relacionadas con el sexo en cuanto a la aparición de OM.

Raza

La OM es especialmente prevalente y grave entre los nativos americanos, los inuit y los niños australianos indígenas. Los estudios que comparan la incidencia de OM en niños de raza blanca con los de raza negra han ofrecido resultados contradictorios.

Antecedentes genéticos

Es habitual observar que las enfermedades del oído medio presentan una tendencia a concentrarse en determinadas familias, y existen numerosos estudios que han propuesto que la OM tiene un componente hereditario. El grado de concordancia en la incidencia de la OM es mucho mayor en los gemelos monogigóticos que entre los digigóticos.

Nivel socioeconómico

Entre los elementos que contribuyen a la asociación de la pobreza con la OM se incluyen el hacinamiento, las condiciones higiénicas limitadas, la alimentación deficiente, el acceso limitado a la asistencia sanitaria y los escasos recursos para el cumplimiento de las prescripciones médicas.

Lactancia materna frente a leche artificial

La mayoría de los estudios que han examinado esta cuestión han encontrado un efecto protector de la lactancia materna frente a la OM. Este efecto protector puede adquirir mayor importancia en el caso de los niños con



Fig. 658.1 Algoritmo para diferenciar entre una otitis media aguda y una otitis media con derrame. MT, membrana timpánica.

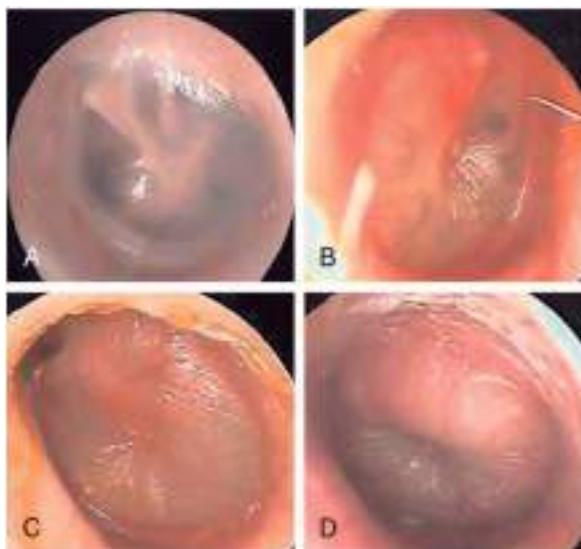


Fig. 658.2 Ejemplos de una membrana timpánica normal (**A**) y de un abombamiento leve (**B**), moderado (**C**) e intenso (**D**) de la membrana timpánica debido a derrame en el oído medio. (Por cortesía de Alejandro Hoberman, MD.)

desventajas socioeconómicas. El efecto protector es atribuible a la leche en sí misma y no a la mecánica de la lactancia.

Exposición al humo del tabaco

La exposición al humo del tabaco se considera un factor de riesgo evitable significativo en el desarrollo de OM. Los estudios que han examinado medidas objetivas para determinar la exposición pasiva de los lactantes al humo del tabaco, como los niveles de cotinina, han identificado de forma constante una relación significativa entre dicho humo y la OM.

Exposición a otros niños

La OM es más frecuente con una exposición repetida a otros niños, tanto en el hogar como en la guardería. En conjunto, pero de forma independiente, el nivel socioeconómico familiar y el grado de exposición a otros niños constituyen los dos factores de riesgo identificables principales para el desarrollo de OM.

Estación del año

De acuerdo con el patrón de aparición de las infecciones de las vías respiratorias altas en general, las cifras más altas de incidencia de OM se observan durante los meses fríos y las menores durante los meses cálidos. En la OM es probable que estos hallazgos dependan en gran medida de la asociación significativa entre OM y enfermedades respiratorias virales.

Anomalías congénitas

La OM es universal entre los lactantes con hendiduras palatinas no corregidas y también es muy prevalente entre los niños que presentan un paladar hendidio submucoso, otras anomalías craneofaciales y el síndrome de Down (v. cap. 98.2). La característica común en estas anomalías congénitas es una deficiencia de la función de la trompa de Eustaquio, que predispone a estos niños a las enfermedades del oído medio.

Otros factores

El uso del chupete se ha asociado con una mayor incidencia de OM y de su recidiva, aunque el efecto es escaso. Ni la edad materna ni la estación del año en la que nace el niño parecen influir en la aparición de OM una vez que se tienen en cuenta otros factores demográficos. Algunos autores sugieren una asociación de la OM con la alimentación mediante biberón en decúbito (biberón apoyado). Los niños con infección por VIH tienen un riesgo elevado de OM recidivante.

ETIOLOGÍA

Otitis media aguda

Se pueden aislar bacterias patógenas en el exudado del oído medio mediante técnicas de cultivo estándar en la mayoría de los casos de OMA bien

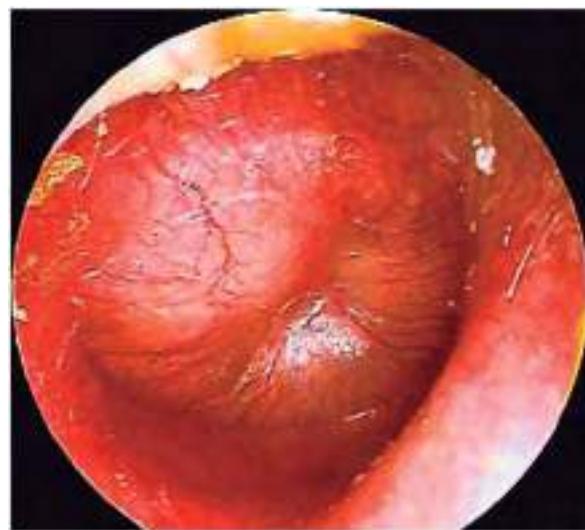


Fig. 658.3 Aspecto de la membrana timpánica en una otitis media aguda.

documentada. Hay tres patógenos que predominan en la OMA: *Streptococcus pneumoniae* (v. cap. 209), *Haemophilus influenzae* no tipificable (v. cap. 221) y *Moraxella catarrhalis* (v. cap. 223). La incidencia global de estos microorganismos ha variado con el uso de la vacuna neumocócica conjugada. El uso generalizado de la vacuna 13-valente con cobertura expandida de serotipos en comparación con la vacuna conjugada antineumocócica 7-valente ha reducido aún más la prevalencia de *S. pneumoniae* como causa de OMA, en particular el serotipo virulento 19A. Otros patógenos menos frecuentes son los estreptococos del grupo A (v. cap. 210), *Staphylococcus aureus* (v. cap. 208.1) y microorganismos gramnegativos. En los recién nacidos y en los lactantes muy pequeños hospitalizados se encuentran con mucha frecuencia microorganismos gramnegativos y *S. aureus*, mientras que en los pacientes del entorno ambulatorio la distribución de los patógenos en estos lactantes de corta edad es similar a la de los más mayores. Las técnicas moleculares para identificar los patógenos bacterianos no cultivables han sugerido la relevancia de otras especies bacterianas como *Alloiococcus otitidis*.

Los virus respiratorios también se pueden encontrar en los exudados del oído medio de niños con OMA de forma aislada o, como ocurre en la mayoría de los casos, en asociación con bacterias patógenas. De estos virus, los rinovirus y el virus respiratorio sincitial son los que se encuentran más a menudo. La OMA es una complicación habitual en los niños que desarrollan una bronquiolitis; sin embargo, el aspirado procedente del oído medio contiene normalmente bacterias patógenas, lo que indica que el virus respiratorio sincitial pocas veces (o ninguna) es la única causa de sus OMA. Cuando se utilizan mediciones más precisas de las bacterias viables que las técnicas de cultivo estándar (p. ej., análisis de reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) puede demostrarse una tasa mucho mayor de patógenos bacterianos. Sigue sin confirmarse si los virus por sí solos pueden causar la OMA en cualquier circunstancia o si su papel se limita a preparar el medio para la invasión bacteriana y, quizás también, amplificar el proceso inflamatorio e interferir en la resolución de la infección bacteriana. Los patógenos virales tienen una influencia negativa sobre la función de la trompa de Eustaquio y pueden alterar la función inmunitaria local, incrementar la adherencia bacteriana y modificar la dinámica farmacocinética, lo que reduce la eficacia de los antibióticos.

Otitis media con derrame

Los patógenos que se encuentran típicamente en la OMA también se pueden recoger en alrededor del 30% de los niños con OMD cuando se usan técnicas de cultivo estándar. Sin embargo, con el uso de la reacción en cadena de la polimerasa, el DOM contiene ADN bacteriano y/o ARN vírico viable en una proporción mucho mayor de estos niños. Estos pacientes no tienen derrames estériles, como se pensaba con anterioridad. Existen biopelículas de bacterias patógenas en la mucosa del oído medio y en el tejido adenoideo en la mayoría de los niños con OM crónica. Las biopelículas constan de bacterias agregadas y adherentes, incluidas en una matriz extracelular y en trampas de neutrófilos extracelulares, que permite la protección contra los antimicrobianos, y su presencia puede contribuir a la persistencia de los patógenos y a la refractariedad de la OM crónica al tratamiento antibiótico (v. cap. 223).

PATOGENIA

Un proceso patológico multifactorial, el perfil de riesgo y las interacciones entre el huésped y el patógeno desempeñan papeles importantes en la patogenia de la OM. Diversos factores, como las alteraciones del aclaramiento mucociliar debido a la exposición repetida a virus que tiene lugar en las guarderías o a la exposición al humo del tabaco pueden inclinar la balanza de la patogenia en el caso de patógenos de OM menos virulentos a su favor, sobre todo en niños con una predisposición especial del huésped.

Factores anatómicos

Los pacientes con anomalías craneofaciales significativas que afectan a la función de la trompa de Eustaquio tienen una mayor incidencia de OM. Durante la patogenia de OM la trompa de Eustaquio presenta una menor eficacia a la hora de ventilar el espacio del oído medio.

En circunstancias normales la trompa se cierra pasivamente y se abre por la contracción del músculo tensor del velo del paladar. En relación con el oído medio, la trompa parece tener tres funciones principales: ventilación, protección y drenaje. La mucosa del oído medio depende de un aporte continuo de aire desde la nasofaringe, que le llega a través de la trompa de Eustaquio. La interrupción de este proceso ventilatorio por la existencia de una obstrucción tubárica desencadena una compleja respuesta inflamatoria que incluye la aparición de una metaplasia secretora, una afectación del sistema de transporte mucociliar y un derrame de líquido en el interior de la cavidad timpánica. Las mediciones de la función tubárica han demostrado que dicha función es subóptima durante los episodios de OM, con mayores presiones de apertura.

La obstrucción tubárica puede deberse a un bloqueo extraluminal por un tejido linfoide nasofaríngeo hipertrófico, o un tumor, o bien por una obstrucción intraluminal por el edema inflamatorio de la mucosa de la trompa, sobre todo como consecuencia de una infección viral de las vías respiratorias altas. La disminución paulatina de la distensibilidad de la pared de la trompa de Eustaquio que se produce con el aumento de la edad puede ayudar a comprender la disminución progresiva de la incidencia de OM que se observa cuando los niños crecen. Las funciones de protección y de drenaje de la trompa también pueden estar implicadas en la patogenia de la OM. Por tanto, si la trompa de Eustaquio está abierta o es excesivamente distensible, puede que no proteja al oído medio contra el reflujo de secreciones nasofaríngeas infecciosas, mientras que el trastorno de la función de aclaramiento mucociliar puede contribuir tanto al establecimiento como a la persistencia de la infección. La trompa de los lactantes y de los niños pequeños, que es más corta y presenta una orientación más horizontal, incrementa la probabilidad de reflujo desde la nasofaringe y dificulta el drenaje gravitatorio pasivo a través de la trompa.

Los niños con **anomalías craneofaciales** tienen una mayor incidencia de OM asociada con las anomalías de la función tubárica. En niños con una hendidura palatina, en quienes la OM es un hallazgo casi universal, uno de los principales factores subyacentes en la aparición de la inflamación crónica del oído medio parece ser el trastorno del mecanismo de apertura de la trompa de Eustaquio. Entre los posibles factores se incluyen los cambios musculares, los factores de distensibilidad tubárica y el funcionamiento valvular velofaríngeo deficiente, que puede alterar las relaciones aerodinámicas y hidrodinámicas en la nasofaringe y en las porciones proximales de la trompa de Eustaquio. En los niños con otras anomalías craneofaciales o con síndrome de Down, la alta prevalencia de OM se atribuye a la presencia de anomalías tubáricas estructurales y/o funcionales. La evaluación histológica de la trompa de Eustaquio en estos pacientes demuestra tales anomalías.

Factores del huésped

La eficacia del sistema inmunitario de un niño en respuesta a las agresiones bacterianas y víricas de la vía respiratoria superior y del oído medio durante la primera infancia probablemente sea el principal factor que determine cuáles son los niños propensos a la otitis. Lo más probable es que la maduración del sistema inmunitario durante la primera infancia sea el elemento principal que permite la reducción de la incidencia de OM con la edad. En algunos niños con OMA recidivantes se observa una deficiencia de inmunoglobulina (Ig) A, pero su relevancia es cuestionable; muchos niños con deficiencia de IgA no presentan episodios de OMA recidivante. La deficiencia selectiva de subclases de IgG (a pesar de tener unas cifras normales de IgG total en el suero) también se puede encontrar en niños con OMA recidivante, asociada con infecciones pulmonares y sinusales también recidivantes; es probable que esta sea la causa subyacente de la susceptibilidad ante las infecciones. Los niños con infección por el VIH tienen episodios recidivantes y difíciles de tratar de OMA en el 1.^º y 2.^º años de vida. Los niños que padecen OM recidivante no asociada a infección recidivante en otras localizaciones pocas veces tienen una inmunodeficiencia fácil de identificar. La prueba de que

inmunodeficiencias leves intervienen en la patogenia de la OMA recidivante la aportan los estudios que implican a la respuesta de anticuerpos contra varios tipos de infección y de inmunización, por la observación de que la lactancia materna, en contra de la leche artificial, confiere una cierta protección contra la aparición de OM en lactantes con hendidura palatina y por los estudios en los que los niños pequeños con OMA recidivante consiguen un cierto grado de protección mediante la administración intramuscular de Ig polisacáridas bacterianas o de Ig policlonales por vía intravenosa. Estas evidencias, junto con la disminución demostrada de la incidencia de infecciones de las vías respiratorias superiores y de OM a medida que el sistema inmunitario infantil madura, indican la relevancia del sistema inmunitario innato del niño en la patogenia de la OM (v. cap. 150).

Patógenos virales

Aunque la OM puede aparecer y persistir en ausencia de una infección aparente de las vías respiratorias, la mayoría de los episodios, si no todos, se inicián por una infección vírica o bacteriana de las vías respiratorias altas. En un estudio realizado en niños que iban a la guardería, la OMA se observó en alrededor del 30-40% de los niños con enfermedades respiratorias provocadas por virus sincitial respiratorio (v. cap. 287), virus de la gripe (v. cap. 285) o adenovirus (v. cap. 289), y en alrededor del 10-15% de los niños que padecían enfermedades respiratorias causadas por virus parainfluenza (v. cap. 286), rinovirus (v. cap. 290) o enterovirus (v. cap. 277). La infección vírica de las vías respiratorias altas provoca una liberación de citocinas y de mediadores de la inflamación, algunos de los cuales pueden producir una disfunción de la trompa de Eustaquio.

Los virus respiratorios también pueden favorecer la colonización y la adherencia bacterianas en la nasofaringe y debilitar las defensas inmunitarias del huésped contra la infección bacteriana.

Alergia

Las evidencias de que la alergia respiratoria es un factor etiológico principal de la OM no son convincentes, aunque en los niños que tienen alergia y OM parece posible que la otitis pueda agravarse por la alergia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y los signos de la OMA son muy variables, sobre todo en los lactantes y en los niños pequeños. En estos pueden existir signos de otalgia, que suele manifestarse por irritabilidad, cambios en los hábitos de sueño o de alimentación y, en ocasiones, porque el niño se lleva las manos a las orejas o se da tirones de ellas. Sin embargo, el tirarse de la oreja por sí sola tiene poca sensibilidad y especificidad. También puede haber fiebre, que en ocasiones puede ser el único signo. La rotura de la MT con otorrea purulenta es infrecuente. Asimismo, existen síntomas sistémicos y de afectación de las vías respiratorias altas, aunque a veces el niño está asintomático y la OMA se descubre en un reconocimiento médico rutinario. La escala de gravedad de los síntomas de otitis media aguda (AOM-SOS, *Acute Otitis Media Severity of Symptom*) es una escala validada de síntomas de 5 ítems que ha demostrado ser una herramienta beneficiosa para monitorizar los síntomas de OMA en pacientes y estudios de eficacia antimicrobiana en la OM. La OMD no se suele acompañar de una sintomatología muy llamativa, pero suele asociarse a una hipoacusia, que puede manifestarse como alteraciones de los patrones del habla, pero a menudo no se detecta si es unilateral o leve, sobre todo en los niños más pequeños. La OMD también puede asociarse a alteraciones del equilibrio o a desequilibrio, y los niños más mayores pueden referir molestias leves o una sensación de plenitud en el oído.

EXPLORACIÓN DEL TÍMPANO

Otoscopia

Se dispone de dos tipos de cabezales de otoscopio: el **quirúrgico u operatorio** y el **diagnóstico o neumático**. El cabezal quirúrgico incorpora una lente que gira sobre un arco amplio y una fuente abierta de luz, permitiendo el acceso fácil de los instrumentos del examinador al conducto auditivo externo y a la MT. El empleo del cabezal quirúrgico es óptimo para la extracción de cerumen o restos del conducto auditivo externo bajo observación directa, y es necesario para realizar satisfactoriamente una timpanocentesis o mirin-gotomía. El cabezal diagnóstico incorpora una lente mayor, una fuente cerrada de luz y un resalte o tetón donde se acopla un manguito de goma terminado en una perilla. Cuando un espéculo colocado en el cabezal se encaja ajustadamente dentro del conducto auditivo, se forma una cámara aérea hermética que comprende la cavidad aérea del cabezal del otoscopio, el manguito y la perilla de goma, el espéculo y la porción proximal del conducto auditivo externo. Aunque la exploración del oído en los niños pequeños es un procedimiento relativamente invasivo que suele chocar con la falta de colaboración del paciente, puede mejorarse si se realiza con el

mínimo dolor posible. La porción externa del conducto auditivo contiene piel pilosa, grasa subcutánea y cartílago, que permiten colocar el espéculo con unas molestias relativamente escasas. La porción más cercana a la MT está compuesta de hueso y solo está recubierta por piel, sin estructuras anexiales ni grasa subcutánea; si se empuja el espéculo demasiado dentro y se coloca en esta zona se suele causar una abrasión cutánea y dolor. Para disminuir estas molestias y mejorar el ajuste del espéculo consiguiendo un sellado hermético del conducto, se pueden usar espéculos con la punta de goma o espéculos plásticos con la punta recubierta de una funda de goma, lo que facilita la otoscopía neumática.

El aprendizaje de la técnica de la **otoscopia neumática** es fundamental para poder valorar los oídos infantiles, así como para establecer un diagnóstico preciso de OMA. Si se observa a través del otoscopio mientras se presiona y se suelta de forma alternativa y con suavidad la pera de goma, se puede calcular el grado de movilidad de la MT como respuesta tanto a la presión positiva como a la negativa, lo que proporciona una evaluación esencial sobre la existencia de líquido en el oído medio, que es un signo patognomónico de la OMA y la OMD (v. fig. 658.1). Con ambos tipos de cabezal otoscópico es esencial una iluminación potente para conseguir la visualización adecuada de la MT.

Limpieza del conducto auditivo externo

Los oídos infantiles presentan una «autolimpieza», debido a la migración de la epidermis cutánea del conducto auditivo. La limpieza del cerumen con bastoncillos de algodón por parte de los progenitores empeora la impactación del cerumen al empujarlo y compactarlo en la profundidad del conducto. Si el cerumen impide visualizar la MT, se debería extraer. Esto puede realizarse mediante observación directa con una luz frontal o a través del cabezal quirúrgico del otoscopio, empleando una cucharilla de oído o por aspiración suave usando una cánula de aspiración de oído del n.º 5 o del n.º 7 de French. Durante la realización de estas maniobras es muy conveniente la contención del lactante o del niño pequeño en decúbito prono, girando su cabeza hacia la izquierda o hacia la derecha según el oído que se vaya a limpiar. En los niños suficientemente mayores para colaborar, lo cual suele ocurrir alrededor de los 5 años, la limpieza del conducto auditivo se suele conseguir más fácilmente y de forma menos traumática mediante el lavado que por extracción mecánica, siempre que se tenga la seguridad de que no existe una perforación de la MT.

Hallazgos otoscópicos en el tímpano

Las características esenciales de la MT consisten en su contorno, el color, la translucidez, los cambios estructurales (si existen) y su movilidad. La MT se divide anatómicamente en la pars tensa y la pars flaccida. La pars tensa incluye los dos tercios inferiores del tímpano por debajo de la apófisis lateral del martillo. Su contorno es **ligevemente cóncavo**; las anomalías pueden consistir en congestión o abombamiento, o por el contrario, en una retracción extrema. El color normal de la pars tensa es **gris perla** y la pars flaccida es ligeramente más vascular. El eritema puede ser un signo de inflamación o infección, pero salvo que sea intenso, cuando aparece aislado puede deberse al llanto del niño o a una hiperemia vascular. Una blancura anómala puede estar provocada tanto por fibrosis como por la presencia de derrame en el interior de la cavidad del oído medio; este derrame también puede conferir al tímpano un color ambarino, amarillo pálido o (en menos ocasiones) azulado. En pocas ocasiones, un área blanquecina focal persistente puede ser indicativa de un colesteatoma congénito en el oído medio. En condiciones normales la membrana es translúcida, aunque puede considerarse normal cierto grado de opacidad en los primeros meses de la vida; después, la opacificación denota bien fibrosis o, más frecuentemente, la presencia de un derrame subyacente. Los cambios estructurales son las cicatrices, las perforaciones y las bolsas de retracción. Las retracciones o perforaciones, sobre todo en el cuadrante posterosuperior, o pars flaccida, de la MT pueden ser un signo de la formación de un colesteatoma. De todas las características visibles de la MT, la movilidad es la más sensible y específica para determinar la presencia o ausencia de DOM. La movilidad no suele ser un fenómeno de «todo o nada». La ausencia total de movilidad se observa en caso de perforación de la MT, que puede producirse después de un aumento sustancial de la presión en el oído medio asociado a un derrame. Cuando no existe una perforación, el hallazgo más común en caso de DOM es una afectación notable de la movilidad. El abombamiento de la MT es el hallazgo más específico de OMA (97%), pero su sensibilidad es menor (51%) (v. fig. 658.2).

Diagnóstico

El diagnóstico de OMA según las guías de la American Academy of Pediatrics de 2013 debería realizarse en los niños que presenten:

- ◆ Un abombamiento moderado o intenso de la MT u otorrea de inicio reciente no causada por otitis externa
- ◆ Un abombamiento leve de la MT y otalgia o eritema intenso de reciente aparición (<48 h).

El **diagnóstico de OMA no** debe realizarse en niños sin DOM.

La OMA y la OMD pueden evolucionar de la una a la otra sin una clara diferencia en los hallazgos físicos; hasta cierto punto es arbitrario cualquier esquema para establecer una diferenciación entre ellas. Sin embargo, dado que actualmente las resistencias bacterianas están aumentando, la distinción entre OMA y OMD es relevante a la hora de establecer el tratamiento, porque la OMD sin infección aguda no requiere tratamiento antibiótico. Una otorrea purulenta de reciente aparición es indicativa de una OMA; por tanto, la dificultad para diferenciar clínicamente estas dos afecciones se limita a los casos en los que no existe otorrea purulenta. Tanto la OMA sin otorrea como la OMD se acompañan de signos físicos de DOM, como son la presencia de, al menos, dos de las tres anomalías de la MT siguientes: una coloración blanca, amarilla, ambarina o (en menos ocasiones) azulada, una opacificación mayor que la producida por la fibrosis y una movilidad disminuida o ausente. Por otro lado, en la OMD se visualizan por detrás del tímpano tanto niveles hidroaéreos como burbujas de aire perfiladas por pequeñas cantidades de líquido, lo cual a menudo es indicativo de una resolución inminente (v. fig. 658.3).

Para apoyar el diagnóstico de OMA en un niño que presenta un derrame líquido en el oído medio, debe existir además una congestión o un abombamiento bien definidos de la MT, con o sin eritema acompañante, o, como mínimo, el DOM debe estar acompañado de una otalgia con repercusión clínica marcada. A menos que sea intenso, el eritema como único hallazgo es insuficiente. El eritema sin otras anomalías de la MT puede estar producido por el llanto o por hiperemia vascular. En la OMA el martillo puede estar oculto y el tímpano puede presentar un aspecto abombado, parecido al de una rosquilla con una depresión central en lugar de un orificio (v. fig. 658.3). En pocas ocasiones la MT puede estar oculta bajo una ampolla superficial o tener un aspecto adoquinado. La miringitis bulbosa es una manifestación física de la OMA y no una entidad etiológicamente independiente. Pasados unos días desde su comienzo, la congestión de la membrana puede disminuir, incluso aunque la infección continúe todavía presente.

En la OMD el abombamiento de la MT puede ser escaso, ausente, o puede aparecer el tímpano retraído (fig. 658.4); tampoco existe eritema o puede ser muy leve, pero puede incrementarse con el llanto del niño o con el traumatismo superficial sobre el conducto auditivo externo provocado durante la limpieza de cerumen del mismo.

Tanto antes como después de haber padecido episodios de OM, y en otras ocasiones sin estos antecedentes, la MT puede estar retraída como consecuencia de una presión aérea negativa en el oído medio. Es posible que la causa sea una difusión más rápida del aire desde la cavidad del oído medio que su restitución a través de la trompa de Eustaquio. La retracción leve suele ser autolimitada, aunque en algunos niños se acompaña de una HC leve. Una retracción más intensa es más preocupante, como se discute más adelante en la sección correspondiente a las secuelas de la OM.



Fig. 658.4 Aspecto de la MT en la otitis media con derrame.

Otitis media asociada a conjuntivitis

La aparición simultánea de conjuntivitis purulenta y eritematosa con una OM ipsilateral es una presentación bien conocida, que se debe en la mayoría de los niños a *H. influenzae* no tipificable. La enfermedad suele estar presente en varios miembros de la familia y afecta a niños pequeños y a lactantes. Los antibióticos oculares tópicos son ineficaces. Dada la prevalencia actual de microorganismos resistentes, esta asociación clínica puede ser importante a la hora de escoger el antibiótico, optando por antibióticos orales (v. más adelante) que sean eficaces contra formas resistentes de *H. influenzae* no tipificables.

Otitis media purulenta asintomática

En pocas ocasiones, en una exploración de rutina, algunos niños que no tienen fiebre, irritabilidad ni ningún otro signo evidente de infección, mostrarán un DOM purulento evidente y abombamiento de la MT. Aunque es una presentación infrecuente de OM «aguada», el abombamiento de la MT y la purulencia evidente del derrame requerirán un tratamiento antimicrobiano.

Timpanometría

La timpanometría, también denominada **prueba de inmitancia acústica**, es una prueba simple, rápida y no traumática que, si se realiza de forma correcta, ofrece una evidencia objetiva de la presencia o ausencia de DOM. El timpanograma proporciona información sobre la **distensibilidad de la MT** en términos electroacústicos que se puede considerar como un equivalente aproximado de la movilidad de la MT que se percibe visualmente durante la otoscopia neumática. La absorción del sonido por parte de la MT varía inversamente con su rigidez, y la rigidez de la membrana es mínima, y por consiguiente su admitancia es mayor cuando la presión de aire que actúa sobre las dos superficies (la presión del aire del oído medio y la presión del aire en el conducto auditivo externo) es igual. En palabras sencillas, todas aquellas situaciones que tiendan a aumentar la rigidez de la MT (por ejemplo, la fibrosis o una acumulación de líquido en el oído medio) reducen su distensibilidad, lo que se registra como un aplanamiento de la curva del timpanograma. Un oído medio lleno con líquido suele tener una MT muy poco distensible, por lo que su gráfica timpanométrica es aplana.

Los **timpanogramas** se pueden agrupar en tres categorías (fig. 658.5). Se considera que los trazados que se caracterizan por un gradiente relativamente pronunciado (p. ej., el valor máximo en forma de ángulo agudo) y una presión del aire del oído medio (localización del valor máximo en términos de presión aérea) que se aproxima a la presión atmosférica (v. fig. 658.5A) (curva de tipo A) indican un estado normal del oído medio. Los registros caracterizados por una gráfica baja o ausente suelen denominarse curvas «**planas**» o de tipo B (v. fig. 658.5B) y suele considerarse que estas curvas indican la presencia de una anomalía del oído medio que está provocando una disminución de la distensibilidad timpánica. La presencia de un derrame líquido en el oído medio es la anomalía que con mayor frecuencia produce esta alteración en los lactantes y niños pequeños. Las curvas que se caracterizan por presentar hallazgos intermedios, como cierta disminución de la curva, a veces asociada a un gradiente suave (valor máximo en forma de ángulo obtuso), o un pico de presión aérea negativa en el oído medio (a menudo denominado tipo «C»), o combinaciones de estos rasgos (v. fig. 658.5C) pueden, o no, estar asociadas a la presencia de un DOM, y deben considerarse como no diagnósticas o equívocas respecto a la OM. Sin

embargo, los timpanogramas de tipo C sugieren una disfunción tubárica y la existencia de una patología activa en el oído medio, por lo que requieren seguimiento.

Al interpretar un timpanograma se debe observar la medición de volumen que ofrece. La respuesta timpanométrica de tipo B se analiza en el contexto del volumen registrado. Un trazo plano con un volumen «bajo» ($\leq 1 \text{ ml}$) suele reflejar solo el volumen del conducto auditivo externo, lo que corresponde a un DOM, que impide el movimiento de un timpano intacto. Un trazo plano con un volumen alto ($> 1 \text{ ml}$) suele reflejar el volumen del conducto auditivo y del espacio del oído medio, lo que corresponde a una perforación (o a la existencia de un tubo de timpanostomía permeable) de la MT. En los niños con tubos de timpanostomía, un timpanograma plano con un volumen $< 1 \text{ ml}$ sugerirá que el tubo está obstruido o no funciona, así como la existencia de líquido en el oído medio, mientras que un timpanograma plano con un volumen $> 1 \text{ ml}$ sugerirá que el tubo está permeable.

Aunque la timpanometría es bastante sensible a la hora de detectar un DOM, puede verse limitada por la falta de colaboración del paciente, la habilidad del profesional que realiza la prueba y la edad del niño (cuanto más pequeños menos fiable es el resultado). El uso de la timpanometría puede ser útil para el cribado en la consulta, puede complementar la exploración de los pacientes poco colaboradores y puede ayudar a identificar a los pacientes que requieren una atención adicional debido a que sus timpanogramas son anómalos. La timpanometría también se puede utilizar para confirmar, afinar o aclarar los hallazgos otoscópicos dudosos, para objetivar el seguimiento de los pacientes con una enfermedad conocida del oído medio y para validar un diagnóstico otoscópico de DOM. Aunque la timpanometría pudiera predecir la probabilidad de DOM, no podría distinguir el derrame de la OMD del que aparece en la OMA.

PREVENCIÓN

Las medidas generales para prevenir la OM que han sido respaldadas por muchas investigaciones son la evitación de la exposición a personas con infección respiratoria, las estrategias de vacunación adecuada contra neumococos y la gripe, evitar los ambientes con humo del tabaco y emplear la lactancia materna.

INMUNOPROFILAXIS Y ESTADO VACUNAL

La vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (PCV7) reduce solo en un 6-8% el número global de episodios de OMA, pero con un 57% de reducción de los episodios específicos de serotipo. Se ha observado una reducción del 9-23% en los niños con antecedentes de episodios frecuentes y un 20% de disminución del número de niños a los que se les iba a practicar una inserción de tubos de timpanostomía. La vacuna 13-valente antineumocócica conjugada de polisacárido-proteína (PCV13) contiene los 7 serotipos incluidos en la vacuna PCV7 (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) y 6 serotipos adicionales (serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A). Los primeros datos indican una reducción significativa del número de casos de mastoiditis neumocócica invasivas desde la introducción de la PCV13. Con el uso generalizado de la PCV13, será necesario continuar la vigilancia para detectar otros serotipos emergentes, que también están demostrando cada vez mayor resistencia. Aunque la vacuna de la gripe también proporciona cierto grado de protección contra la OM, el tiempo relativamente limitado durante el cual los individuos e incluso las comunidades están expuestos al virus de la gripe limita la eficacia de la vacuna a la hora de disminuir

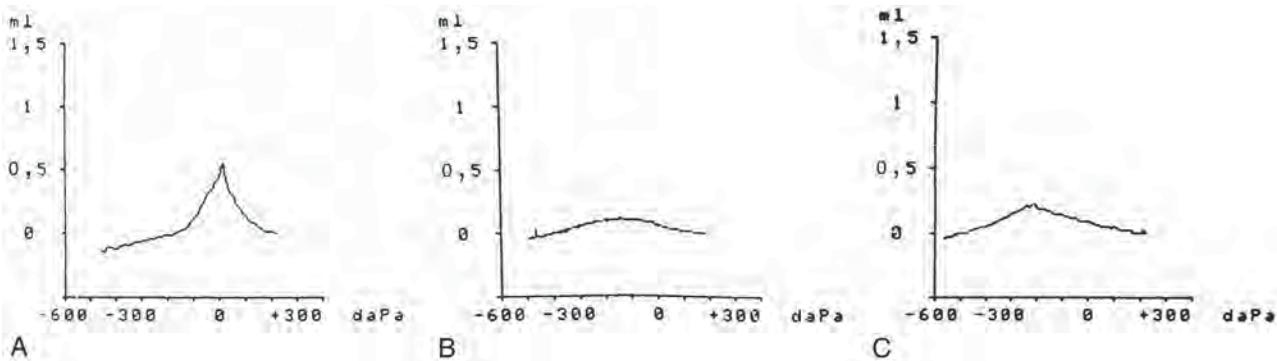


Fig. 658.5 Timpanogramas obtenidos con un equipo Grason-Stadler GSI 33 Middle Ear Analyzer que muestran (A) una admitancia elevada, con un gradiente pronunciado (es decir, un valor máximo en forma de ángulo agudo), y la presión aérea del oído medio próxima a la presión atmosférica (0 decapascales [daPa]), (B) una admitancia baja con una presión aérea en el oído medio indeterminada y (C) cierta disminución de la admitancia, con un gradiente suave y la presión aérea del oído medio notablemente negativa.

ampliamente la incidencia de OM. La limitación de la OM es solo una parte del beneficio que proporcionan las vacunas contra el neumococo y los virus de la gripe.

TRATAMIENTO

Tratamiento de la otitis media aguda

La OMA puede ser muy dolorosa. Tanto si se emplean antibióticos como si no para el tratamiento, el dolor debe evaluarse y tratarse si está presente ([tabla 658.1](#)). Los episodios individuales de OMA se han tratado tradicionalmente con antibióticos. La preocupación en cuanto al incremento de las resistencias bacterianas ha estimulado a algunos autores a recomendar restringir el tratamiento antibiótico en algunos casos hasta que los síntomas persistan durante 2-3 días o empeoren ([tabla 658.2](#)). Existen tres factores que abogan en favor de tratar sistemáticamente con antibióticos a los niños que padecen una OMA documentada con los criterios diagnósticos citados con anterioridad. En primer lugar, las bacterias patógenas provocan la mayoría de los casos. En segundo lugar, la mejoría sintomática y la resolución de la infección se producen más rápido y de forma más constante con antibióticos que sin ellos (incluso aunque la mayoría de los casos no tratados también acaben por resolverse). En tercer lugar, el tratamiento antibiótico precoz y adecuado puede evitar el desarrollo de complicaciones supurativas. La disminución que se ha observado en dichas complicaciones en los últimos cincuenta años se atribuye probablemente, al menos en parte, al hábito extendido de emplear los antibióticos para el tratamiento de la OMA. En Holanda, donde el tratamiento inicial con antibióticos se aplaza habitualmente en la mayoría de los niños mayores de 6 meses, y donde solo alrededor del 30% de los niños con OMA recibe antibióticos, la incidencia de mastoiditis aguda, aunque es baja (en los niños menores de 14 años se sitúa en 3,8 por 100.000 personas-año), parece ligeramente superior que las tasas de otros países con tasas de prescripción de antibióticos en aproximadamente 1-2 episodios por 100.000 personas-año. Los grupos en otros países donde el tratamiento conservador de la OMA es el tratamiento estándar en los niños menores de

6 meses, como Dinamarca, describen cifras de mastoiditis aguda similares a las de Holanda (4,8 por 100.000 personas-año).

Dado que la mayoría de los episodios de OM se resuelve espontáneamente, la Academia Americana de Pediatría ha publicado unas directrices de consenso para ayudar a los médicos a considerar un periodo de «actitud expectante» o de observación antes de tratar la OMA con antibióticos (v. [tablas 658.2 y 658.3; fig. 658.6](#)). El aspecto fundamental de estas directrices es que debe asegurarse un seguimiento estrecho de los pacientes para valorar la falta de resolución espontánea o el empeoramiento de los síntomas, y que los pacientes deben recibir la medicación analgésica adecuada (paracetamol o ibuprofeno) durante el periodo de observación. Cuando se aplica una actitud expectante en pacientes con OMA deben tenerse en cuenta la certeza diagnóstica, la edad del paciente y la gravedad de la enfermedad. En los pacientes de menos edad (<2 años) se recomienda tratar todos los casos de diagnóstico confirmado de OMA. En los niños muy pequeños (<6 meses) deben tratarse incluso los casos sospechosos de OMA, debido al mayor potencial de morbilidad significativa de las complicaciones infecciosas. En los niños de 6-24 meses, en quienes el diagnóstico de OMA es dudoso, pero que presentan una enfermedad grave (fiebre > 39 °C, otalgia intensa o aspecto tóxico), también se recomienda el uso de antibióticos. Sin embargo, los niños de este grupo de edad en quienes el diagnóstico es cuestionable o la enfermedad no es grave pueden observarse durante 2-3 días con un seguimiento estrecho. En los niños mayores de 2 años podría considerarse la observación en todos los episodios de OM no grave o en aquéllos de diagnóstico dudoso, reservando el tratamiento antibiótico para los episodios confirmados y graves de OMA. La información procedente de Finlandia sugiere que la espera expectante o la estrategia de tratamiento diferido no empeoran la recuperación de la OMA, ni aumentan las tasas de complicaciones.

El diagnóstico preciso es el aspecto fundamental del tratamiento de la OM. En estudios que han utilizado criterios estrictos para el diagnóstico de OMA, el beneficio del tratamiento antimicrobiano es mayor. Además, diversas subpoblaciones de pacientes obtienen un beneficio claramente mayor del

Tabla 658.1 Tratamiento de la otalgia en la otitis media aguda

TRATAMIENTO	RECOMENDACIONES
Paracetamol, ibuprofeno	Tratamiento de elección
Benzocaína, fenazona (tópicas)	Beneficio breve respecto al paracetamol en pacientes mayores de 5 años
Antibióticos tópicos (fluoroquinolonas) con o sin corticoides para la otitis supurada crónica (membrana timpánica perforada)	Tratamiento de elección con limpieza del conducto auditivo; se debe realizar un cultivo
Agentes de homeopatía	No se recomiendan
Analgesia opiácea con codeína o análogos	No se recomienda
Timpanostomía/miringotomía	No se recomiendan como tratamiento inicial; es una opción para la otitis media refractaria al tratamiento antibiótico

Tabla 658.2 Recomendaciones para el tratamiento inicial de la otitis media aguda no complicada*

EDAD	OTORREA CON OMA*	OMA UNILATERAL O BILATERAL* CON SÍNTOMAS GRAVES†	OMA BILATERAL* SIN OTORREA	OMA UNILATERAL* SIN OTORREA
6 meses a 2 años	Tratamiento antibiótico	Tratamiento antibiótico	Tratamiento antibiótico	Tratamiento antibiótico u observación adicional
≥2 años	Tratamiento antibiótico	Tratamiento antibiótico	Tratamiento antibiótico u observación adicional	Tratamiento antibiótico u observación adicional‡

*Solo se aplica a niños con OMA bien documentada con una certeza elevada del diagnóstico.

†Un niño con aspecto tóxico, otalgia persistente durante más de 48 h, fiebre ≥39 °C en las 48 h previas o si hay dudas sobre el acceso al seguimiento después de la consulta.

‡Este plan de tratamiento inicial permite tomar las decisiones de forma compartida con la familia del niño para las categorías en las que sea adecuada la observación adicional. Si se ofrece la observación, se debe instaurar un mecanismo para asegurar el seguimiento y comenzar los antibióticos si el niño empeora o si no mejora en 48-72 h tras el inicio de la OMA.

NOTA: en los lactantes menores de 6 meses, si se sospecha una OMA se deben administrar antibióticos.

OMA, otitis media aguda.

De Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media, *Pediatrics* 131:e964-e999, 2013, Table 4.

Tabla 658.3 Antibióticos sugeridos para el tratamiento de la otitis media y para pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento antibiótico de primer línea

Tratamiento antibiótico inicial inmediato o diferido		Tratamiento antibiótico después de 48-72 h tras el fracaso del tratamiento antibiótico inicial	
TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA RECOMENDADO	TRATAMIENTO ALTERNATIVO (EN CASO DE ALERGIA A LA PENICILINA O SOSPECHA DE MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE BETA LACTAMASA)	TRATAMIENTO RECOMENDADO	TRATAMIENTO ALTERNATIVO
Amoxicilina (Los patógenos incluyen <i>Pneumococcus, H. influenzae</i> no-tipo B, <i>Moraxella</i>)	Cefdinir	Amoxicilina-ácido clavulánico	Ceftriaxona
o	o	o	Fracaso del segundo antibiótico
Amoxicilina-ácido clavulánico Ceftriaxona i.m./i.v. durante 1-3 días	Cefpodoxima Ceftriaxona Levofloxacino	Ceftriaxona	Azitromicina Timpanocentesis*

POSOLOGÍA DEL ANTIBIÓTICO

- Amoxicilina 90 mg/kg/día en dos tomas diarias durante 10 días
- Amoxicilina-ácido clavulánico (proporción 14:1), 90 mg/kg/día de amoxicilina en dos tomas diarias durante 10 días
- Ceftriaxona, 50 mg/kg/día en una toma diaria i.m., i.v. durante 1-3 días
- Cefdinir, 14 mg/kg/día en una toma diaria durante 10 días
- Cefpodoxima, 10 mg/kg/día en dos tomas diarias durante 10 días
- Levofloxacino, 20 mg/kg/día en dos tomas diarias si ≤5 años durante 10 días; 10 mg/kg/día en dos tomas diarias si >5 años durante 10 días
- Azitromicina, 10 mg/kg/día el día 1 en una toma diaria, después 5 mg/kg/día días 2-5 en una toma diaria o 10 mg/kg/día durante 3 días en una toma diaria o 20 mg/kg en una toma

*Timpanocentesis en quienes no respondan al tratamiento de segunda línea.
i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.

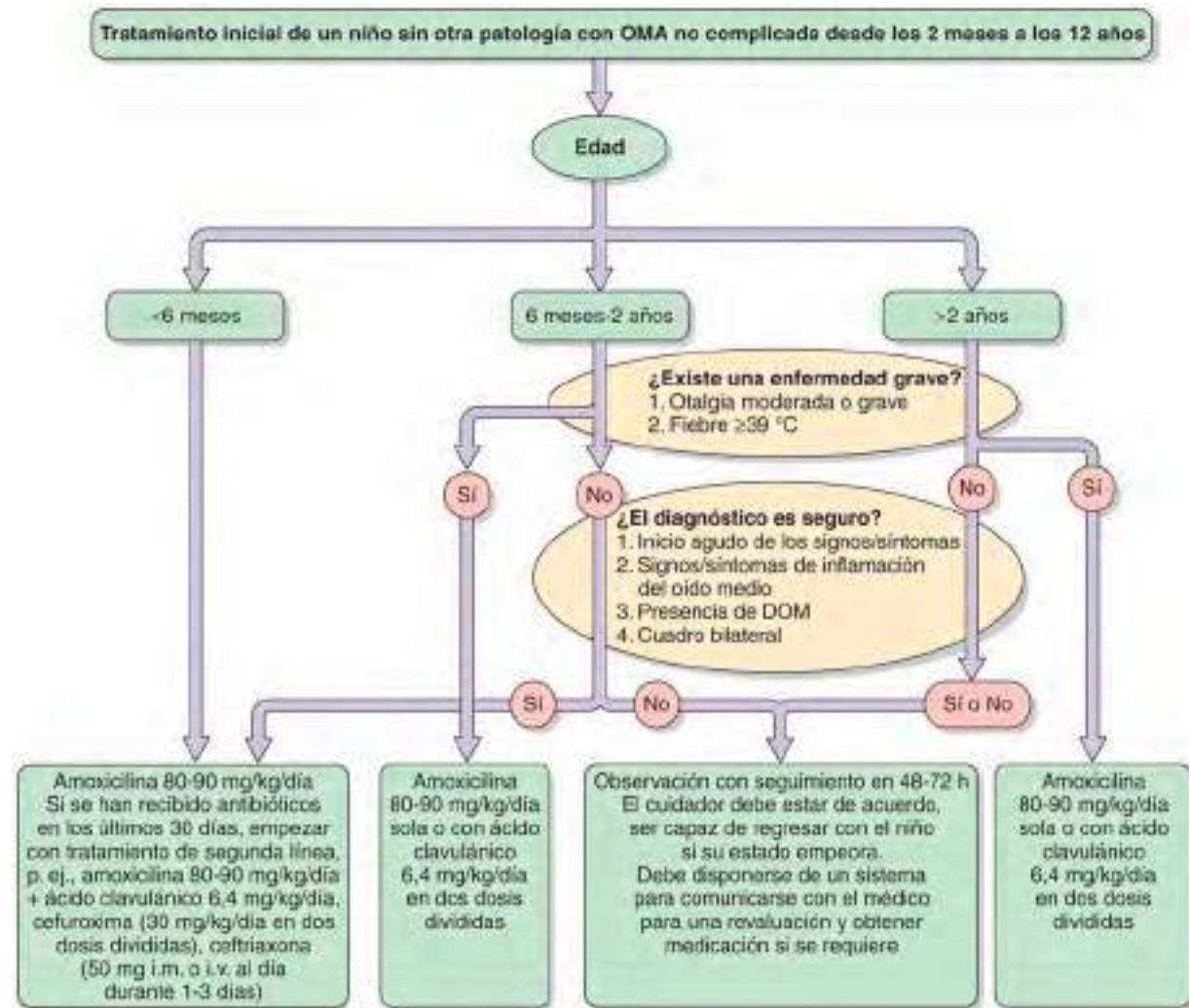


Fig. 658.6 Algoritmo para el tratamiento de la otitis media aguda. (De Mazer BD: Otitis media. En Leung DYM, Szeffler SJ, Bonilla FA, et al, editors: Pediatric allergy: principles and practices, ed 3, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig 25-3.)

tratamiento antimicrobiano oral que otras. Los niños pequeños, los que tienen otorrea y aquéllos con OMA bilateral obtienen un beneficio significativamente mayor del tratamiento antimicrobiano en comparación con los niños mayores, los que no tienen otorrea o los que presentan una OMA unilateral.

Resistencia bacteriana

Los niños con mayor riesgo de albergar bacterias resistentes son los menores de 2 años, que están de manera habitual en contacto con grupos grandes de otros niños (sobre todo en guarderías), o que han recibido recientemente un tratamiento antibiótico. El desarrollo de cepas bacterianas resistentes y su rápida propagación se ha fomentado y facilitado por la presión selectiva producida por el uso extendido de los antibióticos, cuya indicación más común para su empleo en los niños ha sido la OM. Además, muchas cepas de cada una de las bacterias patógenas que provocan frecuentemente OMA son resistentes a ciertos fármacos antibióticos que se emplean de forma habitual.

Aunque las tasas de resistencia a los antibióticos varían entre los distintos países, en Estados Unidos alrededor del 40% de las cepas de *H. influenzae* no tipificable, y casi todas las de *M. catarrhalis*, son resistentes a las aminopenicilinas (p. ej., ampicilina y amoxicilina). En la mayoría de los casos la resistencia se atribuye a la producción de β-lactamasa, y se puede superar mediante la combinación de amoxicilina con un inhibidor de la β-lactamasa (ácido clavulánico) o mediante el empleo de un antibiótico estable frente a la β-lactamasa. Sin embargo, algunas cepas ocasionales de *H. influenzae* no tipificable que no son productoras de β-lactamasa son también resistentes a las aminopenicilinas y a otros antibióticos β-lactámicos, debido a alteraciones en sus proteínas fijadoras de la penicilina. Se debe señalar que las tasas de resistencia bacteriana en los países del norte de Europa donde el uso de antibióticos es menor son comparativamente mucho más bajas (resistencia por β-lactamasa en el 6-10% de cepas) que en Estados Unidos.

En Estados Unidos alrededor del 50% de las cepas de *S. pneumoniae* no son sensibles a la penicilina, repartiéndose de igual manera aproximadamente entre las cepas con resistencia intermedia y las cepas resistentes a la penicilina (más difíciles de tratar aún). En los niños que acuden a guarderías la incidencia de resistencias es mucho mayor. La resistencia de *S. pneumoniae* a las penicilinas y otros antibióticos β-lactámicos no está mediada por la producción de β-lactamasas, sino por alteraciones en las proteínas fijadoras de la penicilina. Este mecanismo de resistencia puede ser superado, sin embargo, si se logra alcanzar unas elevadas concentraciones de antibióticos β-lactámicos en el lugar de la infección durante un intervalo de tiempo suficiente. Muchas cepas resistentes a la penicilina de *S. pneumoniae* también lo son a otros antibióticos, como las sulfamidas, los macrólidos y las cefalosporinas. Por lo general, a medida que aumenta la resistencia a la penicilina también lo hace la resistencia a otras clases de antibióticos. La resistencia a los macrólidos, incluida la azitromicina y la claritromicina, por parte de *S. pneumoniae* ha aumentado con rapidez, de modo que estos antibióticos son mucho menos eficaces para tratar la OMA. Un mecanismo de resistencia a los macrólidos también provoca resistencias a la clindamicina, que de otro modo sería eficaz en general contra las cepas resistentes de *S. pneumoniae*. A diferencia de la resistencia a los antibióticos β-lactámicos, la resistencia a los macrólidos no se puede superar mediante el incremento de la dosis.

Tratamiento antibiótico de elección

La amoxicilina continúa siendo el fármaco de elección en muchos casos para el tratamiento de la OMA no complicada, debido a su historial excelente de seguridad, la eficacia relativa, su sabor agradable y su bajo coste. La amoxicilina es el antibiótico más eficaz dentro de los disponibles por vía oral contra las cepas de *S. pneumoniae* tanto sensibles como no sensibles a la penicilina. Aumentando la dosis habitual de 40-45 mg/kg/24 horas hasta 80-90 mg/kg/24 horas suele lograrse la eficacia contra las cepas con resistencia intermedia y contra algunas resistentes a la penicilina. Estas dosis más elevadas se pueden emplear, sobre todo, en los niños menores de 2 años, en los que ya han sido tratados con fármacos β-lactámicos y en los que han estado expuestos al contacto con muchos otros niños, ya que estos son los que presentan la prevalencia más elevada de cepas no sensibles de *S. pneumoniae*. Una limitación para el empleo de amoxicilina viene dada por el hecho de que puede inactivarse por las β-lactamasas producidas por muchas cepas de *H. influenzae* no tipificable y por la mayoría de *M. catarrhalis*. Los episodios de OMA provocados por estos microorganismos patógenos suelen resolverse espontáneamente. Las alergias a las penicilinas deben clasificarse en hipersensibilidad de tipo 1 (urticaria o anafilaxia) y reacciones de tipo no 1 (exantema). En los niños con una reacción de tipo no 1 y en quienes la reactividad cruzada

a las cefalosporinas no suponga un problema, el tratamiento inicial con cefdinir puede ser una alternativa adecuada. En los niños con una reacción de tipo 1 o con sensibilidad conocida a las cefalosporinas hay muchas menos opciones. La resistencia a la trimetoprima-sulfametoaxazol por parte de numerosas cepas tanto de *H. influenzae* no tipificable como de *S. pneumoniae* y los altos índices de fracaso clínico notificados en niños con OMA tratados inicialmente con esta asociación contraindican su empleo. De forma similar, el aumento de las tasas de resistencia a los macrólidos es un factor en contra de la eficacia de la azitromicina. Aunque las quinolonas no están aprobadas por la FDA para su uso en niños, muchos clínicos las han utilizado en esta población de pacientes. El tratamiento alternativo precoz en estos pacientes alérgicos con tubos de timpanostomía puede reducir la gravedad de su enfermedad y el uso de antimicrobianos tópicos.

Duración del tratamiento

Generalmente, se establece que la duración del tratamiento de la OMA debe ser de 10 días, y la mayoría de los estudios de eficacia que analizan el tratamiento antibiótico en la OMA ha usado esta duración como referencia. Los estudios que comparan tratamientos de duración corta y larga indican que los de ciclo corto suelen ser inadecuados en los niños menores de 6 años, sobre todo en los menores de 2 años. Para la mayoría de los episodios y en la mayoría de los niños, se recomienda que el tratamiento proporcione unas concentraciones tisulares de antibiótico durante, al menos, 10 días. Un tratamiento de más de 10 días de duración puede ser necesario para los niños que sean muy pequeños, que padecan episodios graves o cuya experiencia previa en relación con la OM haya sido problemática.

Seguimiento

Los objetivos principales del seguimiento son evaluar el resultado del tratamiento y diferenciar entre una respuesta inadecuada al mismo y una recidiva precoz. Por consiguiente, el intervalo apropiado para las revisiones debe individualizarse. La revisión en un plazo de varios días es aconsejable en los lactantes de corta edad con episodios graves o en los niños de cualquier edad que presenten otalgia continua. La revisión a las 2 semanas es apropiada para los lactantes o niños pequeños que han padecido recidivas frecuentes. En ese momento, no es probable que la MT haya recuperado su aspecto normal, pero debe ser evidente una mejoría sustancial en su aspecto. En el niño que únicamente presente un episodio esporádico de OMA con una mejoría rápida de la sintomatología es suficiente realizar la revisión al cabo de 1 mes de la exploración inicial. En los niños mayores, incluso, puede no ser necesaria dicha revisión. La presencia continuada de DOM después de un episodio de OMA por sí sola no es una indicación para un tratamiento adicional o con antibióticos de segunda elección. Sin embargo, el DOM persistente si requiere un seguimiento adicional para garantizar que se resuelve y que no provoca una hipoacusia persistente ni otras complicaciones.

Respuesta deficiente al tratamiento de elección

La OMA es, esencialmente, una infección que se produce en un espacio cerrado, y su resolución depende tanto de la erradicación del microorganismo agresor como de la restauración de la ventilación del oído medio. Los factores que contribuyen a una respuesta insuficiente al tratamiento de elección, además de una eficacia antibiótica inadecuada, son el mal cumplimiento del régimen terapéutico, la concurrencia o intercurrencia de una infección vírica, la persistencia de una disfunción de la trompa de Eustaquio y una ventilación insuficiente del oído medio, la reinfección a partir de otros focos del organismo o a partir de una erradicación insuficiente de los patógenos del oído medio, y la inmadurez o la alteración de las defensas del huésped. La identificación de la formación de una biopléjula en el oído medio de niños con OM crónica también indica que, en algunos casos, es probable que la erradicación con el tratamiento antibiótico estándar sea insatisfactoria. A pesar de estos numerosos factores potenciales, el cambio a un medicamento alternativo o de segunda elección parece justificado cuando no ha existido una mejoría adecuada de los síntomas o del estado del oído medio, reflejado por el aspecto de la MT, o cuando la persistencia de una rinorrea purulenta indica que el antibiótico que se está empleando tiene una eficacia inferior a la óptima. También se pueden emplear los medicamentos de segunda elección de forma apropiada cuando la OMA se presenta en un niño que ya está recibiendo antibióticos, en niños inmunodeprimidos o en los que presenten síntomas graves y cuya experiencia previa con la OM haya sido problemática.

Tratamiento de segunda línea

Cuando se comprueba que el tratamiento de la OMA con antibióticos de primera elección ha sido inadecuado se dispone de muchas alternativas

de segunda elección (v. tabla 658.3). Los fármacos elegidos como tratamiento de segunda elección deben ser eficaces contra las cepas de *H. influenzae* no tipificable y *M. catarrhalis* productoras de β-lactamasa, así como contra las cepas sensibles y la mayoría de las no sensibles de *S. pneumoniae*. Solamente 4 fármacos reúnen estos requisitos: amoxicilina-clavulánico, cefdinir, cefuroxima axetilo y ceftriaxona por vía intramuscular. Dado que la amoxicilina en dosis elevadas (80-90 mg/kg/ 24 horas) es eficaz contra la mayoría de las cepas de *S. pneumoniae* y que al añadir el ácido clavulánico se amplía su espectro antibacteriano hasta incluir a las bacterias productoras de β-lactamasa, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico en dosis altas es especialmente adecuada como fármaco de segunda línea para el tratamiento de la OMA. La formulación del fármaco con una proporción de amoxicilina- clavulánico de 14:1 contiene el doble de amoxicilina que la de proporción 7:1 disponible anteriormente. La diarrea, sobre todo en los lactantes y en los niños pequeños, es un efecto adverso frecuente, pero quizás se puede mejorar en algunos casos si el niño toma yogures con cultivos activos, y no suele ser lo bastante grave como para tener que suprimir el tratamiento. El cefdinir ha demostrado una eficacia terapéutica amplia, suele tolerarse bien en cuanto a su sabor y puede usarse en una sola toma diaria. La posibilidad de utilizarlo también en la mayoría de los niños con reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 leves es otro factor añadido a la hora de escogerlo como fármaco de segunda línea. Tanto la cefuroxima axetilo como la ceftriaxona intramuscular presentan limitaciones destacadas para su empleo en los niños pequeños. La suspensión de cefuroxima axetilo que se encuentra disponible actualmente tiene un sabor desagradable y su aceptación es baja. Los tratamientos con ceftriaxona implican tanto el dolor de la inyección intramuscular como un precio considerable, y la inyección debe ser repetida una o dos veces a intervalos de 2 días para lograr el grado de eficacia deseado. Sin embargo, el uso de ceftriaxona es apropiado en casos graves de OMA cuando el tratamiento por vía oral no es factible, o en casos altamente seleccionados tras el fracaso terapéutico con antibióticos de segunda línea administrados por vía oral (p. ej., amoxicilina-clavulánico o cefuroxima axetilo), o cuando se encuentra *S. pneumoniae* altamente resistente en el aspirado procedente de una timpanocentesis diagnóstica.

La claritromicina y la azitromicina presentan únicamente una actividad limitada contra las cepas no sensibles de *S. pneumoniae* y contra las cepas productoras de β-lactamasa de *H. influenzae* no tipificable. El empleo de los macrólidos también parece ser un factor destacado en el incremento del índice de resistencias a dichos fármacos por parte de estreptococos del grupo A y *S. pneumoniae*. La clindamicina es activa contra la mayoría de las cepas de *S. pneumoniae*, incluidas las cepas resistentes, pero no es activa contra *H. influenzae* no tipificable o *M. catarrhalis*.

Otros antibióticos que se han usado de forma tradicional en el tratamiento de la OMA tienen una falta de eficacia tan marcada contra los microorganismos resistentes que su uso pocas veces supera a los posibles efectos secundarios o complicaciones de los fármacos. Entre ellos hay que indicar el cefprozilo, el cefaclor, el loracarbef, la cefixima, la trimetoprima-sulfametoxyzol y la eritromicina-sulfisoxazol. La cefpodoxima ha demostrado tener una eficacia razonable en algunos estudios, pero suele tolerarse mal debido a su sabor desagradable.

PROFILAXIS ANTIÓTICA

En los niños que han padecido episodios frecuentes de OMA, la profilaxis antiótica con dosis subterapéuticas de una aminopenicilina o una sulfamida se ha usado en el pasado para proteger contra las recidivas de OMA (aunque no de OMD). Sin embargo, debido al aumento de la incidencia de microorganismos resistentes y a la contribución del uso de antibióticos a la resistencia bacteriana, el riesgo de la profilaxis antiótica mantenida supera claramente a los beneficios posibles.

Miringotomía y timpanocentesis

La miringotomía es un tratamiento usado desde hace mucho tiempo para la OMA, pero pocas veces es necesaria en los niños que están recibiendo antibióticos. Dentro de las **indicaciones para la miringotomía** en los niños con OMA se incluyen la otalgia grave y refractaria, la hiperpirexia, las complicaciones de la OMA, como la parálisis facial, la mastoiditis, la laberintitis o la infección del sistema nervioso central, y la inmunodepresión de cualquier causa. La miringotomía debería considerarse como tratamiento de tercera línea en los pacientes en quienes han fracasado dos ciclos de antibióticos para un episodio de OMA. En los niños con OMA en los que la respuesta clínica ante un tratamiento enérgico con antibióticos de segunda elección no ha sido satisfactoria están indicadas tanto la timpanocentesis diagnóstica como la miringotomía, para permitir la identificación del microorganismo causal y su perfil de sensibilidad.

Cualquier procedimiento puede ser, además, útil para conseguir el alivio de la otalgia. La timpanocentesis con cultivo del aspirado del oído medio también está indicada como parte del estudio de la sepsis en los lactantes muy pequeños con OMA y en los que presenten signos sistémicos de enfermedad, como fiebre, vómitos o letargo, y cuya causa no parezca corresponder únicamente a una infección del oído medio. La práctica de la timpanocentesis es mucho más fácil si se emplea un aspirador diseñado especialmente para ello. Los estudios en los que se describe el uso de criterios individualizados estrictos para el diagnóstico de OMA y que incluyen la timpanocentesis en la consulta con cultivo bacteriano seguido de un tratamiento antimicrobiano guiado por el cultivo demuestran una reducción significativa de la frecuencia de episodios recidivantes de OMA y de cirugía de colocación de tubos de timpanostomía. Sin embargo, muchos médicos de atención primaria no se sienten seguros a la hora de realizar este procedimiento, se pueden producir complicaciones y muchos progenitores pueden considerar que este procedimiento es traumático. A menudo, los niños que requieren esta intervención tienen unos antecedentes lo bastante sugestivos de OM recidivante para requerir que se plantee la colocación de tubos de timpanostomía, de modo que el procedimiento se puede realizar bajo anestesia general.

Recidiva precoz después del tratamiento

La recidiva de la OMA después de su resolución aparente puede deberse tanto a una erradicación incompleta de la infección en el oído medio o en las vías respiratorias altas como a una reinfección por la misma bacteria o por otro microorganismo o cepa bacteriana. Un tratamiento reciente con antibióticos también predispone a los pacientes a una mayor incidencia de microorganismos resistentes, lo que debe tenerse en cuenta al escoger el tratamiento, siendo, por lo general, aconsejable iniciar con un agente de segunda línea (v. tabla 658.3).

Miringotomía e inserción de tubos de drenaje

Cuando existe una OMA recidivante a pesar de un tratamiento médico adecuado, se debe plantear un tratamiento quirúrgico de la OMA con inserción de tubos de drenaje. Este procedimiento es eficaz para reducir la incidencia de OMA en pacientes con OM recidivante, y puede reducir de forma significativa la calidad de vida en los pacientes con OMA recidivante. Los factores de cada paciente concreto, tales como el perfil de riesgo, la gravedad de los episodios de OMA, el desarrollo y la edad del niño, la presencia de antecedentes de reacciones adversas a fármacos, la existencia de problemas médicos concurrentes y los deseos de los progenitores, influirán a la hora de decidir cuándo derivar al niño para este procedimiento. En pacientes que tengan tres episodios de OMA en un periodo de 6 meses, o cuatro episodios en un periodo de 12 meses con uno de ellos en los 6 meses previos, debería plantearse un posible tratamiento quirúrgico de la OMA del niño con los progenitores. En este contexto, las guías de 2013 sobre la colocación de los tubos de timpanostomía indican que si el DOM persiste en uno o ambos oídos y está presente en el momento de la evaluación por el otorrinolaringólogo, está indicada la miringotomía. Sin embargo, si el DOM se ha resuelto, las guías recomiendan no realizar la miringotomía y proponer la observación, a menos que haya aspectos adicionales, como dificultad para tolerar el tratamiento antiótico (problemas alérgicos u otras dificultades de tolerancia), episodios graves de OM aguda u otros aspectos del desarrollo. No resulta infrecuente que uno o más de estos aspectos adicionales influyan en la asistencia del niño.

Otorrea por el tubo de drenaje

Aunque los tubos de timpanostomía suelen reducir la incidencia de OMA en la mayoría de los niños, los pacientes que tienen estos tubos aún pueden desarrollar una OMA. Una ventaja de dichos tubos en los niños con OMA recidivante es que, si se produce un episodio de OMA con un tubo funcionante colocado, estos pacientes tendrán una otorrea purulenta por el tubo. Por definición, en los niños con tubos de timpanostomía funcionantes y sin otorrea, la OMA bacteriana no es la causa de fiebre ni de cambios conductuales y no debería tratarse con antibióticos. Cuando se produce una otorrea a través de un tubo de timpanostomía, debe considerarse la aplicación de un tratamiento ótico tópico, y no antibióticos orales, como medida de primera línea, según las recomendaciones de las guías para los tubos de timpanostomía de 2013. Si el tubo está colocado y funciona adecuadamente, la infección puede drenar, la infección suele asociarse a un dolor inapreciable y la posibilidad de que se produzca una complicación grave por un episodio de OMA es extremadamente remota. Hay que destacar que las precauciones estrictas respecto al agua tras la colocación de los tubos de timpanostomía no parecen influir en

la aparición de otorrea posttimpanostomía, por lo que las directrices de 2013 ya no recomiendan dichas precauciones en los niños con tubos de miringotomía. Sin embargo, cuando se produce una otorrea, es importante mantener el conducto auditivo seco mientras se administra un tratamiento ótico tópico. Las gotas óticas actuales de quinolonas aprobadas por la Food and Drug Administration estadounidense para utilizarlas en la cavidad del oído medio en los niños se componen de ciprofloxacino/dexametasona y ofloxacino. Su aplicación tópica permite utilizarlas en concentraciones mayores de antibiótico de lo que se toleraría por vía oral y cubren de forma excelente incluso las cepas más resistentes de los patógenos comunes del oído medio, así como *S. aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Debido a la elevada tasa de éxito de estos preparados tópicos, su amplio espectro, la menor probabilidad de que contribuyan a la aparición de microorganismos resistentes, la relativa facilidad de administración, la falta de efectos secundarios significativos y su carencia de ototoxicidad se convierten en la primera elección para la otorrea por los tubos de drenaje. Los antibióticos orales deberían reservarse, por lo general, para los casos de otorrea por los tubos de drenaje que tengan otros síntomas sistémicos asociados, para los pacientes que presenten dificultades para tolerar el uso de preparados tópicos o, posiblemente, para los pacientes en quienes haya fracasado un intento de aplicar las gotas óticas tópicas. A pesar de estas ventajas del tratamiento ótico tópico, los datos de los estudios han indicado que, en comparación con los otorrinolaringólogos, los médicos de atención primaria son menos propensos a prescribir gotas óticas tópicas como tratamiento de primera línea en la otorrea por los tubos de timpanostomía. Debido a la relativa facilidad para obtener líquido para su cultivo, y a la posibilidad de desarrollar una otitis fungica, que ha aumentado con el uso de gotas óticas tópicas de quinolonas de amplio espectro, en los pacientes en quienes fracase el tratamiento tópico también debería realizarse un cultivo para descartar el desarrollo de una otitis fungica. Se dispone de otros preparados óticos, pero tienen un cierto riesgo de ototoxicidad o no han sido aprobados para su uso en el oído medio. Sin embargo, muchos de estos preparados se utilizaban ampliamente antes de la aparición de las actuales gotas de quinolonas, y solían considerarse razonablemente seguros y eficaces. En todos los casos de otorrea por los tubos de drenaje se debe cuidar la higiene del oído, es decir, la limpieza de las secreciones del conducto auditivo externo, así como evitar su contaminación por agua. En los casos donde existe una secreción muy espesa y abundante, el tratamiento tópico puede inhibirse porque la medicación no logra llegar al sitio de la infección. En estas circunstancias puede ser bastante útil aspirar y eliminar las secreciones (a menudo, remitiendo al niño al otorrinolaringólogo). Cuando los niños con otorrea por el tubo de drenaje no mejoran satisfactoriamente con el tratamiento ambulatorio convencional pueden ser necesarias la extracción del tubo y/o la hospitalización para recibir el tratamiento antibiótico por vía parenteral.

TRATAMIENTO DE LA OTITIS MEDIA CON DERRAME

El tratamiento de la OMD depende de la comprensión de su historia natural y de las posibles complicaciones y secuelas. Los niños con OMD se deberían evaluar en busca de cualquier factor de riesgo basal de tipo sensorial, físico, cognitivo o conductual que pueda presagiar un riesgo de problemas de aprendizaje por el derrame del oído medio. Además, los clínicos deberían evaluar el desarrollo de los niños con riesgo de OMD en el momento del diagnóstico de una afección de riesgo, como el síndrome de Down, el autismo, el retraso del habla y del lenguaje, la hipoacusia permanente, los síndromes craneofaciales, la ceguera o un retraso del desarrollo global, así como a los 12-18 meses de edad (si se ha diagnosticado que presentan un riesgo antes de esa edad). Sin embargo, los niños que no tienen un riesgo del desarrollo y que no presentan síntomas atribuibles a la OMD, como dificultades auditivas, problemas del equilibrio (vestibulares), mal rendimiento académico, problemas conductuales o molestias de los oídos, no deberían evaluarse de forma rutinaria en busca de una OMD. Cuando la OMD persiste más de 3 meses, se debe realizar una prueba auditiva apropiada para la edad y plantear la derivación a un otorrinolaringólogo. En los niños mayores (por lo general, mayores de 4 años), y dependiendo de la experiencia en la consulta del médico de atención primaria, se puede realizar un cribado auditivo en dicha consulta. Todos los niños en quienes no se logre realizar un cribado auditivo en la consulta de atención primaria deben remitirse al otorrinolaringólogo. A la hora de valorar la decisión de remitir al paciente para una interconsulta, el clínico debe intentar determinar el impacto de la OMD en el niño y educar a la familia al respecto. La mayoría de los casos de OMD se resuelven sin tratamiento en 3 meses. Para los niños con OMD que reciben un tratamiento expectante, las guías de 2016 para el tratamiento de la OMD

recomiendan que la exploración debería realizarse a intervalos de 3-6 meses, hasta que ya no haya derrame, que se identifique una hipoacusia significativa o que se sospechen anomalías estructurales del tímpano o del oído medio. Aunque la hipoacusia puede ser una preocupación esencial, la OMD provoca una serie de dificultades adicionales en los niños que también deben tenerse en cuenta: predisposición a OMA recidivantes, dolor, alteraciones del equilibrio y acúfenos. Entre las secuelas a largo plazo en las que se ha demostrado una asociación con la OMD se encuentran las alteraciones patológicas en el oído medio, la atelectasia de la MT y la formación de bolsas de retracción, la OM adhesiva, la formación de colestomatoma y la discontinuidad de la cadena osicular, así como la hipoacusia conductiva y neurosensorial. También se han observado efectos adversos a largo plazo, tanto sobre el habla y el lenguaje como en el desarrollo cognitivo y psicosocial. Este impacto se relaciona con la duración del derrame existente, con su carácter unilateral o bilateral, con el grado de hipoacusia subyacente y con otros factores del desarrollo y sociales que afecten al niño. Al considerar el impacto de la OMD sobre el desarrollo es fundamental tener en cuenta el cuadro global que presenta el niño. Aunque es improbable que una OMD que provoque una hipoacusia unilateral leve tenga efectos negativos a largo plazo en un niño por lo demás sano y con un desarrollo normal, incluso una hipoacusia leve en un niño con otros retrasos del desarrollo o del habla puede agravar estas dificultades (tabla 658.4). Como mínimo, un niño con una OMD que persista más de 3 meses requiere una monitorización estrecha de sus niveles auditivos mediante una evaluación audiológica realizada por expertos, la evaluación de los hitos del desarrollo, incluyendo la valoración del habla y el lenguaje, y que se preste atención a su incidencia de OMA recidivante.

Variables que influyen en las indicaciones terapéuticas de la otitis media con derrame

Las variables relacionadas con el paciente que influyen en las decisiones terapéuticas de la OMD son, entre otras, la edad del niño, la frecuencia y gravedad de los episodios previos de OMA y el intervalo de tiempo desde el último episodio, el desarrollo actual del habla y el lenguaje, la presencia o ausencia de antecedentes de reacciones adversas a los medicamentos, la concurrencia de problemas médicos o de factores de riesgo, como la asistencia a guarderías, así como los deseos de los padres. Al considerar el tratamiento quirúrgico de la OMD mediante tubos de drenaje se observa un beneficio especial en los pacientes con OMD persistente salpicada por episodios de OMA, pues los tubos suelen resolver ambos trastornos. La persistencia del DOM después de una OMA recidivante (tres episodios en 6 meses o cuatro en 12 meses) es una indicación para la colocación de tubos de timpanostomía. Las variables relacionadas con la enfermedad que la mayoría de los otorrinolaringólogos tienen en cuenta en el tratamiento de la OMD son si el derrame es unilateral o bilateral, la cantidad aparente de derrame, la duración (si se conoce), el grado de hipoacusia, la presencia o ausencia de otros síntomas posiblemente relacionados (como los acúfenos, el vértigo o los trastornos del equilibrio) y la presencia o ausencia de rinorrea mucopurulenta o purulenta que, si dura más de 2 semanas, sugiere que una infección nasofaringea o sinusal concurrente contribuye a perpetuar el compromiso de la ventilación del oído medio.

Tabla 658.4

Factores sensoriales, físicos, cognitivos o conductuales que aumentan el riesgo de padecer dificultades del desarrollo (retraso o trastorno) en los niños con OMD

Hipoacusia permanente independiente de la OMD
Sospecha o diagnóstico de retraso o trastorno del habla y el lenguaje

Trastorno del espectro autista y otros trastornos generalizados del desarrollo

Síndromes (p. ej., Down) o trastornos craneofaciales que asocian retrasos cognitivos, del habla y del lenguaje

Ceguera o déficit visual no corregible

Fisura palatina con o sin síndrome asociado

Retraso del desarrollo

De la American Academy of Family Physicians; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media with Effusion: Otitis media with effusion, Pediatrics 113(5):1412-1429, 2004, Table 3, p 1416.

Tratamiento médico

En algunos estudios, los antibióticos han demostrado una cierta eficacia en la resolución de la OMD, posiblemente porque ayudan a erradicar una infección nasofaringea, una infección asintomática del oído medio o ambas. Los efectos más significativos de los antibióticos en la OMD se han demostrado con duraciones del tratamiento de 4 semanas y 3 meses. Sin embargo, en la era actual de resistencia a los antibióticos, el pequeño beneficio potencial del tratamiento antibiótico se ve superado por sus posibles efectos negativos, y no se recomienda. En su lugar, el tratamiento se debe limitar a los casos en los que existan evidencias de una infección bacteriana asociada de las vías respiratorias altas o una infección no tratada del oído medio. Con esta intención, se debe emplear el medicamento de mayor espectro disponible, tal como se recomienda en el tratamiento de la OMA.

Se ha demostrado que la eficacia de los corticoides en el tratamiento de la OMD es a corto plazo. Por tanto, la relación riesgo/beneficio de estos fármacos hace que ya no se recomiendan para el tratamiento de la OMD. Las combinaciones de antihistamínicos-descongestivos no son eficaces en el tratamiento de los niños con OMD y no están indicadas en su tratamiento. Los antihistamínicos solos o los descongestivos solos y los agentes mucolíticos tampoco son eficaces y no se recomiendan para el tratamiento de los pacientes con OMD. El perfil de riesgo de los descongestivos y los antihistamínicos en los niños hace que, a menos que exista otro cuadro médico como una enfermedad alérgica documentada que justifique el tratamiento con antihistamínicos, estos fármacos están contraindicados para el tratamiento de la OMD. Los ensayos aleatorizados controlados no respaldan el uso de aerosoles de esteroides intranasales tópicos para tratar las manifestaciones de disfunción de la trompa de Eustaquio y su empleo para la resolución de la OMD tampoco se recomienda. La insuflación de las trompas de Eustaquio mediante la maniobra de Valsalva u otros medios no ha demostrado tener eficacia a largo plazo, pero es improbable que cause un perjuicio significativo. Otras terapias «alternativas», como la manipulación espinal, no han demostrado hasta el momento ser eficaces ni están indicadas en los niños con OMD.

Miringotomía e inserción de tubos de timpanostomía

Cuando la OMD persiste a pesar de un amplio periodo de espera expectante (por lo general 3-6 meses, o quizás más en niños con derrame unilateral), se plantea la duda de la intervención quirúrgica. La miringotomía sola, sin inserción de tubo de timpanostomía, permite la evacuación del DOM y a veces puede ser eficaz, pero a menudo, debido a que la incisión cicatriza antes de que se haya normalizado la función de la mucosa del oído medio, el derrame se vuelve a acumular rápidamente. Si se añade la inserción del tubo, se ofrece la probabilidad de que la ventilación del oído medio se mantenga durante, al menos, el tiempo que el tubo permanezca en posición y funcione. La eficacia de los tubos de timpanostomía tiene una duración variable, dependiendo de su diseño. Los tubos que están diseñados para una duración más corta (6-12 meses) tienen un impacto menor en los espacios del oído medio no enfermos en los niños. Algunos estudios en los que se comparó la eficacia de los tipos de tubos de timpanostomía, incluidos los tubos de acción más corta, frente a la espera expectante, son menos útiles a la hora de evaluar las diferencias entre estas estrategias. Los tubos que mantienen su eficacia durante un tiempo algo mayor (12-18 meses) suelen ser más apropiados para la mayoría de los niños en quienes se colocan tubos. Con independencia del tipo, la colocación de tubos de timpanostomía revierte de modo casi uniforme la HC asociada con la OMD. Los episodios ocasionales de obstrucción de la luz del tubo y la extrusión prematura del mismo pueden limitar la eficacia de los tubos de timpanostomía, que además pueden asociarse a otorrea. Sin embargo, la colocación de los tubos de drenaje suele ser bastante eficaz para lograr la resolución de la OMD en los niños. Los tubos de timpanostomía suelen extrudirse por sí mismos, pero de forma ocasional requieren su extracción quirúrgica tras estar varios años colocados. Entre las secuelas que aparecen tras la extrusión del tubo se encuentra la perforación timpánica residual, la timpanoesclerosis, la fibrosis atrófica localizada o difusa del timpano (que puede predisponer al desarrollo de una bolsa de retracción), la HC residual y el colestearoma. Por fortuna, las secuelas más graves son infrecuentes. El DOM puede recidivar tras la extrusión de los tubos, sobre todo en los niños más pequeños. Sin embargo, la mayoría de los niños sin anomalías craneofaciales subyacentes solo requiere 1 juego de tubos de timpanostomía. En los países desarrollados, la madurez inmunológica y otros cambios del desarrollo mejoran la salud del oído medio y resuelven la OMD crónica cuando se produce la extrusión de los tubos. Sin embargo, en algunas poblaciones y, en particular, en los pueblos nativos (aborígenes australianos, nativos americanos, esquimales de Alaska, así como otras poblaciones), incluso sin anomalías craneofaciales, existe una

preponderancia de OMD crónica, y en estos pacientes debería realizarse un seguimiento más estrecho tras la extrusión de los tubos. Dado que incluso la OMD previamente persistente puede resolverse de forma espontánea en los meses estivales, también puede plantearse una actitud expectante en la estación veraniega en los niños con OMD que por lo demás estén sanos y sin problemas del desarrollo ni del habla. Por último, al considerar el tratamiento quirúrgico de la OMD en los niños, sobre todo en los que tengan una enfermedad e hipoacusia bilaterales, se ha demostrado que la colocación de tubos de timpanostomía proporciona una mejoría significativa de su calidad de vida.

Adenoidectomía

En los niños mayores a los que se les ha practicado una inserción de tubos y en los que, tras la extrusión de los mismos, la OM sigue siendo un problema, la adenoidectomía puede reducir el riesgo de recidivas posteriores tanto de OMA como de OMD. Esta eficacia parece ser independiente del tamaño de las adenoides, y probablemente esté motivada por la eliminación de un foco infeccioso de la nasofaringe, así como de una zona de formación de biopelícula, de inflamación crónica que influye en la función de la trompa de Eustaquio y en la diseminación recidivante de la infección al oído medio a través de la trompa de Eustaquio. Las guías de 2016 establecen que la adenoidectomía no se debería realizar a la vez que la inserción de tubos de timpanostomía en niños menores de 4 años, a menos que exista una indicación distinta (obstrucción nasal, adenoiditis crónica). Sin embargo, en los niños mayores de 4 años, se debería realizar la colocación de tubos de timpanostomía y/o la adenoidectomía cuando se realice una intervención para la OMD.

Complicaciones de la otitis media aguda

La extensión directa pero limitada de la OMA puede causar varias complicaciones dentro de la región local del oído y del hueso temporal, tales como dermatitis, perforación de la MT, OM crónica supurada (OMCS), mastoiditis, hipoacusia, parálisis del nervio facial, formación de un colestearoma y laberintitis ([tabla 658.5](#)).

Complicaciones intratemporales

La extensión directa pero limitada de la OMA puede causar varias complicaciones dentro de la región local del oído y del hueso temporal, tales como dermatitis, perforación de la MT, OM crónica supurada (OMCS), mastoiditis, hipoacusia, parálisis del nervio facial, formación de un colestearoma y laberintitis.

Dermatitis infecciosa

Es una infección de la piel del conducto auditivo externo debida a la contaminación producida por la otorrea purulenta procedente del oído medio. La piel suele aparecer eritematosa, edematosa y sensible. Su tratamiento consiste en una limpieza apropiada, combinada con antibióticos sistémicos y gotas otológicas tópicas, como en el caso del tratamiento apropiado de la OMA y de la otorrea por el tubo de drenaje.

Perforación de la membrana timpánica

La rotura de la MT puede producirse tanto con episodios de OMA como de OMD. Aunque la lesión de la membrana debida a estos episodios suele cicatrizar de forma espontánea, en un pequeño número de casos pueden producirse perforaciones crónicas que requerirán un tratamiento quirúrgico posterior.

Otitis media crónica supurada

Consiste en la persistencia de la infección del oído medio con otorrea a través de una perforación de la MT. La enfermedad se inicia con un episodio de OMA con rotura del timpano. Las celdillas aéreas de la mastoides siempre están implicadas. Los microorganismos etiológicos más comunes son *P. aeruginosa* y *S. aureus*. Sin embargo, los patógenos bacterianos típicos de la OMA también pueden ser la causa, sobre todo en los niños más pequeños o en los meses invernales. El tratamiento se pauta en función de los resultados de las investigaciones microbiológicas. Si no existe un colestearoma asociado, probablemente se consiga la resolución mediante el tratamiento con antibióticos por vía parenteral combinado con una limpieza ótica frecuente, pero en los casos refractarios puede ser necesario realizar una timpanostomia-mastoidectomía. A semejanza de la OMD crónica, este cuadro es mucho más frecuente en niños con ascendencia de los pueblos nativos.

Mastoiditis

La mastoiditis es una complicación importante asociada con la OMD (v. cap. 659).

Tabla 658.5 Manifestaciones de las secuelas y complicaciones de la otitis media

COMPLICACIÓN	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
AGUDA	
Perforación con otorrea	Inmovilidad de la membrana timpánica secundaria a perforación visible, exudado en el conducto auditivo
Mastoiditis aguda con periostitis	Hipersensibilidad dolorosa y eritema sobre la apófisis mastoides, ausencia de destrucción de trabéculas óseas
Osteítis mastoidea aguda	Destrucción de trabéculas óseas; hipersensibilidad dolorosa y eritema sobre la apófisis mastoides junto con desplazamiento lateral de la oreja
Petrositis	Infección de las celdillas perilaberínticas; puede presentarse con otitis, parálisis del recto lateral y dolor orbital o facial ipsilateral (síndrome de Gradenigo)
Parálisis del nervio facial	Parálisis periférica del VII nervio craneal
Laberintitis	Vértigo, fiebre, otalgia, nistagmo, hipoacusia, acúfenos, náuseas y vómitos
Trombosis del seno lateral	Cefalea, fiebre, convulsiones, alteración del nivel de conciencia, émbolos sépticos
Meningitis	Fiebre, cefalea, rigidez de nuca, convulsiones, alteración del nivel de conciencia
Empiema extradural	Fiebre, cefalea, convulsiones, alteración del nivel de conciencia
Empiema subdural	Fiebre, cefalea, convulsiones, alteración del nivel de conciencia
Absceso cerebral	Fiebre, cefalea, convulsiones, alteración del nivel de conciencia, déficits neurológicos focales
NO AGUDA	
Perforación crónica	Inmovilidad de la membrana timpánica secundaria a perforación
Otitis media con derrame (OMD)	Membrana timpánica opaca inmóvil
Otitis adhesiva	Hipoacusia de conducción irreversible secundaria a OMD crónica
Timpanoesclerosis	Placas blanquecinas engrosadas que pueden causar hipoacusia de conducción
Otitis media crónica supurativa	Después de una otitis media aguda con perforación, se produce una infección secundaria por <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> o anaerobios causante de otorrea crónica
Colesteatoma	Tumor blanquecino nacarado destructivo con otorrea originado cerca de o en la membrana timpánica; puede ser secundario a una presión negativa crónica en el oído medio
Hidrocefalia otítica	Aumento de la presión intracranal secundario a OMA; entre los signos y síntomas, se incluyen cefaleas graves, visión borrosa, náuseas, vómitos, papiledema y diplopía (parálisis del nervio abducens)

OMA, otitis media aguda.

De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, Toth H, Basel D, editors: *Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 4.6, p 67.

Parálisis facial

El nervio facial atraviesa el hueso del oído medio y la mastoides, por lo que puede verse afectado por la infección adyacente. La parálisis facial es una complicación infrecuente de la OMA y suele resolverse tras la realización de una miringotomía y el tratamiento con antibióticos por vía parenteral. La parálisis facial en presencia de OMA requiere atención urgente, porque una infección prolongada puede provocar una parálisis facial permanente que puede tener un efecto devastador sobre el niño. La parálisis facial en un lactante o niño requiere una exploración completa e inequívoca de la MT y del espacio del oído medio. Cualquier dificultad en la exploración requiere una consulta urgente con un otorrinolaringólogo. Si en la exploración se observa una anomalía del oído, también se requiere una derivación urgente a un otorrinolaringólogo. Si la parálisis facial aparece en un niño que presenta una osteítis mastoidea o una OMCS, se debe realizar una mastoidectomía urgente.

Colesteatoma

El colesteatoma es una masa de aspecto quístico que aparece en el oído medio, recubierta por un epitelio escamoso estratificado y que contiene epitelio descamado y/o queratina (v. cap. 656; fig. 658.7).

El **colesteatoma adquirido** se presenta más frecuentemente como una complicación de una OM crónica de larga evolución. Sin embargo, también puede originarse a partir de una bolsa de retracción de la MT o como consecuencia de una implantación epitelial en la cavidad del oído medio tras una perforación traumática del timpano o la inserción de un tubo de timpanostomía. El colesteatoma tiende a crecer progresivamente provocando reabsorción ósea, a menudo avanza hacia la cavidad mastoidea y puede llegar a extenderse a la cavidad intracranal, poniendo incluso en peligro la vida del paciente. El colesteatoma adquirido suele presentarse como una otorrea crónica en un paciente con antecedentes de enfermedad del oído. Se debe sospechar la existencia de un colesteatoma cuando la exploración otoscópica muestre un área de retracción de la MT o una perforación con residuos caseosos blancos persistentes que recubren dicha zona. Además de la otorrea procedente de esta zona, la identificación de tejido de granulación o de un pólipos junto con estos antecedentes y la forma de presentación deberían hacer sospechar un colesteatoma. La localización más frecuente donde se desarrollan los colesteatomas es en

la *pars flaccida* (porción superior de la MT). La mayoría de los pacientes también tiene una HC en la evaluación audiológica. Si se sospecha un colesteatoma debe consultarse de inmediato con el otorrinolaringólogo. Un retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede tener consecuencias graves a largo plazo, tales como la necesidad de un tratamiento quirúrgico más amplio, una hipoacusia permanente, una lesión del nervio facial, daños en el laberinto con pérdida de la función del equilibrio, así como una extensión intracranal. Para tratar el colesteatoma es preciso realizar cirugía timpanomastoidea.

El colesteatoma congénito es una afección infrecuente que suele identificarse en los pacientes más jóvenes (fig. 658.8). Se cree que su etiología corresponde a una implantación epitelial en el espacio del oído medio durante el desarrollo otológico intrauterino. El colesteatoma congénito aparece en la mayoría de los casos en el cuadrante anterosuperior de la MT, pero puede observarse en cualquier parte. Estos colesteatomas tienen un aspecto otoscópico de opacidad blanquecina delimitada en el espacio del oído medio. A diferencia de los pacientes con colesteatomas adquiridos, no suele haber antecedentes de OM o de enfermedad crónica del oído, episodios previos de otorrea ni cambios de la anatomía de la MT, como perforación o retracción. A semejanza del colesteatoma adquirido, muchos pacientes tienen un cierto grado de hallazgos anómalos en la evaluación audiológica, a menos que se detecte muy pronto. El colesteatoma congénito también requiere resección quirúrgica.

Laberintitis

Se produce excepcionalmente y se debe a la propagación de la infección desde el oído medio y/o la mastoides hasta el oído interno (v. cap. 660). Los focos habituales suelen ser un colesteatoma o una OMCS. Los síntomas y signos de la laberintitis consisten en vértigo, acúfenos, náuseas, vómitos, hipoacusia, nistagmo y torpeza motriz. El tratamiento debe ser precoz y dirigirse hacia la causa subyacente con el fin de preservar la función del oído interno y evitar la extensión de la infección.

COMPLICACIONES INTRACRANEALES

Como complicación de una infección aguda o crónica del oído medio o de la mastoides, bien sea por extensión directa, propagación hematogena o tromboflebitis, se puede producir una meningitis, un absceso epidural



Fig. 658.7 A, Colesteatoma adquirido primario en la región de la pars flaccida con erosión del scutum. B, Colesteatoma que se desarrolla en el margen de una perforación (colesteatoma adquirido secundario) con infección secundaria. (De Chole RA, Sudhoff HH: Chronic otitis media, mastoiditis, and petrositis. En Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, et al, editors: Cummings otolaryngology—head and neck surgery, ed 5, Philadelphia, 2010, Elsevier, Figs 139-4, 139-5.)

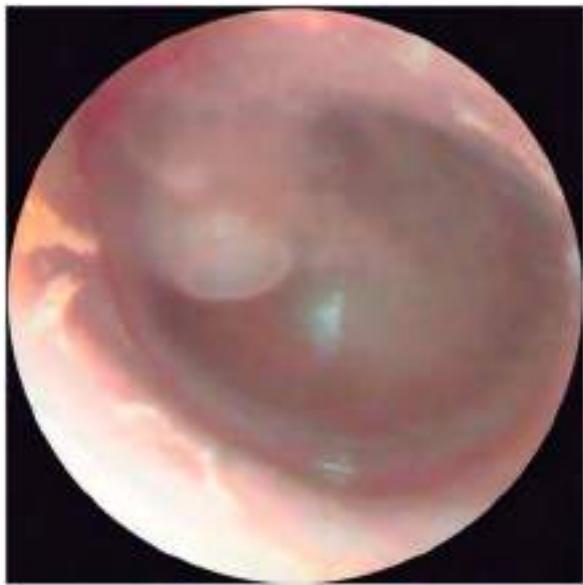


Fig. 658.8 Otitis media crónica congénita con colesteatoma. (De Chole RA, Sudhoff HH: Chronic otitis media, mastoiditis, and petrositis. En Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, et al, editors: Cummings otolaryngology—head and neck surgery, ed 5, Philadelphia, 2010, Elsevier, Fig 139-6.)

o subdural, una encefalitis focal, un absceso cerebral (v. caps. 621 y 622), una trombosis del seno sigmoideo (también denominada *trombosis del seno lateral*), así como una hidrocefalia otítica. Casi siempre existe una destrucción del hueso adyacente a la duramadre, y puede estar presente un colesteatoma. La presencia de cualquier síntoma sistémico en un niño con una infección del oído medio o de la mastoides, como fiebre alta en picos, cefalea o letargo de grado extremo, así como el hallazgo durante la exploración física de meningismo o de cualquier otro signo de afectación del sistema nervioso central, debe hacer sospechar rápidamente la existencia de una complicación intracranial.

Ante esta sospecha se debe practicar una punción lumbar, pero solamente tras haber realizado estudios de imagen en los que se pueda asegurar que no

existe un efecto masa o una hidrocefalia. Para identificar el microorganismo causante, además del estudio del líquido cefalorraquídeo, se procederá al cultivo del exudado del oído medio obtenido mediante timpanocentesis. Esta identificación servirá de orientación en la elección del antibiótico que se deberá utilizar. La miringotomía debería realizarse para permitir el drenaje del oído medio. Es preferible asociar la colocación de un tubo de timpanostomía para permitir la descompresión continua de la «infección a presión» que es el fenómeno causal de la diseminación intracranial de la infección.

El tratamiento de las complicaciones intracraeales de la OM requiere una consulta urgente con el otorrinolaringólogo y, a menudo, con el neurocirujano, antibióticos intravenosos, el drenaje quirúrgico de cualquier absceso y una timpanomastoidectomía en pacientes con mastoiditis coalescente.

La trombosis del seno sigmoideo puede complicarse por la diseminación de trombos infectados, produciendo infartos sépticos en otros órganos. Su identificación precoz y la amplia disponibilidad de la RM, que facilita el diagnóstico, hacen que esta complicación sea excepcional. Puede que se requiera una mastoidectomía incluso en ausencia de osteitis o de mastoiditis coalescente, sobre todo en caso de propagación o embolización de trombos infectados. En ausencia de mastoiditis coalescente, la trombosis del seno suele poder tratarse con colocación de un tubo de drenaje y la administración de antibióticos por vía intravenosa. También se puede plantear el uso de tratamiento anticoagulante en caso de trombosis del seno sigmoideo; sin embargo, debe consultarse con un otorrinolaringólogo antes de comenzar esta medicación, para coordinar la posible necesidad de una intervención quirúrgica antes de la anticoagulación.

La hidrocefalia otítica, que es una forma de **hipertensión intracranial idiopática**, o **seudotumor cerebral** (v. cap. 623), es un trastorno infrecuente que consiste en una elevación de la presión intracranal sin dilatación de los ventrículos cerebrales y que aparece asociada a una OM crónica o a una mastoiditis. Esta afección se asocia con frecuencia a la trombosis del seno lateral y en su fisiopatología se puede implicar una obstrucción por trombos de las venas intracraeales que drenan en el cuello, lo que causa una elevación de la presión venosa cerebral y, como consecuencia, un incremento de la presión del líquido cefalorraquídeo. Los síntomas son los propios de la hipertensión intracranial. Además de la existencia evidente de una OM, los signos son la parálisis de uno o ambos músculos rectos laterales y edema de papila con o sin pérdida de la agudeza visual. El diagnóstico se puede confirmar mediante RM. El tratamiento consiste en el empleo de antibióticos y fármacos que reduzcan la presión intracranal, como la acetazolamida o la furosemida, la mastoidectomía, las punciones lumbares repetidas y las derivaciones lumboperitoneal y ventriculoperitoneal. La hidrocefalia otítica no tratada puede producir pérdida de visión secundaria a una atrofia óptica.

Secuelas físicas

Las secuelas físicas de la OM consisten en una serie de anomalías estructurales del oído medio como consecuencia de una inflamación de larga evolución. En la mayoría de los casos estas secuelas son el resultado de una infección grave y/o crónica, pero en otros también pueden ser debidas a la inflamación presumiblemente no infecciosa de la OMD de larga evolución. Estas secuelas pueden aparecer de forma aislada o interrelacionadas, dando lugar a combinaciones diferentes.

La **timpanoesclerosis** consiste en la formación de unas placas blanquecinas en la MT y depósitos nodulares en las capas submucosas del oído medio. Este cambio supone una hialinización con depósito de cristales de calcio y fosfato. En pocas ocasiones puede cursar con una HC. En los países desarrollados la causa más frecuente de timpanoesclerosis es probablemente la inserción de tubos de timpanostomía.

La **atelectasia** de la MT es un término descriptivo que se aplica tanto a la retracción intensa del timpano producida por una presión negativa elevada en el oído medio, como a la pérdida de la rigidez que da lugar a un prolapsus medial de la membrana, por una retracción de larga evolución o de una inflamación grave o crónica. Una **bolsa de retracción** sería un área de atelectasia localizada. La atelectasia suele ser transitoria y por lo general asintomática, pero una bolsa de retracción profunda puede dar lugar a la erosión de los huesecillos, a una otitis adhesiva y servir como punto de partida para el origen de un colestearoma. En las bolsas de retracción profundas, y en los casos poco frecuentes de atelectasias que se acompañan de síntomas como otalgia, acúfenos o HC, el tratamiento indicado es la inserción de un tubo de drenaje y, en ocasiones, una timpanoplastia. Los pacientes con atelectasia persistente y bolsas de retracción deberían derivarse a un otorrinolaringólogo.

La **OM adhesiva** consiste en la proliferación de tejido fibroso en la mucosa del oído medio, que puede dar lugar a su vez a una retracción intensa de la MT, hipacusia conductiva, un trastorno del movimiento de los huesecillos, discontinuidad osicular y colestearoma. La HC es susceptible de corrección quirúrgica.

El **granuloma de colesterol** es una afección infrecuente en la que la MT aparece de color azul oscuro, reflejando la presencia de un líquido de este color en el oído medio. Estos granulomas son quistes benignos infrecuentes que se desarrollan en el hueso temporal. Son masas expansivas que contienen líquidos, lípidos y cristales de colesterol rodeados por un revestimiento fibroso. Por lo general, requieren su extirpación quirúrgica. La inserción de un tubo de timpanostomía por sí sola no proporcionará una mejoría satisfactoria. Esta lesión debe diferenciarse del líquido azulado presente en el oído medio, que también puede observarse de forma excepcional en pacientes con el cuadro más frecuente de OMD.

Una **perforación crónica** se puede producir tras una rotura espontánea de la MT durante un episodio de OMA o por un traumatismo, pero en más ocasiones es una secuela de una OMCS o el resultado de un fracaso de cicatrización de la MT tras la extrusión de un tubo de timpanostomía. Las perforaciones crónicas suelen acompañarse de HC. Se recomienda la reparación quirúrgica de una perforación de la MT para restaurar la audición, evitar la infección debida a la contaminación por agua en el espacio del oído medio y prevenir la formación de un colestearoma. Una perforación crónica casi siempre es susceptible de repararse quirúrgicamente, por lo general cuando el niño no haya padecido OM durante un largo periodo de tiempo.

La **HC permanente** (v. cap. 655) puede deberse a cualquiera de las afecciones que se acaban de describir. Es infrecuente que pueda aparecer una hipacusia neurosensorial permanente asociada a una OM aguda o crónica, y en estos casos se debe a la propagación de la infección o de productos inflamatorios a través de la membrana de la ventana redonda, o como consecuencia de una laberintitis supurada.

POSIBLES SECUELAS EN EL DESARROLLO

La hipacusia permanente en los niños tiene un impacto negativo considerable sobre el desarrollo, en especial al causar un retraso del habla y el lenguaje. El grado en el que la OM influye en el desarrollo a largo plazo en los niños es difícil de valorar, y existen estudios contradictorios al respecto. Sin embargo, lo más probable es que el impacto sobre el desarrollo sea significativo en los niños con un mayor nivel de hipacusia, con una hipacusia prolongada durante más tiempo o con hipacusias bilaterales, así como en los niños que presenten otros trastornos del desarrollo o factores de riesgo de un retraso del desarrollo (v. tabla 658.4).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 659

Mastoiditis aguda

John J. Faria, Robert H. Chun
y Joseph E. Kerschner

La mastoiditis es una infección supurativa del sistema de celdillas aéreas mastoideas y constituye una de las complicaciones infecciosas más frecuentes de la otitis media aguda (OMA). La mastoiditis coalescente se produce cuando la infección supurativa provoca la rotura ósea de los delgados tabiques óseos que separan las celdillas aéreas mastoideas individuales.

ANATOMÍA

El hueso temporal forma una parte de la base del cráneo y tiene muchas funciones anatómicas complejas. La apófisis mastoidea es una proyección piramidal del hueso temporal. Su extremo inferior sirve de inserción al músculo esternocleidomastoideo. La apófisis mastoidea rodea la fosa craneal media, la fosa craneal posterior y el seno sigmoideo. Está compuesta por un sistema de celdillas aéreas revestidas de mucosa que se comunican con el espacio del oído medio y contiene el conducto de Falopio, por donde discurre el nervio facial, la cuerda del timpano que proporciona la inervación gustativa a los dos tercios anteriores de la lengua y el sistema de los conductos semicirculares. Debido a que la cavidad mastoidea es anatómicamente adyacente a las meninges, el cerebro, los senos venosos cerebrales, el nervio facial y los ganglios linfáticos cervicales, las mastoiditis suelen acompañar o preceder a las complicaciones intracraneales de la OMA.

EPIDEMIOLOGÍA

En la era preantibiótica, la mastoiditis aguda era mucho más frecuente que en la actualidad y constituía una complicación temida de la OMA, con tasas elevadas de complicaciones infecciosas intracraneales, morbilidad y mortalidad. En la actualidad, la mastoiditis se produce en alrededor de 1-4 casos por 100.000 personas menores de 2 años y con menos frecuencia en niños mayores. En un estudio multicéntrico con 223 casos consecutivos de mastoiditis aguda, se describió que el 28% de los pacientes tenía menos de 1 año, el 38% tenía 1-4 años, el 22% tenía 4-8 años y el 8% tenía 8-18 años. En algunos estudios se ha descrito una reducción de la incidencia de mastoiditis aguda tras la introducción de la vacuna conjugada antineumocócica 7-valente (PCV7), mientras que en otros no se han descrito cambios o solo incrementos mínimos. En un estudio se describió una disminución marcada de mastoiditis aguda desde 2010, coincidente con la aprobación y el uso generalizado de la vacuna conjugada neumocócica 13-valente (PCV13). En otro estudio, que incluyó datos de 8 hospitales, se observó que la proporción de serotipos de la PCV13 aislados de casos de mastoiditis disminuyó desde el 50% en 2011 hasta el 29% en 2013, y la mayor parte del descenso era atribuible a la disminución del serotipo 19A. Es probable que los cambios de las tasas de mastoiditis se relacionen con la variación de la incidencia de OMA en respuesta a las vacunas conjugadas antineumocócicas. Otros factores que influyen en la aparición de mastoiditis son la tasa de prescripción de antibióticos para la OMA, el acceso a la asistencia sanitaria y las tasas de resistencia a antibióticos. En países como Países Bajos e Islandia, que emplean una estrategia de actitud expectante para el tratamiento de la OMA, las tasas de mastoiditis aguda han aumentado ligeramente en comparación con países en los que suelen utilizarse antibióticos de forma rutinaria para tratar la OMA, aunque la causalidad de esta relación no está clara. A pesar de las grandes diferencias de las tasas de prescripción de antibióticos en los distintos países, debido a la baja incidencia global de mastoiditis aguda, el número de niños que sería necesario tratar con antibióticos para prevenir un caso de mastoiditis aguda es de 2.500-4.800. En algunos estudios se ha descrito un aumento reciente de incidencia, que se ha correlacionado con un aumento de las infecciones causadas por bacterias con resistencia a los antibióticos. La mortalidad por todas las causas en los niños con mastoiditis es del 0,03%.

MICROBIOLOGÍA

Streptococcus pneumoniae sigue siendo el patógeno más frecuente cultivado a partir de casos de mastoiditis aguda (tabla 659.1). Después de la introducción de la PCV7, el serotipo neumocócico 19A se asociaba con frecuencia con

mastoiditis aguda. Este serotipo suele ser resistente a la penicilina y a antibióticos macrólidos. El uso de la vacuna PCV13 se ha asociado con menos infecciones por el serotipo 19A de forma global; su impacto sobre la etiología de la mastoiditis está menos claro. Otras bacterias que suelen cultivarse son *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*. *P. aeruginosa* es más probable en pacientes con otitis media crónica y/o colesteatoma, niños mayores y pacientes que han tenido tubos de timpanostomía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mastoiditis aguda y la OMA tienen manifestaciones similares en los niños. El 97% de los niños con mastoiditis aguda tienen una OMA coexistente en el lado afectado. El 3% restante de los niños con mastoiditis aguda tienen un derrame seroso del oído medio en el momento de la presentación o tenían antecedentes de OMA en las 2 semanas previas. Otras manifestaciones clínicas son la protrusión de pabellón auricular (87%), la tumefacción e hipersensibilidad dolorosa retroauricular (67%), el eritema retroauricular

(87%), la fiebre (60%), la otalgia y la hipoacusia (tabla 659.2). Los niños con mastoiditis aguda eran menos propensos a tener una infección bilateral. Algunos niños no tienen signos externos de infección.

PRUEBAS DE IMAGEN

La mastoiditis aguda suele diagnosticarse a partir de los hallazgos de la anamnesis y de la exploración física. La tomografía computarizada (TC) del hueso temporal puede confirmar el diagnóstico, mientras que la TC craneal puede identificar las complicaciones intracraneales (v. cap. 658), como el absceso epidural o el empiema subdural. Los hallazgos de la mastoiditis aguda consisten en desmineralización ósea, pérdida de los tabiques óseos en la cavidad mastoidea (fig. 659.1) y, en ocasiones, absceso subperióstico (fig. 659.2). La TC tiene la ventaja de su fácil disponibilidad en la mayoría de los servicios de urgencias, puede evaluar con rapidez las complicaciones intracraneales y permite identificar si hay destrucción ósea o una colección líquida drenable. Se requiere la administración de contraste como parte de la TC para permitir la evaluación de una trombosis del seno sigmoideo (fig. 659.3) y de la formación de un absceso. La resonancia magnética (RM) suele reservarse para los pacientes en quienes existe una sospecha de complicación intracraneal. La detección causal de una opacificación de las celdillas aéreas mastoideas se produce en más del 20% de los niños (y en el 40% de los menores de 2 años) en quienes se realiza una RM por otros motivos, por lo que los hallazgos en las pruebas de imagen deben interpretarse en el contexto clínico apropiado.

El papel de la ecografía en el diagnóstico de una mastoiditis aguda es limitado. Se puede utilizar como prueba de cribado cuando se sospecha un absceso subperióstico retroauricular debido a hallazgos clínicos como la protrusión del pabellón auricular y el eritema retroauricular. Si existe una colección líquida en la ecografía o si se sospecha un defecto de la bóveda craneal, se recomendaría realizar pruebas de imagen adicionales con TC y/o RM. Debido a que la ecografía no puede identificar las complicaciones intracraneales, su uso debe limitarse a una población de pacientes muy seleccionados.

Tabla 659.1 Etiología de la mastoiditis aguda

Bacteria	Frecuencia
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10-51%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0-12%
<i>Staphylococcus aureus</i>	2-10%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10%
<i>Haemophilus influenzae</i>	2-3%
Ausencia de crecimiento	20-40%

Tabla 659.2 Diagnóstico diferencial de la afectación retroauricular de la mastoiditis aguda con periostitis/absceso

Enfermedad	SIGNOS Y SÍNTOMAS RETROAURICULARES				Infección del conducto auditivo externo	Derrame del oído medio
	Surco retroauricular*	Eritema	Masa	Hipersensibilidad dolorosa		
Mastoiditis aguda con periostitis	Puede estar ausente	Sí	No	Habitualmente	No	Habitualmente
Mastoiditis aguda con absceso subperióstico	Ausente	Posible	Sí	Sí	No	Habitualmente
Periostitis de la oreja con extensión retroauricular	Intacto	Sí	No	Habitualmente	No	No
Otitis externa con extensión retroauricular	Intacto	Sí	No	Habitualmente	Sí	No
Linfadenitis retroauricular	Intacto	No	Sí [†]	Possible	No	No

*Surco (pliegue) retroauricular entre la oreja y el área retroauricular.

[†]Circunscrita.

De Bluestone CD, Klein JO, editors: *Otitis media in infants and children*, ed 3, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p 333.



Fig. 659.1 Esta TC con contraste muestra una mastoiditis coalescente con formación de un absceso. Las imágenes A y B corresponden a cortes axiales con ventanas de tejidos blandos y de hueso, respectivamente. En la imagen A, la flecha señala el absceso subperióstico. La estrella de la imagen B muestra la pérdida de los tabiques óseos en la cavidad mastoidea y la flecha señala la erosión de la cortical ósea. La imagen C es un corte coronal que muestra la desmineralización del tegmen mastoideo que está en contacto con la fosa craneal media. La imagen C corresponde al paso previo a la formación de un absceso epidural.

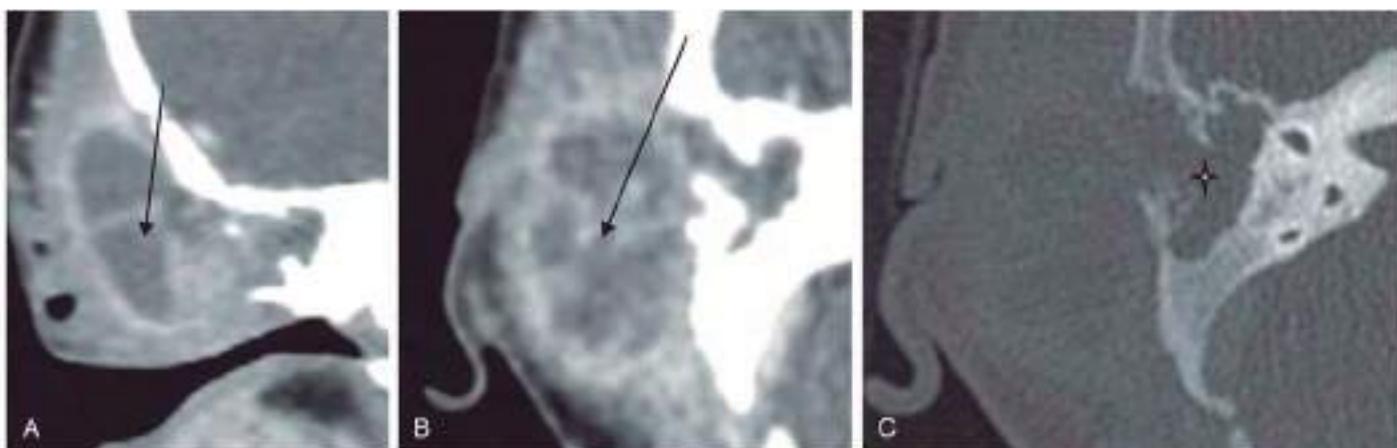


Fig. 659.2 Esta TC con contraste muestra un caso avanzado de una mastoiditis coalescente con formación de un absceso subperióstico. Las imágenes **A** y **B** corresponden a un corte axial y coronal, respectivamente. En las imágenes **A** y **B**, la flecha señala el absceso subperióstico. En la imagen **C**, existe una pérdida extensa de tabiques óseos en la cavidad mastoidea en el área señalada con la estrella.

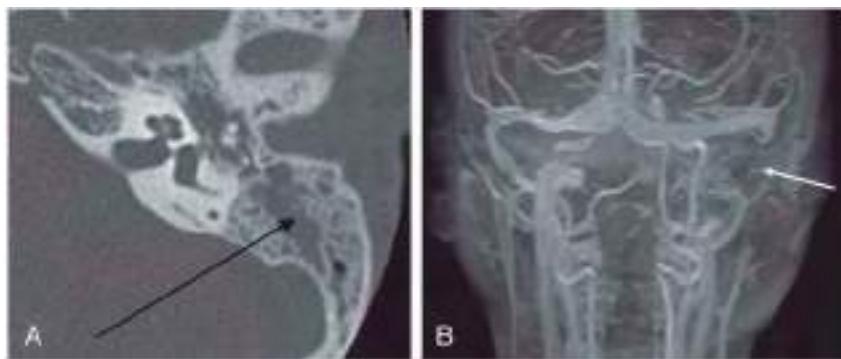


Fig. 659.3 La imagen **A** corresponde a un corte axial de TC con ventanas óseas. Se observa una opacificación de las celdillas aéreas mastoideas, una pequeña región de coalescencia indicada por la flecha y la opacificación del espacio del oído medio. La imagen **B** muestra un venograma por TC con una trombosis del seno sigmoideo. La flecha señala el área en el que debería estar el seno sigmoideo permeable.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la mastoiditis aguda requiere en primer lugar su diagnóstico, que en muchas ocasiones es la parte más difícil del proceso. La mastoiditis aguda es una complicación rara de la OMA, y existe un solapamiento considerable entre las presentaciones de los niños con ambos cuadros. Para el pediatra acostumbrado a una mayoría de casos de OMA no complicada, es difícil decidir cuándo iniciar una evaluación más amplia. Siempre que exista un derrame purulento en el oído medio, junto con hallazgos retroauriculares, la mastoiditis aguda debe incluirse en el diagnóstico diferencial. Por lo general, los niños con mastoiditis aguda tendrán un aspecto más enfermo que aquellos con una OMA no complicada, y en muchos de ellos ya habrá habido una ausencia de respuesta a un tratamiento antibiótico apropiado para la OMA. Los déficits neurológicos focales en un niño con OMA o mastoiditis sugieren una diseminación intracraneal de la infección o una paresia facial como complicación adicional. En un niño con sospecha de mastoiditis, es crucial documentar la función normal del nervio facial en la exploración inicial, de modo que si se produce esta complicación durante la hospitalización, el equipo quirúrgico esté seguro de su evolución temporal.

El hemograma completo suele mostrar una leucocitosis con neutrofilia. La proteína C reactiva suele estar muy elevada. Si existe otorrea, lo que implica una perforación timpánica, el líquido debería remitirse para una tinción de Gram y cultivo. Se debería plantear un hemocultivo en cualquier niño con aspecto tóxico. En los niños con hallazgos retroauriculares compatibles con mastoiditis aguda, se recomienda su hospitalización para un tratamiento antibiótico intravenoso (i.v.) y exploraciones seriadas.

La decisión de cuándo realizar pruebas de imagen se toma de forma individualizada. En casos muy seleccionados, la ecografía puede ser útil para diferenciar el eritema retroauricular de un absceso retroauricular y evita el riesgo de la exposición a la radiación ionizante. Sin embargo, la ecografía no es tan sensible como la TC e infradiagnosticará la formación de abscesos retroauriculares. Además, no informa de la existencia de una complicación intracraneal, como un absceso cerebral. Algunos autores recomiendan diferir la TC en pacientes con sospecha clínica de mastoiditis aguda y sin focalidad neurológica para permitir un periodo inicial de 24-48 horas de tratamiento antibiótico i.v. con el paciente hospitalizado. Si existe cualquier sospecha sobre la posibilidad de una complicación intracraneal, la TC con contraste es la prueba más sensible de las que se dispone y debería solicitarse cuando se presente el paciente.

El tratamiento antibiótico debería administrarse por vía i.v. inicialmente. La selección del antibiótico empírico puede consistir en una combinación de β-lactámico/inhibidor de β-lactamasa (p. ej., ampicilina-sulbactam) o una cefalosporina de tercera generación (p. ej., cefotaxima, ceftriaxona). En niños con otorrea crónica o si se sospecha un coesteatoma, existe una mayor incidencia de infección por gramnegativos y la cobertura debería incluir antibióticos activos contra *Pseudomonas* spp. (p. ej., ceftazidima, cefepima). Si se sospecha una infección intracraneal, se debería iniciar una cobertura antimicrobiana con un espectro más amplio (p. ej., vancomicina más una cefalosporina de tercera generación). En los casos de mastoiditis no complicada (p. ej., ausencia de complicaciones intracraneales o formación de un absceso localizado), un ciclo de 24-48 h de antibióticos i.v. puede producir una mejoría clínica sin intervención quirúrgica. La duración total



Fig. 659.4 Las imágenes **A** y **B** corresponden a cortes axial y coronal de TC, respectivamente, de un paciente con histiocitosis de células de Langerhans del hueso temporal derecho. En la imagen **A**, se observa una opacificación de la mastoides con pérdida de los tabiques óseos. Existe erosión del hueso que separa la fosa craneal de la cavidad mastoidea (flecha). La imagen **B** muestra la erosión ósea causada por el tumor y la erosión del tegmen mastoideo (flecha).

del tratamiento es de 3-4 semanas, con una transición de tratamiento i.v. a oral al alta para los pacientes sin complicaciones intracraneales. La duración óptima del tratamiento i.v. se desconoce, pero algunos expertos recomiendan un mínimo de 7 días de tratamiento i.v. antes de pasar a la vía oral, mientras que otros realizan la transición cuando el paciente presenta una mejoría clínica y ya no se requiere una intervención quirúrgica.

Una consulta de otorrinolaringología puede ser útil para ayudar con el tratamiento y para determinar si la intervención quirúrgica sería beneficiosa. Muchos pacientes se beneficiarán de la colocación de tubos de timpanostomía durante la infección aguda, para permitir un tratamiento ótico tópico localizado y la aspiración del líquido del oído medio para su cultivo y la realización de un antibiograma. En un paciente con una complicación extracraneal adicional, como una paresia facial, se requiere el drenaje del espacio del oído medio con colocación de un tubo de timpanostomía y debería realizarse de urgencia. Un pequeño grupo de pacientes puede requerir una mastoidectomía y la resección quirúrgica del hueso patológico y del tejido de granulación de la cavidad mastoidea. En el momento de la cirugía, suele colocarse un drenaje para permitir la salida de las secreciones purulentas. Entre las indicaciones de la cirugía, se incluyen la mastoiditis coalescente, la formación de un absceso retroauricular, las complicaciones infecciosas intracraneales y la ausencia de respuesta a los antibióticos i.v. apropiados. Cuando se producen complicaciones intracraneales o existen cambios del nivel de conciencia, está indicado realizar una evaluación por otorrinolaringología y neurocirugía, así como una mastoidectomía urgente. La mayoría de los niños con mastoiditis se recuperan por completo. Las complicaciones otológicas a largo plazo, como la hipoacusia neurosensorial o de conducción, son infrecuentes. Suele realizarse un audiograma después del tratamiento para evaluar el estado auditivo después de una infección.

SITUACIONES ESPECIALES

Cuando se trata una mastoiditis aguda, hay varias situaciones infrecuentes que requieren una atención particular. La selección de los antibióticos empíricos para los niños no vacunados o con una vacunación inadecuada es difícil y en esta población de pacientes es fundamental obtener una muestra del líquido del oído medio para su tinción de Gram y cultivo, con el fin de guiar el tratamiento antibiótico. Los niños con un trastorno del espectro autista tienen una incidencia mayor de mastoiditis aguda. Los pacientes immunodeprimidos deberían recibir un tratamiento médico más agresivo con ciclos prolongados de antibióticos y pueden beneficiarse de un tratamiento quirúrgico más agresivo para eliminar el tejido infectado. Se puede producir una trombosis del seno sigmoideo secundaria a una mastoiditis aguda. En tal caso, además del tratamiento estándar para la mastoiditis aguda, se debería plantear una consulta a hematología y la administración de anticoagulación sistémica. La hidrocefalia otítica, que es una elevación de la presión intracraneal después de una infección del oído medio, se asocia con una trombosis del seno sigmoideo. Su tratamiento requiere una consulta con neurología y/o neurocirugía.

En muchos niños con hipoacusia neurosensorial profunda se realiza una implantación coclear en uno o ambos oídos a una edad temprana. En un estudio, se ha descrito una tasa del 3,5% de mastoiditis aguda en los niños con un implante coclear. A pesar de la presencia de un cuerpo extraño en el espacio del oído medio y del oído interno, la mayoría de los

casos de mastoiditis aguda pueden tratarse con la colocación de un tubo de timpanostomía, antibióticos i.v. e incisión y drenaje de un absceso, sin la explantación del dispositivo.

Los tumores benignos y malignos pueden afectar al hueso temporal de los niños, aunque estas neoplasias son muy infrecuentes. La presentación simula a la de la otitis media crónica y la mastoiditis crónica, lo que suele retrasar el diagnóstico. La hipoacusia, la otalgia y la otorrea son síntomas frecuentes. El principal factor diferenciador es la evolución prolongada de la otorrea y la refractariedad de los síntomas pese a un tratamiento médico apropiado. En la exploración física, pueden observarse pólipos en el oído o una lesión de tipo masa. Entre las causas posibles, pueden incluirse el rabdomiosarcoma, el sarcoma no rabdomiosarcomatoso (condrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, fibrosarcoma, angiosarcoma y cloroma), la histiocitosis de células de Langerhans (antes histiocitosis X) (fig. 659.4), el linfoma y las metástasis, así como otros tumores raros.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 660 El oído interno y las enfermedades del laberinto óseo

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

La función y la anatomía del oído interno se pueden ver afectadas por factores genéticos. Los microorganismos infecciosos, como los virus, las bacterias y los protozoos, también pueden alterar su función, sobre todo debido a secuelas de una infección congénita (v. tabla 655.2) o de una meningitis bacteriana (v. tabla 621.1). Otros procesos adquiridos de la cápsula laberíntica son la otosclerosis, la osteopetrosis, la histiocitosis de células de Langerhans (v. cap. 534.1), la displasia fibrosa y otros tipos de displasia ósea. Todas estas afecciones pueden producir hipoacusia tanto de conducción (HC) como neurosensorial (HNS), así como disfunción vestibular.

OTRAS ENFERMEDADES DEL OÍDO INTERNO

La **laberintitis** (denominada también **neuritis vestibular**) puede ser una complicación de la extensión directa de la infección desde una otitis media aguda o crónica o una mastoiditis, pero también puede complicar una meningitis bacteriana mediante la entrada de microorganismos en el laberinto a través del conducto auditivo interno, el conducto endolinfático, el conducto perilymítico, los canales vasculares o por diseminación hematogena.

Las manifestaciones clínicas de la neuritis vestibular pueden consistir en la aparición súbita de vértigo rotatorio, desequilibrio, inestabilidad postural (marcha apoyándose en los muebles) con caída hacia el lado afectado, otalgia profunda, náuseas, vómitos y nistagmo horizontal (en ocasiones rotatorio) espontáneo.

El mareo puede durar unos días, pero los problemas de equilibrio, sobre todo después de los movimientos rápidos de la cabeza hacia el oído afectado, pueden durar meses. La neuritis vestibular suele ser unilateral y no se asocia a otros déficits neurológicos; la hipoacusia subjetiva es infrecuente en la neuritis vestibular. Si existe hipoacusia, se debe descartar una HNS idiopática, así como una laberintitis clásica (nervios vestibular y coclear). El tratamiento de la neuritis vestibular puede incluir prednisona y ejercicios de rehabilitación vestibular. Los episodios recidivantes deben sugerir otro diagnóstico, como la migraña vestibular o el vértigo posicional paroxístico benigno.

En los niños, la laberintitis viral suele asociarse a hipoacusia. La **laberintitis serosa aguda**, caracterizada por síntomas leves de vértigo e hipoacusia, se desarrolla en la mayoría de los casos de forma secundaria a una infección del oído medio sin invasión directa. La **laberintitis aguda supurativa**, que se caracteriza por la aparición brusca y grave de estos síntomas, puede deberse a meningitis bacteriana, o a una infección aguda del oído medio o mastoidea a través de un conducto semicircular horizontal dehiscente. En estos últimos casos, casi siempre existe un colesteatoma. El tratamiento de la laberintitis infecciosa aguda consiste en antibióticos en los casos de infección bacteriana, o antivirales (aciclovir, valaciclovir) en el herpes zóster óptico. Los corticoides orales reducen la inflamación laberíntica y pueden prevenir las secuelas. Un ciclo corto (≤ 3 días) de sedantes vestibulares (dimenhidrínato 1-2 mg/kg) alivia los síntomas agudos, como las náuseas. Si es secundaria a otitis media, puede que se precise la realización de cirugía otológica para extirpar un colesteatoma subyacente o drenar el oído medio y la mastoides. La laberintitis crónica, que se asocia sobre todo con la presencia de un colesteatoma, cursa con HNS y disfunción vestibular que se van desarrollando con el tiempo, y es necesaria la extirpación quirúrgica del colesteatoma. La laberintitis crónica puede también ser secundaria, aunque en menos ocasiones, a una otitis media de larga evolución. En estos casos, la HNS evoluciona despacio y suele empezar en las frecuencias más altas, y posiblemente con disfunción vestibular. Además, y en más ocasiones, los niños que presentan un derrame crónico en el oído medio se muestran inestables y sin equilibrio, pero esta situación mejora de inmediato cuando se resuelve dicho derrame.

El vértigo y el mareo son frecuentes en los niños mayores y adolescentes. El **vértigo paroxístico** benigno es la forma más frecuente de vértigo en pacientes pediátricos y se caracteriza por períodos cortos de vértigo o mareos de segundos a unos pocos minutos de duración y se asocia con desequilibrio y nistagmo; la presencia de acúfenos o de hipoacusia es inusual. La **migraña basilar/vestibular** es una causa común de episodios de vértigo o mareo y se asocia con cefalea (50-70% de los pacientes), nistagmo rotatorio u oscilante y sensibilidad al ruido y la luz brillante (v. cap. 613). El **vértigo posicional paroxístico benigno** es menos frecuente en los niños pequeños y más habitual con el crecimiento hasta la edad adulta. Las partículas se forman en los conductos semicirculares (canalolitiasis), sobre todo en el conducto posterior; los síntomas se producen con los cambios de posición de la cabeza y pueden durar segundos o minutos. El vértigo y el nistagmo se pueden demostrar con los cambios de posición (pasar de sentado a tumbado con la cabeza girada a la derecha o izquierda). El tratamiento consiste en maniobras de reposicionamiento canalicular para desplazar los restos desde los conductos al utrículo.

La **otosclerosis**, que es una enfermedad autosómica dominante que afecta únicamente al hueso temporal, provoca un crecimiento óseo anómalo que puede provocar la fijación del estribo en la ventana oval, lo que causa una hipoacusia progresiva. En una serie de Norteamérica, la otosclerosis se observó en el 0,6% de los huesos temporales de niños menores de 5 años y en el 4% de los de 5-18 años. La hipoacusia suele ser de conducción al principio, pero más adelante se puede producir una HNS. Las niñas y mujeres de raza blanca se ven afectadas con mayor frecuencia, y la otosclerosis aparece en adolescentes o en mujeres adultas jóvenes, a menudo asociada con el embarazo. La cirugía correctiva para sustituir el estribo por una prótesis móvil suele ser satisfactoria.

La **osteogénesis imperfecta** es una enfermedad sistémica que puede afectar tanto al oído medio como al interno (v. cap. 721). La hipoacusia está presente en alrededor del 20% de los niños pequeños y hasta en el 50% de los adultos a los 50 años que padecen esta enfermedad. La hipoacusia suele ser de conducción, pero también puede ser neurosensorial o mixta. Las etiologías de la hipoacusia consisten en otosclerosis, fracturas osículares o degeneración neural. Si la hipoacusia es suficientemente grave, la adaptación de una prótesis auditiva es una alternativa preferible a la corrección quirúrgica del estribo que se encuentra fijado, ya que la estapedectomía en los niños que

presentan osteogénesis imperfecta puede ser muy difícil técnicamente, y tanto la enfermedad como la hipoacusia pueden ser progresivas.

La **osteopetrosis** es una displasia esquelética muy infrecuente que puede afectar al hueso temporal, incluyendo el oído medio y los huesecillos, lo que causa una hipoacusia moderada o grave, generalmente de conducción. También puede aparecer una parálisis facial recidivante como consecuencia de un depósito excesivo de hueso; después de cada recidiva, la función del nervio facial que se recupera es menor (v. cap. 719).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 661

Lesiones traumáticas del oído y del hueso temporal

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

PABELLÓN Y CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO

Los traumatismos auriculares son frecuentes en ciertos deportes. El hematoma es una acumulación de sangre entre el pericondrio y el cartílago que puede producirse después de un traumatismo del pabellón, y es especialmente común en los adolescentes que practican lucha o boxeo. El drenaje precoz de un hematoma puede evitar una lesión irreversible. Para evitar el desarrollo de una periconditis, que puede dar lugar a la pérdida de cartílago y a una deformación de «oreja en coliflor», es necesaria su aspiración inmediata mediante una aguja, y en los casos en que el hematoma sea muy extenso o recidivante se debe proceder a su incisión y drenaje, colocando a continuación un apósito compresivo. Se deben utilizar cascos deportivos adecuados durante las actividades en las que pueda producirse un traumatismo craneal.

La **congelación** del pabellón debe tratarse mediante el recalentamiento rápido de la oreja expuesta con irrigación o compresas calientes.

Los **cuerpos extraños** en el conducto auditivo externo son frecuentes en la infancia. Por lo general, se pueden extraer en la consulta sin necesidad de anestesia general si el niño es lo suficientemente maduro para comprenderlo y cooperar y si se le inmoviliza de forma correcta, si se usa una luz frontal adecuada, un otoscopio con cabezal quirúrgico o un microscopio otológico para la visualización del objeto y si se utiliza un instrumental apropiado como las pinzas de cocodrilo, las asas de alambre o las curetas romas de cerumen, o un dispositivo de aspiración, según cómo sea la forma del objeto. Para la extracción de objetos muy pequeños se puede emplear la irrigación suave del conducto auditivo externo con agua o suero salino a temperatura corporal, pero únicamente si la membrana timpánica (MT) se encuentra íntegra. El intento de extraer un objeto en un niño inquieto, con una visualización escasa o con medios inadecuados tiene como resultado un niño aterrizado con un conducto auditivo tumefacto y hemorrágico, lo que hace necesaria la anestesia general para extraer el objeto. Los cuerpos extraños difíciles, sobre todo aquellos de gran tamaño que están enclavados más profundamente o asociados a tumefacción del conducto auditivo, se extraen mejor por un otorrinolaringólogo y/o bajo anestesia general. Las pilas de botón deben ser extraídas urgentemente, ya que liberan un líquido básico que puede producir una grave destrucción tisular. Los insectos que se introducen en el conducto auditivo externo deben matarse previamente con aceite mineral o lidocaína, y entonces se extraen bajo exploración otomicroscópica. Los objetos retenidos en el conducto auditivo externo pueden causar complicaciones como otalgia, hipoacusia de conducción (HC), infección y otorrea.

Después de que se haya extraído un cuerpo extraño del conducto auditivo externo, se debe inspeccionar cuidadosamente la MT para identificar la existencia de una perforación traumática, un derrame de oído medio, abrasiones y hemorragia. Si un cuerpo extraño ha producido una inflamación aguda del conducto, se deben instaurar fármacos óticos tópicos tal y como se ha descrito para la otitis externa aguda (v. cap. 657).

MEMBRANA TIMPÁNICA Y OÍDO MEDIO

La perforación traumática de la MT suele deberse a una compresión externa brusca (p. ej., una bofetada) o de la penetración de un cuerpo extraño (p. ej., un palillo o un bastoncillo de algodón). La perforación puede ser lineal o



Fig. 661.1 Imagen intraoperatoria de una fistula perilymática traumática de la ventana oval. (De Kim SH, Kazahaya K, Handler SD: Traumatic perilymphatic fistulas in children: etiology, diagnosis and management, Int J Pediatr Otorhinolaryngol 60(2):147-153, 2001, Fig. 2.)

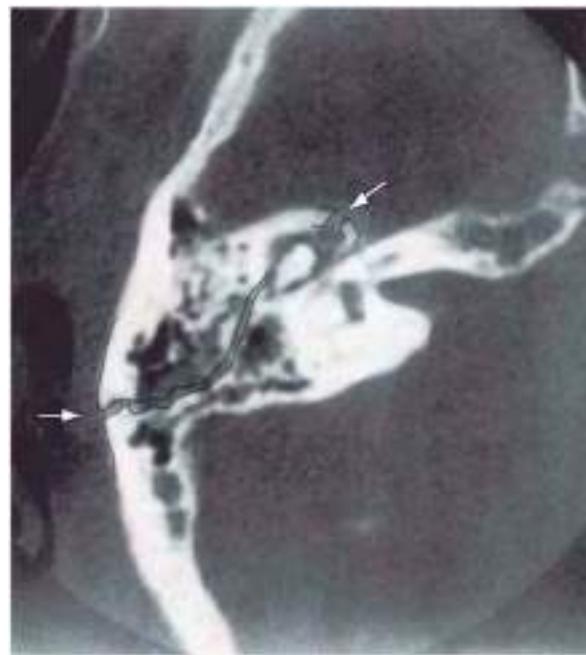


Fig. 661.2 TC axial de alta resolución de una fractura longitudinal no complicada (flechas). Se observa un hematoma. El trazo de la fractura se ha marcado. (De Schubiger O, Valavanis A, Stuckman G, et al: Temporal bone fractures and their complications: examination with high resolution CT, Neuroradiology 28:93-99, 1986.)

estrellada, y aparece con más frecuencia en la porción anterior de la pars tensa cuando está provocada por una compresión. Si está producida por un cuerpo extraño puede aparecer en cualquier cuadrante de la MT. La administración de antibióticos por vía sistémica o los tratamientos óticos tópicos no son necesarios si no existe una otorrea purulenta. Las perforaciones timpánicas traumáticas pequeñas suelen cicatrizar de forma espontánea, pero se debe evaluar y seguir la audición del paciente para verificar que se ha producido una cicatrización espontánea. Si no se produce la cicatrización en el curso de varios meses, se debe indicar su reparación quirúrgica mediante un injerto. Mientras exista una perforación puede producirse una otorrea por la entrada de agua desde el conducto auditivo externo al oído medio, como ocurre durante la natación o el baño, por lo que se deben tomar las medidas apropiadas. Las perforaciones producidas por cuerpos extraños penetrantes tienen menos probabilidades de curación que las provocadas por compresión. La exploración audiometría revela una HC, con una diferencia aérea-ósea mayor cuanto más grande sea la perforación. Está indicada una exploración quirúrgica inmediata si la lesión se acompaña de uno o varios de los siguientes signos o síntomas: vértigo, nistagmo, acúfenos intensos, hipoacusia moderada o intensa u otolicuorrea. En el momento de la exploración es necesario revisar los huesecillos, sobre todo el estribo, ya que se han podido luxar o fracturar. En la exploración también se buscan objetos agudos que hayan podido penetrar a través de la ventana oval o redonda. Tanto si el estribo se ha subluxado o se ha luxado dentro de la ventana oval como si esta o la ventana redonda han sido atravesadas, se produce una hipoacusia neurosensorial (HNS). Los niños no deberían tener acceso a los bastoncillos de algodón, pues son una causa frecuente de traumatismo ótico. El contacto con objetos de pequeño tamaño debería limitarse a los momentos en los que los progenitores puedan supervisar al niño.

La **fistula perilymática** (FPL) puede deberse a un barotraumatismo o a un aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo. Debe sospecharse en el niño que desarrolla una HNS súbita o vértigo después de un esfuerzo físico, tras bucear a gran profundidad, viajar en avión, tocar un instrumento de viento o sufrir un traumatismo craneal grave. La fistula se sitúa característicamente en la ventana oval (fig. 661.1) o redonda, y puede asociarse a anomalías congénitas de estas estructuras o a una anomalía anatómica de la cóclea o de los conductos semicirculares. Las FPL a veces se cierran espontáneamente, pero se recomienda una reparación quirúrgica inmediata de la fistula para controlar el vértigo y detener la progresión de la HNS, aunque incluso la cirugía practicada a tiempo no suele solucionarla. No existe ninguna prueba fiable para el diagnóstico de una FPL, por lo que la exploración del oído medio es necesaria tanto para el diagnóstico como para su tratamiento.

FRACTURAS DEL HUESO TEMPORAL

Los niños son especialmente propensos a las fracturas de la base del cráneo, que suelen afectar al hueso temporal. Se debe sospechar un traumatismo del hueso temporal en los traumatismos craneales y se ha de evaluar el estado del oído y de la audición. Estas fracturas pueden ser longitudinales (70-80%), transversas (10-20%) y mixtas. Las fracturas longitudinales (fig. 661.2) se suelen manifestar por hemorragia a través de una laceración del conducto auditivo externo o de la MT, equimosis retroauricular (**signo de Battle**), hemotímpano (acumulación de sangre tras una MT íntegra), HC (debida

a una perforación timpánica, hemotímpano o lesión osicular), aparición tardía de una parálisis facial (que suele mejorar de forma espontánea) y otolicuorrea o rinolícuorrea transitoria (debida al líquido cefalorraquídeo que desciende a través de la trompa de Eustaquio) (fig. 661.3). Las fracturas transversales del hueso temporal tienen un pronóstico más grave que las longitudinales, y generalmente se asocian con una parálisis facial inmediata y lesión del laberinto o del conducto auditivo interno. Esta parálisis del nervio facial puede mejorar si está producida por edema, pero suele indicarse su descompresión quirúrgica cuando no existe evidencia de recuperación clínica y los estudios del nervio facial ofrecen resultados desfavorables. Si el nervio facial se ha seccionado, la descompresión quirúrgica y la anastomosis ofrecen la posibilidad de cierta recuperación funcional. Las fracturas transversales también presentan signos y síntomas asociados a la pérdida de función coclear y vestibular, como HNS grave, vértigo, nistagmo, acúfenos, náuseas y vómitos, así como hemotímpano, en pocas ocasiones hemorragia a través del conducto auditivo externo, y otolicuorrea, tanto en el conducto auditivo como por detrás de la MT, y que puede salir por la nariz a través de la trompa de Eustaquio.

Si se sospecha la existencia de una fractura del hueso temporal o esta se aprecia en las radiografías, se debe realizar una exploración cuidadosa de la oreja y del conducto auditivo, ya que en estos casos son frecuentes las laceraciones o avulsiones de los tejidos blandos. La extracción energética de los coágulos sanguíneos presentes en el conducto auditivo externo o la práctica de una timpanocentesis no están indicadas, debido a que la extracción de coágulos puede hacer que los huesecillos se luxen o que se reabra una fistula de líquido cefalorraquídeo. La eficacia de la administración profiláctica de antibióticos para evitar una meningitis en pacientes con fracturas de la base del cráneo y otolicuorrea o rinolícuorrea no se puede determinar, porque los estudios realizados hasta el momento adolecen de numerosos sesgos. Si el paciente está afebril y el drenaje no es turbio se indica una actitud expectante sin antibióticos. La intervención quirúrgica se reserva para los niños que requieran la reparación de una MT perforada que no cicatrice espontáneamente, los que hayan sufrido una luxación de la cadena osicular o quienes necesiten una descompresión del nervio facial. También puede aparecer una HNS tras recibir un golpe en la cabeza sin una fractura evidente del hueso temporal (conmoción laberíntica).

TRAUMATISMO ACÚSTICO

Se produce por la exposición a un sonido de intensidad elevada (p. ej., fuegos artificiales, disparos, música alta, maquinaria pesada) y se manifiesta inicialmente por una disminución transitoria del umbral auditivo (que se

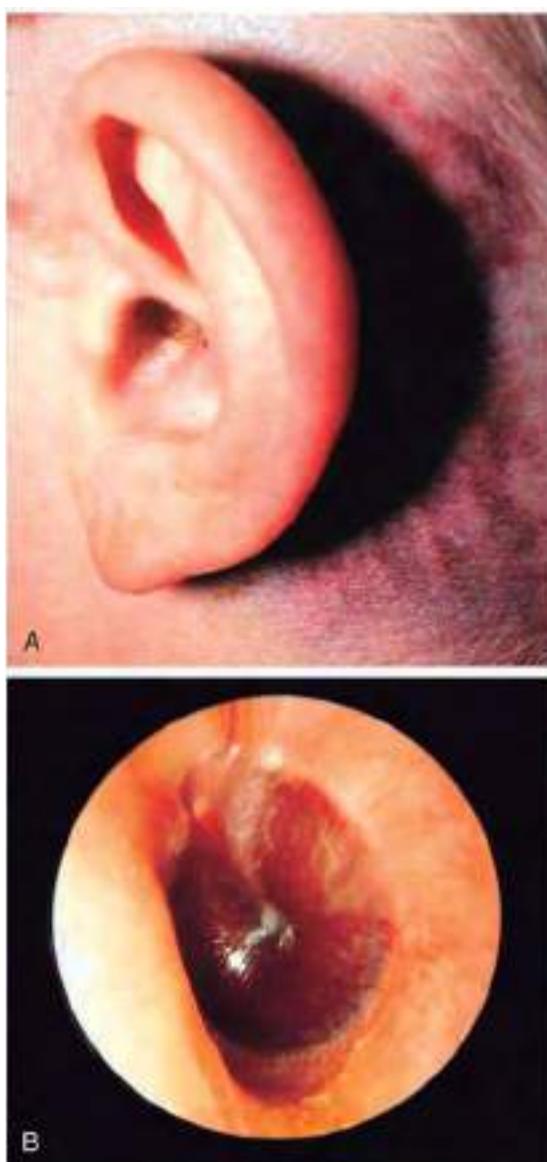


Fig. 661.3 Fractura de la base del cráneo. **A**, La presencia de una fractura de la base del cráneo que afecta al hueso temporal suele manifestarse por una decoloración equimótica retroauricular, denominada signo de Battle. **B**, La fuerza del impacto también puede causar una rotura del conducto auditivo o, como se observa en este caso, una hemorragia del oído medio con hemotímpano. Dependiendo del momento en el que se realiza la exploración, este puede tener un color rojo o azul. (**B**, Por cortesía de Michael Hawke, MD; tomada de Zitelli BJ, McIntire SC, Nowalk AJ, editors: Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis, ed 7, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig. 24-15, p 874.)

evidencia sobre todo en la frecuencia de 4.000 Hz en la exploración audiométrica) y acúfenos. Si el sonido es de 85-140 dB la pérdida suele ser transitoria (p. ej., después de un concierto de rock), pero tanto la hipoacusia como los acúfenos se pueden hacer permanentes con la exposición crónica al ruido; las frecuencias de 3.000-6.000 Hz son las más frecuentemente afectadas. Los ruidos bruscos, extremadamente fuertes (>140 dB) y de corta duración, con componentes de máxima intensidad (p. ej., disparos, bombas) pueden provocar una hipoacusia permanente después de una exposición única. La hipoacusia inducida por el ruido se debe a interacciones entre los genes y el entorno. Un metaanálisis ha demostrado que la exposición a música alta produce un aumento de los umbrales auditivos y una disminución de las otoemisiones acústicas en niños y adolescentes. Las medidas preventivas comprenden la protección de los oídos y evitar la exposición crónica al ruido de intensidad elevada. La hipoacusia debida a la exposición crónica al ruido se debería poder prevenir completamente. Los padres deberían ser advertidos de los peligros de los traumatismos acústicos debidos tanto

al entorno como al uso de auriculares, y deberían tomar medidas para minimizar la exposición. La administración de dosis altas de esteroides durante 1-2 semanas es una alternativa para tratar la hipoacusia relacionada con un traumatismo acústico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 662

Tumores del oído y del hueso temporal

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

Dentro de los tumores benignos del conducto auditivo externo se engloban los osteomas y la displasia fibrosa monostótica y poliostótica. Los osteomas suelen ser unilaterales y tienen una localización lateral en el conducto auditivo óseo; se deben extirpar únicamente si afectan a la audición o si producen una otitis externa. Las exostosis (v. cap. 528.2), o hiperplasias óseas localizadas, pueden confundirse con osteomas; sin embargo las exostosis suelen ser bilaterales y se localizan en la región del anillo de la membrana timpánica. Las masas que aparecen en el hueso mastoideo, como los quistes del primer arco branquial, quistes dermoideos y lipomas, se pueden confundir con tumores mastoideos primarios; las pruebas de imagen pueden ayudar a establecer el diagnóstico y el plan terapéutico.

El **granuloma eosinófilo**, que puede aparecer aislado o formando parte de una histiocitosis sistémica de células de Langerhans (v. cap. 534.1), se debe sospechar en los pacientes que presenten otalgia, otorrea (a veces hemorrágica), hipoacusia, existencia de un tejido anómalo en el oído medio o en el conducto auditivo externo, junto con hallazgos radiológicos de una lesión destructiva bien delimitada en el hueso temporal. El diagnóstico definitivo se establece mediante biopsia. El tratamiento depende de la localización de la lesión y de la histología. En función de su localización se puede tratar mediante escisión quirúrgica, legrado o radiación local. Si la lesión forma parte de la presentación sistémica de una histiocitosis de células de Langerhans está indicada la quimioterapia junto con el tratamiento local (cirugía con o sin radioterapia). Es necesario un seguimiento a largo plazo tanto si la lesión del hueso temporal es única como si forma parte de una enfermedad multisistémica.

El **rabdomiosarcoma** es la neoplasia maligna más frecuente del hueso temporal en la infancia. Los síntomas y los signos del rabdomiosarcoma (v. cap. 527) que se origina en el oído medio o en el conducto auditivo externo comprenden la aparición de una masa o un pólipos en dichas localizaciones, otorragia, otorrea, otalgia, parálisis facial e hipoacusia. También se pueden ver afectados otros nervios craneales. El diagnóstico se basa en la biopsia, pero la extensión del proceso se determina mediante TC y RM del hueso temporal y los huesos faciales, de la base del cráneo y del cerebro (fig. 662.1). El tratamiento se basa, generalmente, en una combinación de quimioterapia, radioterapia y cirugía.

El linfoma no Hodgkin (v. cap. 523.2) y la leucemia (v. cap. 522) también pueden afectar al hueso temporal, aunque de forma infrecuente. Las neoplasias primarias del oído medio son muy poco comunes en la edad pediátrica, pero pueden encontrarse casos de carcinoma adenoide quístico, adenocarcinoma y carcinoma epidermoide. Dentro de los tumores benignos del hueso temporal deben citarse los tumores glómicos. Los signos y síntomas iniciales de las neoplasias nasofaringeas más frecuentes (como el angioblastoma, el rabdomiosarcoma y el carcinoma epidermoide) se pueden asociar con la aparición insidiosa de una otitis media crónica con derrame (a menudo unilateral), por lo que es necesario un elevado grado de sospecha para diagnosticar estos tumores precozmente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.



Fig. 662.1 Rabdomiosarcoma en un niño de 2 años con hipoacusia y tumefacción periauricular derecha. **A**, La TC axial muestra una gran masa de tejidos blandos del hueso temporal derecho (flechas) con amplia destrucción ósea. **B**, La RM coronal en secuencia STIR muestra una masa hiperintensa del hueso temporal derecho. Se observa una pérdida focal de la integridad del suelo de la fosa craneal anterior derecha (flecha amarilla) y una duramadre intacta (flechas negras). Destrucción del laberinto óseo (flecha blanca) por la masa. (Modificada de Koral K: Neoplasia. En Coley BD (ed.): Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 13, Philadelphia, 2019, Elsevier, Fig. 12.1.)

Capítulo 663

Morfología de la piel

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

EPIDERMIS

La epidermis madura es un epitelio estratificado compuesto en su mayor parte por queratinocitos (fig. 663.1). La epidermis protege el organismo contra los agentes ambientales externos gracias a sus funciones de barrera física, química e inmunológica y previene la pérdida de agua. La diferenciación epidérmica da lugar a la formación de una barrera funcional contra el mundo externo. La epidermis consta de cuatro capas histológicas bien diferenciadas, que se describen a continuación desde la más profunda hasta la más superficial. La primera capa o capa basal se compone de células columnares que descansan sobre la unión dermoepidérmica. Los queratinocitos basales se encuentran unidos a la unión dermoepidérmica mediante hemidesmosomas. La unión de los queratinocitos basales entre sí y a las células de la capa espinosa se realiza mediante desmosomas, uniones de oclusión, bandas adherentes y uniones comunicantes. El papel de los queratinocitos basales es el de proporcionar una fuente continua de queratinocitos para la diferenciación epidérmica normal, así como un reservorio de células para reparar las lesiones epidérmicas. La segunda capa es la espinosa, constituida por 3-4 capas de células que reciben el mismo nombre. Su función es la síntesis de queratina, que da origen a la red de filamentos intermedios de queratina. La tercera capa es la granulosa, que consta de 2-3 filas de células de aspecto granular. Las células granulares contienen gránulos de queratohialina y laminares, que contienen los componentes de proteínas y lípidos que constituyen la capa cornificada. La cuarta capa o capa córnea consta de múltiples capas de células muertas muy compactadas. Las células muertas se componen principalmente de queratinas unidas por puentes disulfuro y entrelazadas por filagrinas entrecruzadas. Los espacios intercelulares están compuestos por lípidos hidrófobos, principalmente ceramidas, colesterol y ácidos grasos, que se comportan como una barrera eficaz contra la pérdida de agua y sal y también contra la permeación de sustancias hidrosolubles. Conforme se va reponiendo la capa córnea, la capa más antigua o superficial se elimina siguiendo un proceso muy ordenado. El proceso normal de diferenciación epidérmica desde las células basales hasta la descamación del estrato córneo dura 28 días.

La epidermis contiene además otros tres tipos celulares. Los **melanocitos** son células que forman pigmento, por lo que son responsables del color de la piel y proporcionan protección contra la radiación ultravioleta. Los melanocitos epidérmicos derivan de la cresta neural y migran a la piel durante el periodo embrionario. Se sitúan en la epidermis interfolicular y en los folículos pilosos. Los melanocitos producen organelas intracelulares (melanosomas) que contienen melanina y que son transferidos a través de las dendritas a los queratinocitos para proteger el núcleo de éstos de las lesiones por radiación ultravioleta. Las células de **Merkel** son receptores mecanosensoriales de adaptación lenta de tipo I, que se diferencian dentro de la epidermis a partir de células progenitoras epidérmicas y que se encargan de la sensación del tacto. Las células de **Langerhans** son células dendríticas del sistema mononuclear fagocítico que se identifican mediante microscopía electrónica por una organela específica, los gránulos de Birbeck, que parecen una raqueta de tenis en el microscopio electrónico. Estas células derivan de la médula ósea e intervienen en las reacciones inmunitarias de la piel al actuar activamente en la presentación y el procesamiento de los antígenos.

La unión de la epidermis y la dermis constituye la membrana basal. Se trata de una estructura compleja en cuya formación intervienen células epidérmicas y mesenquimales. La unión dermoepidérmica se extiende desde la membrana plasmática de las células basales hasta la zona más superior de la dermis. Ultraestructuralmente, la membrana basal es una estructura trilaminar, formada por una lámina lúcida, adyacente a la membrana plasmática de las células basales, una lámina densa central y la lámina sub-basal

en el lado dérmico de la lámina densa. Hay numerosas estructuras en esta zona que anclan la epidermis a la dermis. La membrana plasmática de las células basales contiene unas placas electrodensas que se conocen como hemidesmosomas; los tonofilamentos se distribuyen por el interior de estas células hasta fijarse a estas estructuras. Los **hemidesmosomas** se componen de los antígenos del penfigoide bulloso de 180 y 230 kDa (BP180 [BPAG2, colágeno de tipo XVII] y BP230 [BPAG1], respectivamente), las integrinas $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_5\beta_1$, y la plectina. Los filamentos de anclaje se originan en la membrana plasmática, cerca de los hemidesmosomas, y se insertan en la lámina densa. Las fibrillas de anclaje, compuestas sobre todo por colágeno tipo VII, se extienden desde la lámina densa hasta la zona más superficial de la dermis, donde forman un bucle a través de las fibrillas de colágeno antes de reinserirse en la lámina densa.

DERMIS

La dermis proporciona a la piel la mayor parte de sus propiedades mecánicas (v. fig. 663.1). La dermis forma una estructura de soporte, fibrosa, firme y flexible entre la epidermis y la grasa subcutánea. La célula predominante en la dermis es un fibroblasto con forma fusocelular, responsable de la síntesis de fibras de colágeno elásticas y mucopolisacáridos. También se identifican histiocitos fagocíticos, mastocitos y leucocitos móviles. En la dermis hay vasos sanguíneos, linfáticos, estructuras nerviosas, glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas, folículos pilosos, glándulas sebáceas y músculo liso. Desde el punto de vista morfológico, la dermis se puede dividir en dos capas: la papilar superficial, que se sitúa entre las crestas interpapilares de la epidermis, y la reticular profunda, que se encuentra por debajo de la dermis papilar. La capa papilar es menos densa y más celular, en tanto que la reticular parece más compacta debido a la existencia de una red de fibras de colágeno y elásticas entrelazadas.

La matriz extracelular de la dermis está constituida por fibras de colágeno y elásticas inmersas en una sustancia fundamental amorfa. El colágeno aporta fuerza y estabilidad a la dermis, mientras que las fibras elásticas la dotan de elasticidad. La sustancia fundamental gelatinosa sirve de soporte a los componentes fibrilares y celulares y es un lugar de almacenamiento de una parte importante del agua corporal.

TEJIDO CELULAR SUBCUTÁNEO

El **panículo**, o tejido celular subcutáneo, consta de células adiposas y tabiques fibrosos que lo dividen en lóbulos y lo anclan a la fascia y el periostio subyacentes (v. fig. 663.1). En esta capa también hay vasos sanguíneos y nervios; además, actúa como un almacén de lípidos, un aislante para mantener el calor corporal y un amortiguador de los traumatismos.

ANEJOS CUTÁNEOS

Los anejos cutáneos derivan de agregados de células epidérmicas que se especializan durante las etapas tempranas del desarrollo embrionario. Durante el tercer mes de vida fetal surgen pequeños esbozos (yemas epiteliales primarias) que forman los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y apocrinas y los lugares de fijación del músculo erector del pelo. Las glándulas sudoríparas ecrinas derivan de componentes epidérmicos aislados que surgen en el segundo mes de vida fetal y que se acaban de formar en el quinto mes. La formación de las uñas se inicia en el tercer mes de vida intrauterina.

Folículos pilosos

La unidad pilosebácea incluye el folículo piloso, la glándula sebácea, el músculo erector del pelo y, en regiones como las axilas, la glándula apocrina. Los folículos pilosos se distribuyen por toda la piel, exceptuando las palmas, las plantas, los labios y el glande del pene. Cada folículo se extiende desde la superficie de la epidermis hasta la dermis profunda (v. fig. 663.1). El folículo piloso se divide en cuatro segmentos: el infundíbulo, que se extiende desde la superficie cutánea hasta la desembocadura del conducto sebáceo; el istmo, que se extiende desde la apertura del conducto sebáceo hasta la protuberancia; el folículo inferior, entre la protuberancia y el bulbo piloso; y el bulbo piloso. La protuberancia se encuentra en la inserción del músculo erector del pelo y es un foco de células progenitoras epidérmicas. El bulbo es la parte del pelo donde las células de la matriz y la papila dérmica se encargan de la formación y el mantenimiento del pelo. El pelo en crecimiento

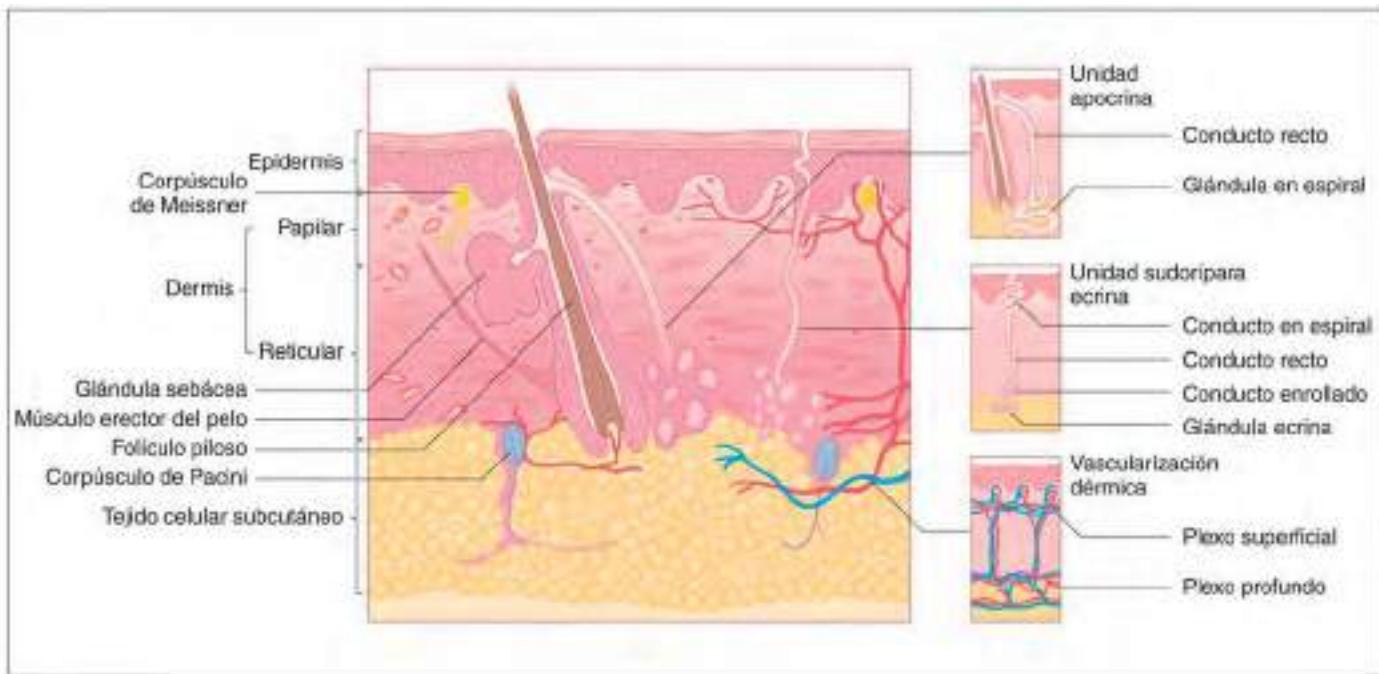


Fig. 663.1 Esquema de la estructura de la piel. (De James WD, Berger T, Elston D: Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology, ed 12, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 1.1.)

se compone del cuerpo del pelo, constituido por queratinocitos muertos, y de unas vainas radiculares interna y externa de sostén.

El crecimiento del pelo humano es cíclico, con períodos alternantes de crecimiento (fase anágena), transición (fase catágena) y reposo (fase telógena). La duración de la fase anágena oscila entre meses y años, mientras que las fases catágena y telógena duran aproximadamente 3 semanas y 3 meses, respectivamente. Al nacer, todos los pelos se encuentran en esta fase. La actividad posterior no es sincrónica, de manera que existe un patrón aleatorio global de crecimiento y caída. En cualquier momento aproximadamente un 85% de los pelos se encuentra en fase anágena. El pelo del cuero cabelludo suele crecer en torno a 1 cm/mes.

Existen diferentes tipos de pelo: lanugo, pelo terminal y vello. El lanugo es un pelo fino y corto, que se cae dentro del útero y se sustituye por vello en la semana 36-40 de gestación. El vello es corto, suave, a menudo no pigmentado, y se distribuye por el resto del cuerpo. El pelo terminal es largo y grueso, y se encuentra en el cuero cabelludo, la barba, las cejas, las pestañas, las axilas y la zona pública. Durante la pubertad, el estímulo de las hormonas androgénicas hace que el vello de la región pública, axilar y de la barba sea sustituido por pelo terminal.

Glándulas sebáceas

Las glándulas sebáceas están presentes en todas las regiones, excepto en las palmas, las plantas y el dorso de los pies y son más numerosas en la cara, la zona superior del tórax y la espalda (v. fig. 663.1). Sus conductos se abren a los folículos pilosos, salvo en los párpados, los labios, el prepucio, los pezones y los labios menores, donde se abren directamente a la superficie cutánea. Estas glándulas holocribras son estructuras saculares que suelen estar ramificadas y lobuladas y constituidas por una capa basal proliferativa de pequeñas células planas periféricas a una masa central de células lípidicas. Estas últimas se desintegran según avanzan por el conducto y forman la secreción lipídica que se conoce como sebo. El sebo consta de triglicéridos, ésteres de ceras, escualenos y ésteres de colesterol. El objetivo de la producción de sebo parece relacionarse con la función de barrera hidrófoba de la piel. Las glándulas sebáceas dependen de la estimulación hormonal y se activan por los andrógenos durante la pubertad. Los andrógenos maternos estimulan las glándulas sebáceas fetales, y su secreción lipídica, junto con las células descamadas del estrato córneo, conforman la vérnix caseosa.

Glándulas apocrinas

Las glándulas apocrinas se localizan en las axilas, la aréola, las zonas perianal y genital y la región periumbilical (v. fig. 663.1). Son estructuras

tubulares largas y espirales que secretan continuamente un líquido lechoso inodoro en respuesta a estímulos adrenérgicos, normalmente como consecuencia del estrés emocional. La biotransformación bacteriana de los componentes del sudor apocrino (ácidos grasos, tioalcoholes y esteroides) explica el desagradable olor que se asocia a la sudoración. Las glándulas apocrinas permanecen inactivas hasta la pubertad; en esa etapa aumentan de tamaño y comienzan su secreción en respuesta a la actividad androgénica. El extremo secretor de la glándula está formado por una capa simple de células, rodeadas por una capa de células mioepiteliales contráctiles. El conducto se encuentra revestido por una doble capa de células cúbicas y se abre al complejo pilosebáceo.

Glándulas sudoríparas ecrinas

Las glándulas sudoríparas ecrinas están distribuidas por toda la superficie corporal y son más abundantes en las palmas y las plantas (v. fig. 663.1). En la piel con pelo responden a estímulos térmicos y actúan regulando la temperatura corporal al secretar agua a la superficie corporal para su evaporación; por otro lado, las glándulas sudoríparas de las palmas y las plantas responden fundamentalmente a estímulos psicofisiológicos.

Cada glándula ecrina consta de un extremo secretor localizado en la dermis reticular o el tejido celular subcutáneo y un conducto secretor que se abre a la superficie cutánea. Los poros sudoríparos se pueden identificar en los pliegues epidérmicos de las palmas y los dedos de las manos con una lupa, mientras que no son visibles en otras localizaciones. En la capa simple de células que forman el extremo secretor hay dos tipos celulares: células oscuras pequeñas y células claras grandes. Estas células se apoyan en una capa de células mioepiteliales contráctiles y una membrana basal. Las glándulas están inervadas por fibras nerviosas simpáticas, aunque el mediador farmacológico del sudor es la acetilcolina en lugar de la adrenalina. El sudor de estas glándulas contiene agua, sodio, potasio, calcio, cloruro, fósforo, lactato y pequeñas cantidades de hierro, glucosa y proteínas. La composición varía con el grado de sudoración, pero siempre es hipotónica en los niños normales.

Uñas

Las uñas son unas estructuras epidérmicas, especializadas en la protección, que forman unas láminas convexas, translúcidas, bien ajustadas y adheridas firmemente a la superficie dorsal distal de los dedos de las manos y de los pies. La lámina ungual, que se forma a partir de una matriz metabólicamente activa de células que se multiplican y se sitúan por debajo del pliegue ungual posterior, está constituida por queratinocitos anucleados. El ritmo de crecimiento ungual es relativamente lento; se tarda 6 meses en conseguir

un recrecimiento completo de la uña de los dedos de las manos, mientras que las de los pies tarda 12-18 meses. La lámina ungueal está limitada por los pliegues ungueales lateral y posterior; un eponiquio delgado (la cutícula) se proyecta desde el pliegue posterior sobre una zona blanquecina en forma de semicírculo que se denomina lúnula. El eponiquio sirve como una barrera aislante para proteger la matriz germinal de la lámina ungueal. El eponiquio hace referencia a la superficie volar del epitelio de la parte distal del dedo, y sella el lecho ungueal distalmente. El color rosado por debajo de la uña refleja el lecho vascular subyacente. La salud de la uña depende de varios factores, incluida la nutrición, la hidratación, la infección/irritación local y la enfermedad sistémica.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 664

Evaluación dermatológica del paciente

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Aunque existen numerosas enfermedades de la piel que se reconocen fácilmente mediante la inspección simple, la anamnesis y la exploración física se precisan a menudo para efectuar una valoración más exacta. La exploración cutánea se debería realizar con una iluminación adecuada. Además de la superficie cutánea que recubre toda la superficie corporal, se deberían explorar todas las membranas mucosas (la conjuntiva, la orofaringe, la mucosa nasal, y la mucosa anogenital), el pelo y las uñas cuando sea adecuado. Se deben apreciar el color, la turgencia, la textura, la temperatura y la hidratación de la piel, así como el crecimiento, la textura, el calibre y el lustre del pelo y las uñas. Las lesiones cutáneas se deben palpar, observar y clasificar según su morfología, tamaño, color, textura, firmeza, configuración, localización y distribución. También se debe decidir si los cambios son los propios de la lesión *primaria* o si el aspecto clínico se ha alterado por factores *secundarios*, tales como infecciones, traumatismos o tratamientos.

Las lesiones primarias se clasifican como máculas, pápulas, manchas, placas, nódulos, tumores, vesículas, ampollas, pústulas, habones y quistes. Una **mácula** es una alteración en el color de la piel que no se puede palpar. Cuando la lesión es >1 cm de diámetro se utiliza el término **mancha**. Las **pápulas** son lesiones sólidas palpables <1 cm de diámetro. Las **placas** son lesiones palpables de más 1 cm de diámetro y tienen una superficie plana. Los **nódulos** son lesiones palpables mayores de 1 cm de superficie redondeada. La palabra **tumor** se puede emplear para un nódulo grande que se sospecha neoplásico. Las **vesículas** son lesiones sobre-elevadas, llenas de líquido y <1 cm de diámetro; cuando son mayores se denominan **ampollas**. Las **pústulas** contienen material purulento. Los **habones** son lesiones palpables, sobre-elevadas, con una superficie plana, de tamaño, duración y forma variables, que representan acumulaciones de líquido dérmico. Los **quistes** son lesiones bien delimitadas de pared gruesa; están recubiertos de una epidermis normal y contienen líquido o un material semisólido.

Las lesiones primarias pueden convertirse en secundarias o pueden aparecer lesiones secundarias en zonas donde no existían lesiones primarias previamente. Las lesiones primarias suelen ser más útiles en el diagnóstico que las secundarias. Entre las lesiones secundarias figuran escamas, púrpura, petequias, úlceras, erosiones, excoriaciones, fisuras, costras y cicatrices. Las **escamas** son capas de células del estrato córneo comprimidas que permanecen en la superficie cutánea. La **púrpura** es consecuencia de una hemorragia en la piel y tiene un color rojo-púrpura; puede ser plana o palpable. Las **petequias** son púrpuras pequeñas menores de 2-3 mm. Las **erosiones** consisten en pérdidas focales de la epidermis y curan sin dejar cicatriz. Las **úlceras** se extienden a la dermis y tienden a curar dejando cicatriz. Las lesiones ulceradas secundarias al rascado suelen adoptar una forma lineal o angular y se denominan

excoriaciones. Las **fisuras** se producen porque la piel se agrieta o resquebraja. Las **costras** son acumulaciones retenidas y secas de sangre, suero, pus y restos epiteliales en la superficie de una lesión exudativa. Las **cicatrices** son lesiones terminales que pueden ser delgadas, deprimidas y atróficas, elevadas e hipertróficas o planas y flexibles. La **liquenificación** consiste en el engrosamiento de la piel, con acentuación de las líneas normales, producido por una irritación crónica (frotamiento, rascado) o inflamación.

Puede estar indicado realizar uno o más procedimientos diagnósticos complementarios cuando el diagnóstico no está claro después de una exploración minuciosa.

BIOPSIA CUTÁNEA

La biopsia cutánea se precisa de forma ocasional para el diagnóstico. La biopsia en sacabocados (*punch*) es un método sencillo, relativamente indoloro, que suele aportar una muestra de tejido adecuada para el diagnóstico si se biopsia la lesión apropiada. Es importante seleccionar una lesión primaria reciente y bien formada. El lugar que se biopsia debe tener poco riesgo de lesionar estructuras dérmicas subyacentes. Tras la limpieza cutánea, la piel se anestesia mediante una inyección intradérmica de lidocaína al 1-2%, con o sin adrenalina, con una aguja de 27 o 30 G. El sacabocados, de 3 o 4 mm de diámetro, se presiona firmemente contra la piel y se gira hasta que alcanza la profundidad deseada. El cilindro tiene que contener las 3 capas de la piel (epidermis, dermis y tejido celular subcutáneo). Luego debe extraerse con suavidad con unas pinzas o una aguja y separarse con unas tijeras de iris. La hemorragia se contiene mediante presión firme o mediante sutura. La muestra se ha de introducir en una solución de formol al 10% para que se pueda procesar de forma adecuada.

LÁMPARA DE WOOD

La lámpara de Wood emite radiación ultravioleta a una longitud de onda de 365 nm. La exploración, que se realiza en una habitación oscura, es útil para acentuar los cambios de pigmentación y detectar la fluorescencia en algunas lesiones infecciosas. A menudo resulta más sencillo visualizar áreas definidas de alteración del pigmento con una lámpara de Wood, sobre todo cuando los cambios pigmentarios son epidérmicos. Las lesiones hiperpigmentadas aparecen más oscuras y las hipopigmentadas (p. ej., las que se encuentran en la **esclerosis tuberosa**) son más claras que la piel circundante. En la base de cada tallo piloso infectado se aprecia una fluorescencia azul-verdosa en las infecciones por ectotrix, como la tiña de la cabeza causada por especies de *Microsporum*. Las escamas y las costras pueden verse de una coloración amarillo claro, pero esto no se traduce en la presencia de una infección micótica. Las lesiones cutáneas provocadas por dermatofitos (tiña corporal) no muestran fluorescencia; las máculas de la tiña versicolor presentan una fluorescencia dorada bajo la lámpara de Wood. El **eritrasma**, una infección intertriginosa producida por *Corynebacterium minutissimum*, puede manifestar una fluorescencia rosa-anaranjada, mientras que la originada por *Pseudomonas aeruginosa* es amarillo-verdosa.

PREPARACIÓN CON HIDRÓXIDO DE POTASIO

La preparación con hidróxido de potasio (KOH) supone un método rápido y fiable para detectar elementos micóticos, tanto de levaduras como de dermatofitos. Las lesiones con escamas se deben raspar en su borde activo para recoger de forma óptima micelios y esporas. Hay que quitar el techo de las vesículas y ampollas y colocarlo en un porta para examinarlo. En la tiña de la cabeza, los pelos infectados se deben arrancar del folículo; las escamas del cuero cabelludo no suelen contener micelios. Se añaden a la muestra unas gotas de KOH al 20%. Como suele existir dimetil sulfóxido en solución con KOH, resulta innecesario calentar la muestra. Cuando se emplea KOH sin dimetil sulfóxido, se calienta lentamente la muestra sobre una lámpara de alcohol o una placa caliente hasta que el KOH empieza a burbujear; de forma alternativa, se puede dejar a temperatura ambiente un tiempo suficiente (alrededor de 10-20 minutos) para que se disuelva la queratina. La preparación se examina bajo luz de baja intensidad para detectar elementos micóticos.

TINCIÓN DE TZANCK

La tinción de Tzank ha sido útil para el diagnóstico de algunas infecciones causadas por los virus herpes simple o varicela-zóster y para la detección de células acantolíticas en el pénfigo. Se debe romper una vesícula intacta y reciente y extraer el líquido. La base y el techo de la vesícula se raspan cuidadosamente con una hoja de bisturí del número 15, evitando que salga una cantidad importante de sangre; el material se

Tabla 664.1 Hallazgos de inmunofluorescencia en las enfermedades cutáneas de mecanismo inmunitario

ENFERMEDAD	PIEL AFECTADA	PIEL SANA	IF DIRECTA	IF INDIRECTA	ANTICUERPOS CIRCULANTES
Dermatitis herpetiforme	Negativo	Positivo	IgA granular ± C en dermis papilar	Ninguno	Anticuerpos IgA antiendomisio y antitransglutaminasa
Penfigoide ampolloso	Positivo	Positivo	IgG lineal y banda de C en MB, ocasionalmente IgM, IgA, IgE	IgG contra MB	IgG anti-BP180 y anti-BP230
Pénfigo (todas las variantes)	Positivo	Positivo	IgG en los espacios intercelulares de la epidermis entre los queratinocitos	IgG contra el espacio intercelular entre los queratinocitos	IgG antidesmogleína 1 y 3 (pénfigo vulgar y foliáceo). IgA antidesmocolina 1 (pénfigo IgA)
Dermatitis ampollosa IgA lineal (dermatitis ampollosa crónica de la infancia)	Positivo	Positivo	IgA lineal en la MB, ocasionalmente C	Título bajo, raro IgA, anti-BP180	Ninguno
Lupus eritematoso discoide	Positivo	Negativo	IgG, IgM, IgA y C3 lineales en la MB (banda lúpica)	Ninguno	ANA negativos en general
Lupus eritematoso sistémico	Positivo	Variable; 30-50% de la piel expuesta al sol; 10-30% de la piel con fotoprotección	IgG, IgM, IgA y C3 lineales en la MB (banda lúpica)	Ninguno	ANA Anti-Ro (SSA), anti-La (SSB) Anti-RNP Anti-ADNdc Anti-Sm
Púrpura de Henoch-Schönlein	Positivo	Positivo	IgA alrededor de las paredes vasculares	Ninguno	Ninguno

ADNdc, ácido desoxirribonucleico de doble cadena; ANA, anticuerpos antinucleares; BP, penfigoide ampolloso; C, complemento; IF, inmunofluorescencia; Ig, inmunoglobulina; MB, membrana basal en la unión dermoepidérmica; RNP, ribonucleoproteína; Sm, Smith; SSA/SSB, síndrome de Sjögren A/B.

extiende en un porta de vidrio transparente y se seca al aire. Se prefiere la tinción de Giemsa, aunque también se puede utilizar la de Wright. Las células baloniformes y células gigantes multinucleadas son diagnósticas de la infección por virus herpes; las células epidérmicas acantolíticas, las grandes células esféricas epidérmicas con un núcleo hipertrofiado, son características del pénfigo.

La fluorescencia directa y la reacción en cadena de la polimerasa han sustituido en gran medida a los frotis de Tzanck para el diagnóstico de las infecciones por virus herpes simple y varicela-zóster. Ambas son rápidas, sensibles y específicas, aunque la segunda lo es todavía más. Cuando se obtienen muestras para realizar estas pruebas, las vesículas deberían romperse antes de recoger la muestra con la torunda.

ESTUDIOS DE INMUNOFLUORESCENCIA

Los estudios de inmunofluorescencia de la piel se pueden emplear para detectar anticuerpos fijados a los componentes cutáneos y complemento; algunas enfermedades presentan patrones de fijación específicos y característicos (tabla 664.1). La inmunofluorescencia directa detecta autoanticuerpos ligados a抗genos cutáneos en la piel, mientras que la inmunofluorescencia indirecta identifica los autoanticuerpos circulantes presentes en el suero. Las muestras de biopsia cutánea para inmunofluorescencia directa se tienen que obtener de lugares afectados, excepto en las enfermedades en que se precisa piel perilesional o sana. Se obtiene una biopsia en sacabocados y el tejido se coloca en un medio de transporte especial o se congela inmediatamente en nitrógeno líquido para su transporte o almacenamiento. Se realizan cortes finos con un criostato y se incuban con anticuerpos contra抗genos específicos marcados con fluoresceína.

El suero de los pacientes se puede examinar mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta empleando como sustrato cortes de piel humana normal, labio de cobaya o esófago de mono. El sustrato se incuba en suero fresco o congelado con anticuerpos contra globulina humana marcados con fluoresceína. Si el suero contiene anticuerpos contra componentes del epitelio, se puede apreciar una tinción específica en el microscopio de fluorescencia. Mediante diluciones seriadas se puede calcular el título de anticuerpos circulantes.

664.1 Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

Algunas enfermedades presentan unas manifestaciones cutáneas características, que a menudo son el signo inicial de la enfermedad y pueden facilitar la evaluación de algunos pacientes médicos complejos (tabla 664.2).

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO *Lupus eritematoso*

El lupus eritematoso (LE; v. cap. 183) es una enfermedad inflamatoria autoinmunitaria idiopática que puede presentar una afectación multisistémica o estar limitada a la piel. Los subtipos de lupus cutáneo específicos que afectan a niños son el LE cutáneo agudo, el LE cutáneo subagudo, el LE cutáneo crónico (incluido el LE discoide, que se comenta en «Lupus eritematoso discoide») y el LE neonatal (comentado en «Lupus eritematoso neonatal»).

Lupus eritematoso sistémico

El LES es una enfermedad inflamatoria crónica que puede ser multisistémica en la que aproximadamente el 15-20% de los casos son diagnosticados en la infancia. Para diagnosticarla deben cumplirse 4 de los 11 criterios diagnósticos clínicos y 6 inmunológicos (v. cap. 183), cumpliendo al menos un criterio de cada, clínico e inmunológico. Cuatro de los criterios clínicos son hallazgos cutáneos. El criterio 1 es el lupus cutáneo agudo, que puede incluir el clásico eritema malar o «en mariposa» (fig. 664.1), lesiones de lupus bulbosas, psoriasiformes y/o lesiones de lupus policíclicas anulares que se resuelven sin cicatriz, y eritema macular fotosensible o erupción papular (fig. 664.2). El eritema malar debe diferenciarse de otras causas de «enrojecimiento facial», entre las que destacan la dermatitis seborreica, la dermatitis atópica y la rosácea. El criterio 2 es el lupus cutáneo crónico, que incluye las lesiones de lupus discoide, lesiones de lupus hipertróficas (verrucosas) y la paniculitis del lupus, entre otras. El criterio 3 son úlceras orales o nasales en ausencia de otras causas como vasculitis, enfermedad de

Tabla 664.2 Características de los signos cutáneos de las enfermedades sistémicas

ENFERMEDAD	EDAD DE COMIENZO	LESIONES CUTÁNEAS	DISTRIBUCIÓN	COMPLEMENTARIAS	PRUEBAS	SÍNTOMAS/SÍGNOS ASOCIADOS	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
Lupus eritematoso sistémico	Cualquiera	Placas y manchas eritematosas; púrpura palpable; livedo reticularis; fenómeno de Raynaud; urticaria	Fotodistribución; eritema facial malar	Panel de ANA Anti-ADN bicatenario Leucopenia/linfopenia Trombocitopenia Concentraciones de complemento Análisis de orina	Aritritis Neftritis Cerebritis Serositis	Dermatitis seborreica Dermatitis atópica Dermatomiositis juvenil	
Lupus eritematoso discoleido	Cualquiera	Placas anulares descamativas; atrofia; alteraciones de la pigmentación	Fotodistribución	ANA	Cicatrices	Lupus cutáneo subagudo Eruzión polimorfa lumínica Dermatomiositis juvenil	
Lupus eritematoso neonatal	Recién nacido	Placas anulares, eritematosas, descamativas	Cabeza/cuello	ANA Anti-Ro (SSA), anti-La (SSB)	Bloqueo cardíaco Trombocitopenia	Triña de la cabeza Dermatitis atópica Dermatitis seborreica	
Dermatomiositis juvenil	Cualquiera	Máculas eritematosas violáceas descamativas; pápulas aisladas sobre las articulaciones	Periorcular; hombros; zona extensora de la extremidad	ANA AST ALT Aldolasa Creatinina cinasa Lactato deshidrogenasa	Fatiga Débilidad muscular proximal Calcificaciones Vasculopatía	Dermatitis atópica Dermatitis alérgica de contacto Lupus eritematoso	
Morfia	Cualquiera	Placas escleróticas; se resuelven con hiperpigmentación y atrofia	Variable	Biopsia de piel RMN cerebral	Neuroológicos (convulsiones, cefaleas migratorias, déficits focales neurológicos, alteraciones RMN asintomáticas)	Esclerosis sistémica	
Púrpura de Henoch-Schönlein	Niños y adolescentes	Pápulas y placas purpúricas	Glúteos; extremidades inferiores	Analisis de orina Urea/creatinina Biopsia cutánea	Dolor abdominal Aritritis	Vasculitis Exantema medicamentoso Edema hemorrágico del lactante Exantema vírico	(Continúa)

Tabla 664.2 Características de los signos cutáneos de las enfermedades sistémicas (cont.)

ENFERMEDAD	EDAD DE COMIENZO	LESIONES CUTÁNEAS	DISTRIBUCIÓN	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	SÍNTOMAS/SÍGNOS ASOCIADOS	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
Enfermedad de Kawasaki	Lactantes, niños	Placas maculopapulosas eritematosas o urticariaformes; eritema, edema y descamación en partes acras e ingles	Difusa	Leucocitosis VSG PCR Trombocitosis	Lengua en fresa Conjuntivitis Linfadenopatías Complicaciones cardiovasculares	Síndrome vírico Exantema medicamentoso Infección estafilocócica/estreptocócica
Enfermedad inflamatoria intestinal	Niños y adolescentes	Aftas, eritema nudoso; pioderma gangrenoso; edema abacial	Oral y perianal predominante	Biopsia cutánea	Dolor abdominal Diarrea Cólico Artritis Conjuntivitis	Síndrome de Behçet Vasculitis Colitis por Yersinia
Síndrome de Sweet	Cualquiera	Placas eritematosas y edematosas infiltradas	Cabeza y cuello predominante	Biopsia cutánea Leucocitosis VSG	Fiebre Síndrome seudogripal Conjuntivitis	Infección Urticaria Eritema multiforme Vasculitis urticiforme Enfermedades autoinflamatorias sistémicas*
Enfermedad injerto contra huésped	Cualquiera	Aguda: eritema, pápulas, vesículas, ampollas	Difusa con predilección por cabeza/cuello y palmas/plantas	Biopsia cutánea Función hepática	Fiebre Mucositis Hepatitis	Exantema medicamentoso Exantema infeccioso
Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)	Cualquiera	Eritema; placas y máculas urticariaformes	Difusa	Funcióón hepática Eosinofilia Linfocitosis atípica	Edema facial Linfadenopatías Fiebre Hepatitis	Síndrome de Stevens-Johnson Exantema infeccioso
Reacción similar a la enfermedad del suero	Cualquiera	Placas edematosas, purpúricas	Difusa	Ninguna	Fiebre Linfadenopatías Artritis, nefritis	Enfermedad de Kawasaki Urticaria

ALT, alanina aminotransferasa; ANA, anticuerpos antinucleares; AST, aspartato aminotransferasa; PCR, proteína C reactiva; SSA/SSB, síndrome de Sjögren A/B; VSG, velocidad de sedimentación globular.

*NOMI, enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal u otros síndromes de fiebres recurrentes.



Fig. 664.1 Eritema malar del lupus eritematoso sistémico.



Fig. 664.2 Eritema fotosensible del lupus eritematoso sistémico.

Behçet, infecciones (VPH), o enfermedad inflamatoria intestinal. El criterio 4 es la alopecia no cicatricial que puede incluir el adelgazamiento o fragilidad capilar en ausencia de otras causas como alopecia areata, fármacos, o déficit de hierro. Los pacientes pueden cumplir los criterios de LES basados en las manifestaciones cutáneas solamente junto con un criterio inmunológico (como ANA o anti-ADNdc positivos). Otros hallazgos cutáneos asociados, pero no diagnósticos, son las lesiones purpúricas, la *livedo reticularis*, el fenómeno de Raynaud y la urticaria.

El estudio histológico del LE muestra diversos grados de atrofia epidérmica, tapones en los folículos pilosos y una degeneración vacuolar en una unión dermoepidérmica inflamada. En la piel lesional hay depósito de inmunoglobulinas (IgM, IgG) y complemento, lo que ayuda a confirmar el diagnóstico. En la mayoría de los pacientes con LES se encuentran depósitos inmunitarios en la piel sana no expuesta al sol (prueba de la banda lúpica), aunque el uso clínico de esta prueba se ha abandonado en gran medida en favor de las pruebas serológicas.

Las lesiones cutáneas suelen responder al tratamiento del LES con fármacos sistémicos. El más empleado es la hidroxicloroquina oral, pero muchos otros tratamientos sistémicos resultan eficaces, incluidos los inmunosupresores clásicos y biológicos. Los corticosteroides tópicos de potencia baja o intermedia, los inhibidores de la calcineurina tópicos y la inyección intralesional de corticosteroides pueden plantearse como tratamiento complementario para las lesiones cutáneas. Se recomienda un enfoque multidisciplinario, ya que los pacientes pediátricos tienen un riesgo significativamente mayor de morbilidad a largo plazo que los adultos.

Lupus eritematoso neonatal

El LE neonatal (v. cap. 183.1) se manifiesta al nacer o durante las primeras semanas de vida en forma de placas anulares, eritematosas y descamativas, que se localizan típicamente en la cabeza, el cuello y la zona superior del tronco (fig. 664.3). También son frecuentes las telangiectasias. Las lesiones pueden empeorar o desencadenarse por la luz ultravioleta. La transferencia pasiva de anticuerpos maternos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB a través de la placenta produce lesiones cutáneas transitorias, aunque la mayor parte de los niños nacen de madres sin un diagnóstico reumatólogico conocido. La concentración de anticuerpos disminuye a los 6 meses, lo que generalmente conlleva una desaparición de las lesiones. En el 30% de los lactantes afectados



Fig. 664.3 Placa anular del lupus eritematoso neonatal.



Fig. 664.4 Placa eritematosa con descamación del lupus eritematoso discoide.

aparece un bloqueo cardíaco congénito, pero solo el 10% presenta anomalías cutáneas y cardíacas. Las manifestaciones extracutáneas no cardíacas, tales como anemia, trombocitopenia y hepatopatía colestásica, son menos frecuentes. Es frecuente que el LE neonatal se confunda con un eczema del lactante, una dermatitis seborreica o una tiña corporal. Las lesiones cutáneas se suelen tratar de forma conservadora dada la naturaleza transitoria del LE neonatal, y es importante evitar el sol de forma estricta y usar protección solar. Si fuera preciso, se podrían emplear corticosteroides tópicos de potencia baja o intermedia. Se deberían evitar los fármacos sistémicos. Está indicado valorar la presencia de anticuerpos antinucleares maternos.

Lupus eritematoso discoide

El LE discoide (LED) es poco frecuente en la primera infancia y suele presentarse en la adolescencia tardía. Los hallazgos cutáneos característicos consisten en placas eritematosas, descamativas, atroficas crónicas en la piel fotoexpuesta (fig. 664.4), que suelen curar dejando cicatriz y alteraciones de la pigmentación. Entre las manifestaciones extracutáneas figuran la afectación de la mucosa nasal y oral, los ojos y las uñas. El diagnóstico diferencial se debe hacer con otras dermatosis fotosensibles, como la erupción polimorfa solar, la erupción primaveral juvenil y la dermatomiositis juvenil (DMJ). Existe una superposición entre el LES y el LED, con características histopatológicas comunes y exacerbaciones con la exposición solar; la mayoría de los pacientes con LED tiene unas pruebas de laboratorio normales y no experimenta progresión a la enfermedad sistémica.

El tratamiento de primera línea del LED son corticosteroides tópicos de potencia baja o intermedia. Otras opciones tópicas son los inhibidores de la calcineurina y los retinoides. La inyección intralesional de corticosteroides también es eficaz en las lesiones localizadas graves. La hidroxicloroquina oral se emplea como fármaco de primera línea en la enfermedad cutánea grave o como fármaco de segunda línea cuando las lesiones no se controlan con fármacos tópicos o locales. Es importante evitar de forma estricta la luz ultravioleta.

Dermatomiositis juvenil

Los hallazgos cutáneos característicos suelen ser el signo de presentación de la DMJ (v. cap. 184). Aparece una erupción mal definida, eritematosa-violácea, descamativa y escasamente pruriginosa en las regiones fotoexpues-



Fig. 664.5 Pápulas de Gottron en un paciente con dermatomiositis juvenil.



Fig. 664.6 Púrpura en la parte inferior de la pierna en un caso de púrpura de Henoch-Schönlein.

tas como la cara, la zona superior del tronco y la cara extensora de las extremidades. El eritema en **heliotropo** es una afectación periocular circunscrita que afecta a los párpados, y puede conferir un aspecto de «ojos de mapache», sobre todo en los niños pequeños. Las características pápulas sobre los nudillos y otras articulaciones (**pápulas de Gottron**) ayudan a sospechar el diagnóstico en ausencia de debilidad muscular asociada (fig. 664.5). Otras características cutáneas son las telangiectasias en los pliegues ungueales y los bordes gingivales, la hiperqueratosis palmar («manos de mecánico»), las úlceras secundarias a vasculopatía o calcinosis de base, la lipodistrofia y un exantema poiquilodérmico (alteraciones de la pigmentación y telangiectasias) en la cintura escapular («signo del chal»). La afectación cutánea puede preceder a la sistémica, que se caracteriza principalmente por debilidad muscular y dolor. Hay que realizar el diagnóstico diferencial con la dermatitis atópica, otras enfermedades del tejido conjuntivo, el liquen plano, las reacciones medicamentosas y los exantemas infecciosos. Las lesiones cutáneas presentan atrofia epidérmica y degeneración vacuolar de la unión dermoepidérmica, a menudo parecidas a las del LE. La DMJ es diferente de la forma del adulto tanto en sus manifestaciones como en el pronóstico. Los pacientes pediátricos tienen con mayor frecuencia una vasculopatía gastrointestinal y calcificaciones cutáneas, y la DMJ no es un fenómeno paraneoplásico, como sucede en los adultos. Una forma clínica poco frecuente, que se denomina **dermatomiositis amiopática**, afecta de forma exclusiva a la piel, pero no al músculo.

Las lesiones cutáneas se benefician del tratamiento inmunosupresor sistémico, que se comenta en detalle en el capítulo 184. Las opciones adyutantes de tratamiento para la enfermedad cutánea incluyen los corticosteroides e inhibidores de la calcineurina tópicos. La calcinosis cutánea de la DMJ es difícil de tratar, con una variedad de fármacos que muestran un beneficio limitado, y no existe consenso sobre el tratamiento. Es fundamental la foto-protección y evitación estricta del sol para prevenir las exacerbaciones cutáneas.

Esclerosis sistémica

La esclerosis sistémica se caracteriza por el endurecimiento y engrosamiento de la piel, junto con características sistémicas. Se manifiesta habitualmente con afectación de las partes acras (esclerodactilia, úlceras, telangiectasias del pliegue ungueal o fenómeno de Raynaud) y otros cambios faciales (nariz afilada, arrugas de la piel perioral o «facies de esclerodermia») (v. cap. 185). Los síndromes de solapamiento, como la **enfermedad mixta del tejido conjuntivo**, pueden presentar algunas características físicas y de laboratorio de esclerodermia.

Morfea

La morfea, también llamada escleroderma (v. cap. 185), es otra enfermedad autoinmune del tejido conectivo caracterizada por el endurecimiento y engrosamiento de la piel. Las lesiones de morfea son generalmente más localizadas y se piensa que es un trastorno diferente a la esclerosis sistémica. Hay cinco subtipos de morfea, incluyendo la circunscrita (placa), lineal, generalizada, panesclerótica y mixta. Aunque la morfea no se caracteriza por el grado de afectación sistémica que tiene la esclerosis sistémica, puede tener manifestaciones extracutáneas. Hallazgos neurológicos como convulsiones, cefaleas migrañosas, déficits focales neurológicos, y alteraciones asintomáticas en la RMN se observan en algunos pacientes, predominantemente en aquellos con morfea lineal en la cabeza y el cuello. Las complicaciones mus-

culosqueléticas pueden incluir contracturas articulares, discrepancias entre la longitud y el contorno de las extremidades, artritis, y artralgias, y estas son más comunes en niños con morfea lineal en una extremidad.

VASCULITIS

Las vasculitis (v. cap. 192) constituyen un amplio grupo de enfermedades que se superponen considerablemente con las enfermedades del tejido conjuntivo. La inflamación por mecanismo inmunitario de vasos sanguíneos de diversos tamaños puede deberse a una enfermedad inflamatoria subyacente, infecciones, fármacos o neoplasias malignas. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes figuran lesiones cutáneas **purpúricas palpables no trombocitopénicas**, artritis, fiebre, mialgias, astenia y pérdida de peso, así como una elevación de la velocidad de sedimentación globular. Las localizaciones de afectación extracutánea incluyen las articulaciones, los pulmones, los riñones y el sistema nervioso central.

Púrpura de Henoch-Schönlein (vasculitis mediada por inmunoglobulina A)

La púrpura de Henoch-Schönlein (v. cap. 192.1) es una vasculitis que se manifiesta en niños de edad escolar con lesiones purpúricas palpables en áreas declive, sobre todo en los glúteos y las extremidades inferiores (fig. 664.6). El **edema hemorrágico infantil** (EHI; denominado también edema hemorrágico agudo del lactante) comparte algunas características clínicas con la púrpura de Henoch-Schönlein, pero aparece en lactantes y niños que comienzan a caminar. El EHI se caracteriza por la aparición súbita de edema delimitado con pápulas y placas purpúricas en el tronco y las extremidades, pero a diferencia de la púrpura de Henoch-Schönlein suele afectar a la cara y no hay compromiso de otros órganos. La púrpura de Henoch-Schönlein también debe diferenciarse de las enfermedades infecciosas que producen lesiones cutáneas purpúricas, tales como la meningococemia, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y los exantemas víricos purpúricos, como los ocasionados por enterovirus, así como de la artritis reumatoide juvenil y otras vasculitis. El diagnóstico se confirma mediante el hallazgo de vasculitis de pequeño vaso con presencia en la inmunofluorescencia de IgA en las paredes de los vasos sanguíneos. Las lesiones cutáneas se suelen tratar de forma conservadora y se resuelven solas en 3-4 semanas. El tratamiento sistémico se analiza en detalle en el capítulo 192.1.

Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki (v. cap. 191) es una vasculitis frecuente generalmente diagnosticada en niños menores de 5 años. El exantema de la enfermedad de Kawasaki es polimorfo y se presenta de diversas maneras, como erupciones maculopapulares o morbiliformes, urticaria, lesiones en diana, o lesiones psoriasisiformes en el tronco y las extremidades. La afectación precoz con eritema y descamación de la región inguinal/perineal puede constituir una pista inicial para realizar el diagnóstico. El edema y la descamación de las partes acras también son características prominentes, aunque suelen ocurrir de forma tardía. Las características mucocutáneas clásicas incluyen labios eritematosos cuarteados, conjuntivitis no purulenta, que suele respetar el limbo, y placas lingüales («lengua en fresa blanca»), que se descaman y dan lugar a placas eritematosas denudadas con papillas prominentes («lengua en fresa»). Las características extracutáneas son fiebre alta, adenopatías cervicales, artritis y en ocasiones enfermedad digestiva o

cardiaca. El tratamiento de primera línea incluye aspirina e inmunoglobulina intravenosa, como se comenta en el capítulo 191.

Enfermedad de Behçet

La enfermedad de Behçet (v. cap. 186) es un trastorno multisistémico caracterizado por úlceras orales y genitales y afectación ocular (uveítis, iridocicitis recidivante) en niños mayores y adultos. La estomatitis aftosa recurrente está presente en casi todos los pacientes, y es el síntoma de presentación más frecuente. Las úlceras genitales pueden simular aftas, pueden aparecer en el pene, el escroto o la vulva, y son especialmente dolorosas en las mujeres. Las úlceras perianales son más frecuentes en los niños que en los adultos. Otros hallazgos cutáneos consisten en foliculitis, lesiones purpúricas, eritema nudoso y formación de pústulas después de una venopunción o un traumatismo de la piel (**patergia**). El diagnóstico diferencial de las lesiones orales engloba la estomatitis aftosa recurrente, el herpes simple y los síndromes oculocutáneos menos habituales (p. ej. síndrome MAGIC [úlceras orales y genitales con inflamación del cartílago]). Las biopsias cutáneas muestran una vasculitis no granulomatosa en vasos de todos los tamaños. Las lesiones orales pueden responder a gargarismos y enjuagues con corticosteroides, antihistamínicos, antibióticos y analgésicos. Las lesiones cutáneas se tratan con corticosteroides tópicos, anestésicos tópicos, como el sucralfato, y fármacos sistémicos, como se comenta en el capítulo 186.

ENFERMEDADES DIGESTIVAS

Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal incluye la colitis ulcerosa (v. cap. 362.1) y la enfermedad de Crohn (v. cap. 362.2). Las lesiones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal se clasifican en específicas o reactivas. Las manifestaciones específicas presentan los mismos rasgos histológicos y mecanismo patológico que las lesiones de la enfermedad inflamatoria intestinal de base e incluyen úlceras aftosas, queilitis granulomatosa, fistulas y fisuras perianales y enfermedad de Crohn metastásica (se comenta más adelante). Las manifestaciones cutáneas reactivas se producen de forma secundaria a una reactividad cruzada de los antígenos de mecanismo inmunitario entre los componentes intestinales y cutáneos; entre ellas se cuentan el eritema nudoso y el pioderma gangrenoso.

Hasta el 30% de los pacientes con **colitis ulcerosa** presenta manifestaciones cutáneas. A menudo aparecen úlceras aftosas, que pueden empeorar en paralelo con las exacerbaciones digestivas. El eritema nudoso, que surge hasta en el 10% de los pacientes, se manifiesta en forma de nódulos eritematosos calientes, que se encuentran a menudo en la parte distal de las extremidades inferiores. El pioderma gangrenoso es un proceso ulceroso focal, con unos bordes inflamados y «socavados» característicos y un fondo purulento. En los pacientes con colitis ulcerosa es más frecuente que se produzcan tromboflebitis.

La **enfermedad de Crohn** se manifiesta clásicamente como fisuras y papilomas, abscesos y fistulas perianales, que pueden ser los signos de presentación. Aumento de los labios y un aspecto en «empedrado» de la mucosa oral. Al igual que en la colitis ulcerosa, las aftas, el eritema nudoso y el pioderma gangrenoso aparecen con mayor frecuencia y pueden mejorar con el tratamiento de la enfermedad subyacente. En el estudio histopatológico se aprecian granulomas no caseificantes, y cuando estos se encuentran en la piel no contigua con el intestino se denomina **enfermedad de Crohn metastásica**. Las lesiones metastásicas son nódulos o placas únicos o múltiples y localizados que pueden surgir en la zona perianal, perioral o en cualquier otra superficie cutánea, incluidas las cicatrices y las ileostomías. En la mayor parte de los casos de enfermedad cutánea asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal, el tratamiento del proceso de base mejora las secuelas cutáneas.

En raras ocasiones, estos hallazgos cutáneos asociados se pueden observar sin las manifestaciones GI clásicas, justificando una vigilancia GI continua por el subsiguiente desarrollo de la enfermedad. Los hallazgos cutáneos aislados se tratan de manera similar con corticosteroides sistémicos y fármacos biológicos con o sin corticosteroides tópicos o intralesionales. La azatioprina, un tratamiento habitual, aumenta el riesgo de cáncer de piel distinto del melanoma.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS

La enfermedad cutánea asociada a las neoplasias malignas puede cursar de maneras muy distintas, que incluyen tanto las metástasis como los cuadros paraneoplásicos no malignos. Las metástasis cutáneas se manifiestan como nódulos firmes y pueden encontrarse en cualquier localización. Los patrones de reacción paraneoplásicos suelen ser característicos y pueden



Fig. 664.7 Cuadro clínico de un síndrome de Sweet idiopático. (De Prat L, Bouaziz JD, Wallach D, et al.: Neutrophilic dermatoses as systemic diseases. Clin Dermatol 32:376–388, 2014, Fig. 1.)

facilitar el diagnóstico del tumor maligno de base. Hay algunos síndromes genéticos que conllevan un mayor riesgo de presentar neoplasias malignas y pueden tener signos cutáneos que inducen a pensar en ellos inicialmente. Otros hallazgos cutáneos que pueden reflejar la presencia de una neoplasia maligna subyacente son prurito, ictiosis, acantosis nigricans, urticaria, pénfigo y eritrodermia.

Síndrome de Sweet

Conocido también como **dermatosis neutrófila febril aguda**, el síndrome de Sweet (v. cap. 194) adopta varias formas, que incluyen una clásica (que suele ser idiopática o asociada a una infección, **fig. 664.7**), asociada a malignidad, vinculada a inmunodeficiencias, síndromes autoinflamatorios (fiebre recurrente), e inducida por fármacos. La patogenia de estas 4 formas no está clara; sin embargo, los nuevos datos emergentes implican una potencial vía mediada por IL-1. El síndrome de Sweet asociado a los tumores malignos suele aparecer con neoplasias hematológicas, sobre todo la **leucemia mieloide aguda**. Aparece de forma abrupta antes, durante o después del tumor y se caracteriza por placas o nódulos edematosos, eritematosos y dolorosos, que pueden ser pustulosos o dianiformes y que suelen asociarse a fiebre, anemia y leucocitosis. Las úlceras orales son más frecuentes en el síndrome de Sweet asociado a tumores malignos que en otras variantes de la enfermedad y también pueden aparecer manifestaciones extracutáneas que afectan a distintos sistemas orgánicos. El diagnóstico se confirma por la presencia de un infiltrado neutrófilo denso sin evidencia de vasculitis. En el diagnóstico diferencial se incluyen otras dermatosis neutróflicas parecidas al pioderma gangrenoso, celulitis, eritema multiforme, enfermedad de Behçet y eritema nudoso. El tratamiento de primera línea del síndrome de Sweet asociado a tumores malignos o no son los glucocorticoides orales (prednisona 1-2 mg/kg/día durante 2-4 semanas) combinados con corticosteroides tópicos o intralesionales de alta potencia. Los fármacos sistémicos orientados a ahorrar corticosteroides son la colchicina y la dapsona.

Histiocitosis de las células de Langerhans

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL, v. capítulo 534.1) es un trastorno neoplásico caracterizado por la proliferación de células dendríticas mieloides. Hubo un tiempo que se pensó que eran las células de Langerhans, que son células dendríticas cutáneas, pero se ha comprendido ahora que las células de la HCL son un tipo celular diferente. La HCL puede ser una enfermedad de un sistema o multisistémica, con infiltrados neoplásicos en órganos como piel, hueso, sistema nervioso central, pulmón, sistema hematopoyético, hígado, y bazo. Cuando se presenta en la piel, las lesiones de la HCL pueden ser erosiones costrosas, pápulas escamosas, o púrpura. Existe predilección por el cuero cabelludo, palmas, plantas, y áreas intertriginosas como las axilas y las ingles. El pronóstico y el tratamiento son variables dependiendo de los órganos y sistemas involucrados.

Eritema necrolítico migratorio (síndrome del glucagonoma)

El eritema necrolítico migratorio es un eritema migratorio característico que con frecuencia se traduce en la presencia de una neoplasia subyacente, habitualmente un tumor pancreático de células α . Aparecen placas eritematosas polícílicas en el tronco, las extremidades y las ingles asociadas a glositis y queilitis. Las lesiones suelen ser dolorosas y pruriginosas y co-

lescen con el tiempo y pueden aclararse en la parte central con formación de vesículas, costras y descamación periférica. La biopsia cutánea muestra necrólisis superficial con infiltrados perivasculares. Las concentraciones elevadas de glucagón, la hiperglucemia y la hipoaminoacidemia confirman el diagnóstico y la resección del tumor consigue la resolución de la erupción. Otros tratamientos del eritema necrolítico migratorio son los análogos de la somatostatina (octreótido) y el soporte nutricional; sin embargo, estas medidas no influyen en la carga tumoral de base.

Eritromelalgia

Este trastorno puede ser primario (mutaciones de SCN9A) o secundario (síndromes mieloproliferativos, paraneoplásicos, autoinmunes) y se caracteriza por la tríada de dolor muy intenso recurrente, hipertermia y rubicundez. El calor, el ejercicio, el sentarse, o el llevar zapatos o guantes pueden iniciar el episodio. El frío y la elevación pueden mejorar los síntomas (v. capítulo 193.5)

REACCIONES CUTÁNEAS EN UN CONTEXTO DE INMUNOSUPRESIÓN

En el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos hay que considerar las reacciones medicamentosas, las infecciones y la enfermedad injerto contra huésped (EICH); las características cutáneas e histológicas pueden ser similares.

Reacciones medicamentosas

La mayoría de las reacciones medicamentosas consiste en una erupción morbiliforme o exantemática leve de escasa significación clínica. Debido a la gran cantidad de fármacos que toman los pacientes inmunodeprimidos puede resultar difícil identificar el fármaco responsable. Los datos que ayudan a sospechar la participación de una medicación son el momento de aparición del exantema en relación con la exposición, la distribución y extensión, los síntomas asociados y los datos de laboratorio. Los exantemas medicamentosos suelen aparecer en el tronco entre 7 y 10 días después de la exposición, se extienden hacia la periferia y se asocian a prurito, y con menor frecuencia a fiebre, artralgias y linfadenopatías. La eosinofilia respalda el diagnóstico de exantema medicamentoso, aunque puede estar ausente en el contexto de la mielosupresión. Algunos fármacos que suelen provocar reacciones cutáneas son las penicilinas, las sulfamidas, las cefalosporinas, los antiinflamatorios no esteroideos, los antiepilepticos y, a veces, los aminoglucósidos. Las erupciones medicamentosas pueden resolverse a pesar de continuar administrando el fármaco responsable o pueden progresar a una afectación más grave. Está indicado realizar una minuciosa anamnesis farmacológica, eliminar todas las medicaciones sospechosas que no sean imprescindibles o cambiar a fármacos de una clase diferente y tratar el prurito con emolientes, esteroides tópicos, antihistamínicos y fármacos antipruriginosos. Las biopsias cutáneas no suelen ser útiles para distinguir los exantemas producidos por fármacos de los infecciosos; sin embargo, cuando la EICH está suficientemente avanzada puede presentar hallazgos histopatológicos definitorios.

Enfermedad injerto contra huésped

La EICH (v. cap. 163), además de la afectación extracutánea característica en forma de fiebre, mucositis, diarrea y hepatitis, puede tener una expresión cutánea florida. Puede producirse de forma tanto aguda como crónica. La **EICH aguda** aparece en un 20-70% de los trasplantes de progenitores hematopoyéticos en función de las diferencias de histocompatibilidad. Puede confundirse con una reacción medicamentosa o un exantema infeccioso, porque suele iniciarse como un exantema maculopapular eritematoso inespecífico (morbiliforme) localizado que después se generaliza. Algunas características que pueden indicar la presencia de una EICH aguda son el momento de aparición de la erupción (habitualmente entre 1 y 3 semanas después del trasplante, en el momento de la reconstitución hematopoyética), la afectación inicial de la cabeza y el cuello, incluidas las orejas, y la extensión posterior al tronco, las extremidades, las palmas y las plantas. En los casos graves de EICH aguda se produce necrólisis, formación de ampollas y eritrodermia. La **EICH crónica** tiene lugar en alrededor del 65% de los supervivientes a largo plazo de los trasplantes, que pueden haber sufrido o no una EICH aguda. Las manifestaciones cutáneas de la EICH crónica son características, con predominio de placas escleróticas descamativas con cambios en la pigmentación y pápulas parecidas a un liquen plano en el tronco y las extremidades distales (fig. 664.8). Las áreas de esclerosis muestran tendencia a sufrir contracturas y a la aparición de heridas crónicas. La afectación del pelo, las uñas y la mucosa oral es más frecuente en la EICH crónica. El tratamiento de primera línea de la EICH incluye glucocorticoides sistémicos y otros inmunosupresores, complementados con corticosteroides tópicos de potencia intermedia o alta.



Fig. 664.8 Erupción liquenoide en una enfermedad de injerto contra huésped crónica.

En la enfermedad leve los corticosteroides tópicos o los inhibidores de la calcineurina tópicos pueden ser eficaces de forma aislada. El tratamiento de segunda línea incluye la fototerapia (UVB o UVA1 de banda estrecha) y la fotoférésis extracorpórea. Todos los pacientes con EICH se benefician de la protección solar, el uso de emolientes y los antipruriginosos tópicos u orales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

664.2 Reacciones medicamentosas multisistémicas

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

Véase también el capítulo 177.

La mayor parte de las reacciones cutáneas que se deben al uso de fármacos sistémicos suele estar limitada a la piel y se resuelve sin dejar secuelas tras suspender el fármaco responsable (tabla 664.3). Las reacciones cutáneas más graves pueden ser potencialmente mortales, por lo que su reconocimiento rápido resulta vital (v. cap. 673). La genética y, sobre todo, la raza parecen influir de forma importante en la aparición de reacciones farmacológicas multisistémicas, sobre todo a los antiepilepticos.

EXANTEMA MEDICAMENTOSO CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS (SÍNDROME DRESS)

El exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) se llama también síndrome de hipersensibilidad a fármacos o síndrome de hipersensibilidad a antiepilepticos. Suele apreciarse entre 1 y 6 semanas después de la exposición inicial a antiepilepticos (carbamazepina, fenobarbital, difenilhidantoína, lamotrigina) u otros fármacos (alopurinol, minociclina, sulfamidas [dapsona, sulfasalacina] u otros antibióticos) y a menudo se manifiesta con la tríada de **fiebre, exantema y hepatitis** (fig. 664.9). El exantema se localiza inicialmente en la cabeza, la parte superior del tronco y los brazos. Es frecuente que aparezca un exantema difuso con pápulas pruriginosas morbiliformes, aunque puede encontrarse cualquier morfología (fig. 664.10). La exfoliación precoz, como la que aparece en la necrólisis epidérmica tóxica, es poco frecuente. Si existe afectación de las mucosas suele ser leve. El edema periorcular prominente, las linfadenopatías cervicales, la faringitis y el malestar generalizado acompañan a esta llamativa erupción cutánea. *Puede aparecer eosinofilia ($\geq 500/\mu\text{l}$) y linfocitosis atípica, aunque no siempre se encuentran.* La hepatitis, que puede oscilar desde una mínima elevación de las transaminasas hepáticas hasta una insuficiencia hepática franca, se puede acompañar de nefritis intersticial, neumonitis, miocarditis, shock y encefalitis; la mortalidad de estas complicaciones se aproxima a un 10%. Como resultado de la síntesis de anticuerpos antimicrosómicos dirigidos contra las peroxidasas tiroideas que intervienen en el metabolismo de los fármacos, puede aparecer tiroiditis e hipotiroidismo de forma tardía meses después.

El síndrome DRESS está causado por una respuesta específica de las células T a los fármacos. La reactivación de los virus herpes, sobre todo el virus herpes humano 6, también contribuye al síndrome DRESS por un mecanismo patógeno desconocido. La predisposición genética con unos tipos de HLA particulares también se ha visto implicado en grupos étnicos

Tabla 664.3 Erupciones medicamentosas en pacientes pediátricos

ERUPCIÓN	FÁRMACOS RELACIONADOS MÁS COMUNES	PATRÓN DE LAS LESIONES	AFFECTACIÓN DE MUCOSAS
Urticaria	Penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas, aspirina/AINE, medios de contraste, inhibidores del TNF	Habones eritematosos y pruriginosos (fig. 664.12)	Ninguna
Angioedema	Aspirina/AINE, IECA	Edema de la dermis profunda y del tejido celular subcutáneo	Puede estar presente
Reacción similar a la enfermedad del suero	Cefalosporinas, penicilinas, minociclina, buproprión, sulfamidas	Placas anulares urticariales (fig. 664.11)	Ninguna
Exantemática	Cualquier fármaco	Máculas y/o pápulas eritematosas	Ninguna
Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)	Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina, alopurinol, sulfamidas, dapsona, minociclina	Edema; máculas y/o pápulas eritematosas; en ocasiones vesículas o ampollas (fig. 664.10)	Puede estar presente
Liquenoide	IECA, β-bloqueantes, sales de oro, hidroclorotiazida, hidroxicloroquina, penicilamina, griseofulvina, tetraciclina, carbamazepina, fenitoína, AINE	Pápulas aplanas y placas rojo-violáceas no confluentes	Puede estar presente
Exantema fijo medicamentoso	Sulfamidas, ibuprofeno, paracetamol, tetracilinas, seudoefedrina, barbitúricos, lamotrigina, metronidazol, penicilina	Lesión única o en número escaso; placas eritematosas, hiperpigmentadas (fig. 664.13)	Rara
Pustulosa (pustulosis exantemática aguda generalizada)	β-lactámicos, macrólidos, clindamicina, terbinafina, antagonistas de los canales de calcio, antipalúdicos	Pústulas y pápulas pequeñas generalizadas (fig. 664.14)	Rara
Acneiforme	Corticosteroides, andrógenos, litio, yodo, fenitoína, isoniazida, tetraciclina, vitaminas del grupo B, azatioprina	Predominio de pápulas y pústulas inflamatorias foliculares	Ninguna
Seudoporfiria	AINE, inhibidores de la ciclooxygenasa-2, tetracilinas, furosemida	Ampollas en zonas fotoexpuestas y fragilidad cutánea	Ninguna
Vasculitis	Penicilinas, AINE, sulfamidas, cefalosporinas	Pápulas purpúricas, de predominio en extremidades inferiores; urticaria, ampollas hemorrágicas, necrosis digital, pústulas, úlceras	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica	Sulfamidas, anticonvulsivantes, AINE, alopurinol, dapsona	Lesiones en diana, ampollas, necrosis epidérmica con despegamiento cutáneo (v. fig. 673.3 y fig. 673.4)	Presente
Lupus inducido por fármacos	Minociclina, procainamida, hidralazina, isoniazida, penicilamina, carbamazepina, clorpromazina, infliximab	Es raro que tenga manifestaciones cutáneas, aunque puede presentar urticaria, vasculitis, eritema	Rara

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; TNF, factor de necrosis tumoral.

Adaptada de Paller AS, Mancini AJ, editores: *Hurwitz clinical pediatric dermatology*, ed 3, Philadelphia, 2006, Elsevier/Saunders, p 526.

y fármacos específicos, como el HLA-A*3101 con la carbamazepina. El diagnóstico diferencial comprende el síndrome de Stevens-Johnson, el exantema vírico, el síndrome de activación macrofágica, el síndrome hemofagocítico y la EICH en el contexto clínico apropiado. El síndrome DRESS se suele diferenciar de otras reacciones medicamentosas porque aparece más tarde tras la exposición al fármaco y tiene una evolución más persistente.

La suspensión del fármaco es la medida terapéutica esencial. Las pruebas de transformación de linfocitos y las pruebas con parche permiten identificar el fármaco responsable cuando existen múltiples fármacos sospechosos posibles. El tratamiento sintomático del prurito y el dolor se realiza con emolientes y corticosteroides tópicos de potencia intermedia o alta (dos veces al día durante 1 semana). Se necesitan corticosteroides orales en presencia de una afectación hepática o renal rápidamente progresiva o grave. Se debe informar acerca del mayor riesgo que conlleva el empleo de una medicación similar y el riesgo en los miembros de la familia. El síndrome DRESS puede asociarse a recaídas, tanto en la piel como en otros órganos, tras suspender la medicación y apreciarse una mejoría inicial, por lo que se necesita un seguimiento estrecho durante varios meses.

REACCIONES SIMILARES A LA ENFERMEDAD DEL SUERO

Las reacciones similares a la enfermedad del suero (RSES) se presentan como placas anulares, urticiformes, de bordes bien definidos con tendencia a confluir; suelen mostrar un tinte morado en el centro (fig. 664.11). Además, suele aparecer eritema/edema en las partes acras, artritis/artralgias, linfa-

denopatías y fiebre. A diferencia de una enfermedad del suero verdadera (v. cap. 175), los inmunocomplejos circulantes y la vasculitis con afectación multisistémica están típicamente ausentes. El diagnóstico diferencial debe incluir la enfermedad de Kawasaki, enfermedades del tejido conjuntivo, la urticaria anular aguda y el síndrome DRESS. Las RSES suelen verse 10-14 días tras administrar diversos fármacos (sobre todo cefalosporinas, penicilinas, minociclina, y otros antibióticos), además de después de algunas infecciones y vacunas. La causa de las RSES relacionadas con fármacos es desconocida, aunque se sospecha la participación de un metabolito tóxico. A diferencia del síndrome DRESS, las RSES suelen aparecer después de exposiciones repetidas al fármaco. Se recomienda la suspensión de la medicación y el tratamiento sintomático con antihistamínicos y analgésicos orales. Los glucocorticoides sistémicos están indicados en la afectación articular grave o los exantemas extensos.

Erupción fija por fármacos

La erupción fija por fármacos (EFD) ocurre en los siguientes minutos a horas de la exposición a un fármaco y se caracteriza por aparición de una sensación que va desde un prurito leve hasta quemazón, de una mancha bien definida de color rojo polvoriento, marrón, gris o, si es grave, violáceo que aparece en las extremidades, el tronco, los labios, o los genitales (fig. 664.13). Hay normalmente una lesión que tras la reexposición al fármaco aparece en la misma localización (fija) que en el episodio anterior (normalmente aparece más rápidamente). En ocasiones, puede haber 2 o más lesiones. Se debe parar el agente causante; y la EFD se resuelve en 10-14 días, normalmente

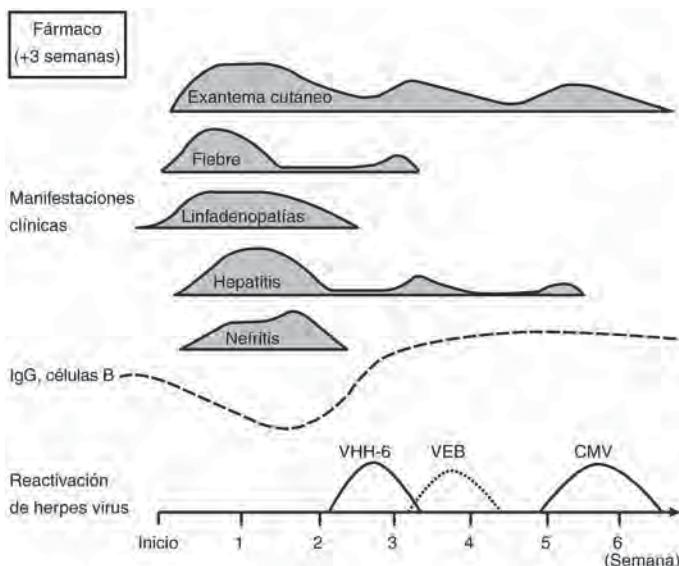


Fig. 664.9 Síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio en el síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos/exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos. CMV, citomegalovirus; VEB, virus Epstein-Barr; VHH, virus herpes humano. (De Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T: *Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome*. Med Clin N Am 94:743-759, 2010 [Fig. 1, p. 745].)



Fig. 664.10 Niño de 9 años con parálisis cerebral y convulsiones en tratamiento con carbamazepina. Diecisiete días después del inicio del tratamiento presenta fiebre, exantema, linfadenopatía y nefritis, como parte de un síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos. (De Schachner LA, Hansen RC, editors: *Pediatric dermatology*, ed 3, Philadelphia, 2003, Mosby, p 1269.)



Fig. 664.11 Reacción similar a enfermedad del suero compuesta por placas de urticaria con borde eritematoso y centro violáceo.



Fig. 664.12 Urticaria. Habones eritematosos bien definidos transitorios que aparecen en esta niña como reacción a la administración de cefixima. Nótese el centro edematoso y el halo de eritema. Señalar con un círculo la lesión y visualizar que ha desaparecido 24 horas después facilita el diagnóstico. (De Paller AS, Mancini AJ [eds]: *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*, 5th ed, 2016, Elsevier, Philadelphia, Fig. 20-2, p. 469.)



Fig. 664.13 Erupción fija por fármacos múltiple.

quedando una hiperpigmentación residual. Los fármacos causantes son las sulfamidas, tetraciclinas, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y paracetamol.

PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA AGUDA GENERALIZADA

La pustulosis exantemática aguda generalizada es una enfermedad habitualmente desencadenada por fármacos (sobre todo aminopenicilinas, macrólidos, sulfamidas), que aparece horas o días después de la exposición



Fig. 664.14 La pustulosis exantemática aguda generalizada se caracteriza por la aparición aguda de fiebre y eritema generalizado con numerosas pústulas no foliculares, sutiles, pequeñas y estériles. Las pústulas aparecen pocos días después de iniciar el tratamiento y se resuelven ≤15 días con descamación posterior. (De Habif TP, editor: Clinical dermatology, ed 4, Philadelphia, 2004, Mosby, p. 490.)

al fármaco y que se caracteriza por la presencia de numerosas pústulas no foliculares estériles con una base de edema y eritema, que típicamente se inician en la cara y regiones intertriginosas (fig. 664.14). Son frecuentes la neutrofilia y la fiebre, mientras que la eosinofilia es menos habitual que en el síndrome DRESS. El exantema puede picar o escocer; la afectación de mucosas es rara y normalmente leve. La afectación visceral no es común, y en caso de aparecer suele ser de forma asintomática. Siempre está indicado realizar un frotis de las pústulas para descartar una infección en presencia de leucocitosis, fiebre y exantema pustuloso. Se debe hacer diagnóstico diferencial con psoriasis pustulosa generalizada, impétigo bullosus, pénfigo IgA, y dermatosis pustular subcórnea. El tratamiento consiste en la retirada de la medicación causante y en ofrecer alivio sintomático con vendas húmedas, emolientes y corticosteroides tópicos de potencia intermedia (aplicación dos veces al día durante 1 semana).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

posiblemente debida a un componente de un tratamiento tópico, se prefiere una base de pomada, dado que contribuye a ocluir y mantener húmeda la zona afectada. En el cuero cabelludo y otras zonas pilosas son más útiles los geles y las soluciones porque se absorben con más rapidez. El lugar donde se encuentran las lesiones tiene mucha importancia, dado que el vehículo más deseable puede no ser estética o funcionalmente apropiado, como una pomada en la cara o las manos. Las preferencias del paciente también intervienen en la elección del vehículo, ya que cuando el paciente no acepta la medicación no se conseguirá un buen cumplimiento. Las pomadas suelen picar menos y son menos irritantes. Se han desarrollado sistemas de dispensación de espumas estéticamente aceptables, y el número de productos y tipos de preparados disponibles está en aumento.

La mayoría de las **lociones** son combinaciones de agua y aceite con una consistencia que permite su vertido. Después de que se evapore el agua, la pequeña cantidad de aceite que permanece recubre la piel. Algunas lociones para agitar son suspensiones de agua y un polvo insoluble; según se evapora el agua y enfriá la piel, esta se cubre de una delgada película de polvo. Las **cremas** son emulsiones viscosas de aceite y agua que no se pueden verter (tienen más aceite que las lociones). Las **pomadas** contienen aceite y una pequeña cantidad de agua o carecen de ella; el tacto es graso, lubrican la piel seca, atrapan el agua y son útiles en cura oclusiva. Las pomadas sin agua no suelen precisar conservantes, dado que los microorganismos requieren agua para sobrevivir. Por eso, las pomadas contienen la menor cantidad y concentración de ingredientes, reduciendo así el riesgo de sensibilización de la piel.

El tratamiento debe ser lo más sencillo posible y se han de aportar instrucciones por escrito sobre la frecuencia y la duración de la aplicación. El médico debe familiarizarse con una o dos preparaciones de cada categoría y aprender a utilizarlas adecuadamente. Se debe evitar la prescripción de fármacos inespecíficos que puedan contener productos sensibilizantes. Algunos preparados, como los antihistamínicos tópicos y los anestésicos sensibilizantes, nunca están indicados.

APÓSITOS HÚMEDOS

Los apóositos húmedos enfrián y secan la piel por la evaporación y la limpian al eliminar las costras y los exudados que producen mayor irritación si permanecen sobre la piel. Estos apóositos disminuyen el prurito, la sensación de quemazón y los hormigueos, y están indicados en las dermatitis húmedas o exudativas acompañadas de inflamación aguda. Aunque a la solución se le pueden añadir varias sustancias astringentes y antisépticas, las compresas con agua corriente, fría o tibia son igual de eficaces. Los apóositos de múltiples capas de Kerlix, gasa o algodón suave se pueden saturar con agua y empaparse tan a menudo como sea preciso. Las compresas se aplican durante 10-20 minutos al menos cada 4 horas y habitualmente se mantienen durante 24-48 horas.

También se pueden empapar calzoncillos largos de algodón en agua para a continuación escurrirlos todo lo que se pueda antes de ponérselos al niño. Por último, se cubren con un pijama seco, preferiblemente un pijama con pies. El niño debe dormir de este modo durante toda la noche. Este sistema puede mantenerse cada noche durante 1 semana.

Los apóositos o vendajes húmedos con corticosteroides tópicos pueden emplearse también en los casos de dermatitis más graves (p. ej., dermatitis atópica). Con este método se aplica una capa delgada del corticosteroide tópico sobre el área afectada, que luego se cubre de unos apóositos húmedos calientes durante entre 30 minutos y 1 hora 2-3 veces al día. Este método resulta especialmente eficaz en niños con una dermatitis extensa y grave.

ACEITES DE BAÑO, COLOIDES Y JABONES

Los aceites de baño ofrecen pocas ventajas en el tratamiento de los niños. Aportan un efecto hidratante escaso y aumentan el riesgo de lesiones durante el baño. El aceite de baño puede lubricar la superficie de la bañera y hacer que un adulto o niño se caiga al introducirse en ella. Se pueden prescribir soluciones de baño con alquitrán, que pueden ser útiles para la psoriasis y la dermatitis atópica. Los coloides, como los polvos de almidón y la avena coloidal, ejercen un efecto calmante y antipruriginoso en algunos casos cuando se añaden al agua del baño. Los aceites de avena contienen aceite mineral y derivados de lanolina que hidratan la piel cuando está seca. También pueden lubricar la superficie de la bañera. Los jabones de baño habituales pueden resultar irritantes y secar la piel cuando el paciente tiene piel seca o dermatitis. Los jabones sintéticos son mucho menos irritantes. Los jabones y limpiadores inodoros se toleran mucho mejor y tienen menos riesgo de irritar la piel. Cuando la piel presenta una inflamación aguda se recomienda no utilizar jabón.

LUBRICANTES

Los lubricantes, en forma de loción, crema y pomada, se pueden emplear como hidratantes para el tratamiento de la piel seca y como vehículo de

Capítulo 665 Principios terapéuticos dermatológicos

Daren A. Diorio y Stephen R. Humphrey

Para realizar un tratamiento correcto de las enfermedades cutáneas se precisa la diferenciación entre lesiones primarias y secundarias, un diagnóstico específico y el conocimiento del curso natural de la enfermedad. Cuando el diagnóstico no está claro, resulta preferible errar por aplicar un tratamiento poco agresivo que administrar uno demasiado potente.

Con respecto a los fármacos tópicos, es tan importante el vehículo como el principio activo. Las **lesiones exudativas** agudas responden mejor a las compresas húmedas, seguidas de las lociones o las cremas. Para las lesiones **secas, engrosadas** y descamativas o cuando se trata una dermatitis de contacto

productos tópicos como corticosteroides y queratolíticos. En general, las pomadas son los emolientes más eficaces. Hay numerosos preparados comerciales. Algunas personas no toleran las pomadas, mientras que otras están sensibilizadas a determinados componentes del lubricante; algunos de los conservantes que se utilizan en las cremas son también sensibilizantes. Estos preparados se pueden utilizar varias veces al día si es preciso y se toleran. Su efecto máximo se logra cuando se aplican sobre la piel seca 2 o 3 veces al día. Las lociones que contienen mentol y alcanfor en un vehículo emoliente pueden emplearse para controlar el prurito y la sequedad, pero el uso de hidratantes además de estos productos consigue reducir mejor la sequedad cutánea.

CHAMPÚS

Existen algunos champús especiales que contienen azufre, ácido salicílico, zinc y sulfuro de selenio, que resultan útiles para los trastornos descamativos del cuero cabelludo, como la dermatitis seborreica o la psoriasis. Los champús que contienen alquitran resultan útiles en estos procesos. La mayoría de los champús también contienen productos tensioactivos y detergentes. Los champús se deben utilizar tan a menudo como sea necesario para controlar la descamación. Se ha de explicar al paciente que tiene que dejar la espuma del champú en contacto con el cuero cabelludo durante 5-10 min antes de aclararlo bien.

LOCIONES PARA AGITAR

Las lociones para agitar resultan útiles como antipruriginosos; contienen una suspensión de polvo en un vehículo líquido. Para lubricar se puede agregar un aceite dispersable en agua. Estas preparaciones pueden ser eficaces en las dermatitis exudativas combinadas con apóstitos húmedos. A medida que se evapora la loción se produce enfriamiento y los polvos depositados sobre la piel absorben la humedad.

POLVOS

Los polvos son higroscópicos y actúan como productos absorbentes en zonas con exceso de humedad. Cuando están secos disminuyen la fricción entre dos superficies. Son más útiles en las zonas intertriginosas y entre los dedos de los pies, lugares en donde la fricción y el movimiento pueden originar maceración y abrasión. Los polvos gruesos pueden formar una pasta sobre la piel; por tanto, los polvos tienen que ser partículas de pequeño tamaño e inertes, a no ser que se incorpore un principio activo en la formulación. El uso de polvos con una base de almidón sobre la piel inflamada o cuarteada puede servir como un buen entorno para el crecimiento de gérmenes, de forma que debería evitarse.

PASTAS

Las pastas contienen un polvo fino en un vehículo de pomada; en la actualidad no se prescriben con demasiada frecuencia; en determinadas situaciones pueden ser eficaces para proteger una piel vulnerable o dañada. La pasta densa de óxido de zinc es blanda e inerte, y se puede aplicar en la zona de la dermatitis del pañal para evitar una mayor irritación. La pasta de óxido de zinc se aplica en una capa gruesa que recubre completamente la piel y se retira con mayor facilidad con aceites minerales que con agua y jabón.

QUERATOLÍTICOS

Los productos que contienen urea son hidrófilos; hidratan el estrato córneo y consiguen que la piel sea más flexible. Además, dado que la urea rompe los enlaces de hidrógeno y la queratina de la epidermis, resulta eficaz en el tratamiento de las enfermedades descamativas. Se encuentran concentraciones de urea al 10-40% en numerosas lociones y cremas comerciales, que se pueden aplicar una o dos veces al día, según se tolere. El ácido salicílico es un queratolítico muy eficaz, que se puede incorporar en diversos vehículos en concentraciones que pueden alcanzar el 6% y se puede aplicar 2 o 3 veces al día. No se debe utilizar en los lactantes de corta edad ni para tratar superficies extensas o piel desnuda; la absorción percutánea puede producir salicilismo. Los α-hidroxíácidos, en especial el ácido láctico y el ácido glicólico, están disponibles en numerosos preparados comerciales o se pueden incorporar en un vehículo de pomada en concentraciones de hasta el 12%. Algunas cremas contienen urea y ácido láctico. Los α-hidroxíácidos son útiles para tratar los trastornos queratinizantes y se pueden aplicar una o dos veces al día. Algunos pacientes se quejan de sensación de quemazón con su uso; en este caso se debe disminuir la frecuencia de aplicación.

COMPUESTOS CON ALQUITRÁN

Los alquitranes se obtienen del carbón bituminoso, el esquisto, el petróleo (alquitran de carbón) y la madera. Son antipruriginosos y astringentes y parece que favorecen la queratinización normal. Se utilizan en el eczema

crónico y la psoriasis; su eficacia aumenta cuando, tras retirar el alquitran, la zona afectada se expone a la luz UV. El alquitran no se debe utilizar en las lesiones inflamatorias agudas. A menudo ensucia y no es aceptado porque mancha y deja olor. Se puede incorporar en champús, aceites de baño, lociones y pomadas. En los pacientes pediátricos se puede utilizar una preparación con detergente carbónico al 2-5% en un vehículo de crema o pomada. El gel de alquitran y el alquitran en aceite corporal suave son unos productos aceptables estéticamente que producen una mínima pigmentación de la piel y los tejidos. El alquitran también se puede añadir a un vehículo junto con corticosteroides tópicos. La frecuencia de aplicación oscila entre 1 a 3 veces al día, dependiendo de la tolerancia. Muchos niños no aceptan los preparados de alquitran debido al olor y su tinción característicos.

ANTIMICÓTICOS

Los antimicóticos están disponibles como polvos, lociones, cremas, pomadas, y soluciones para el tratamiento de las infecciones por dermatofitos y levaduras. La nistatina, la naftifina y la anfotericina B son específicos para *Candida albicans* e ineficaces contra otras enfermedades por hongos. El tolnaftato es eficaz contra los dermatofitos pero no contra las levaduras. El espectro de acción de la ciclopiroxolamina incluye dermatofitos, *Malassezia furfur* y *C. albicans*. Los azoles (clotrimazol, econazol, ketoconazol, miconazol, oxiconazol y sulconazol) tienen un espectro amplio similar. La butenafina tiene también un espectro amplio similar y además tiene efecto antiinflamatorio. La terbinafina presenta mayor actividad contra los dermatofitos, pero menor contra las levaduras, que los azoles. En la mayoría de las infecciones por hongos se deben aplicar los antimicóticos tópicos 1-2 veces al día. Todos ellos tienen un bajo potencial sensibilizante; los aditivos, como conservantes y estabilizantes, pueden provocar una dermatitis alérgica de contacto. Las pomadas compuestas de ácido benzoico al 6% y ácido salicílico al 3% son potentes queratolíticos que también se han utilizado para el tratamiento de las infecciones por dermatofitos. Suelen producir reacciones irritativas.

ANTIBIÓTICOS TÓPICOS

Los antibióticos tópicos se han utilizado durante muchos años para tratar las infecciones cutáneas localizadas. Sin embargo, con excepción de la mupirocina, el ácido fusídico y la retapamulina, su eficacia ha sido cuestionada. El vehículo preferido es la pomada (excepto en el tratamiento del acné vulgar; v. cap. 689) y no se recomienda, en general, su combinación con otros fármacos tópicos, como los corticosteroides. Siempre que sea posible, se debe identificar y tratar específicamente el microorganismo responsable. Los antibióticos de uso habitual en preparados sistémicos deben evitarse como consecuencia del riesgo de resistencias bacterianas. Hay que recordar el potencial sensibilizante de algunos antibióticos tópicos, como la neomicina y la nitrofurazona, y evitarlos siempre que se pueda. La mupirocina, el ácido fusídico y la retapamulina son los antibióticos tópicos más eficaces en el momento actual y son tan eficaces como la eritromicina oral en el tratamiento del impétigo leve o moderado. La polisporina y la bacitracina no son tan eficaces.

CORTICOSTEROIDES TÓPICOS

Los corticosteroides tópicos son potentes antiinflamatorios y antipruriginosos eficaces. Resultan útiles en el tratamiento de numerosas enfermedades cutáneas. Los corticosteroides se pueden dividir en 7 tipos diferentes, en función de su potencia ([tabla 665.1](#)), pero por motivos prácticos se clasificarán en 4 categorías: de potencia baja, mediana, elevada y muy elevada. Las preparaciones de baja potencia incluyen la hidrocortisona, la desonida y el butirato de hidrocortisona. Entre los compuestos de potencia mediana se encuentran la amcinonida, la betametasona, la flurandrenolida, la fluocinolona, el furoato de mometasona y la triamcinolona. Los corticosteroides tópicos de potencia elevada son la fluocinonida y la halcinonida. El dipropionato de betametasona y el propionato de clobetasol son preparaciones extremadamente potentes y se deben prescribir con cuidado. Algunos de estos compuestos se formulan en diferentes potencias según su eficacia clínica y el grado de vasoconstricción. El médico que utiliza esteroides tópicos debe familiarizarse con las preparaciones de cada clase.

Todos los corticosteroides se pueden encontrar en diferentes vehículos, como cremas, pomadas, soluciones, geles y aerosoles. Algunos se encuentran disponibles en forma de espuma. La absorción se potencia en pomadas y geles, pero el vehículo debe seleccionarse en función del tipo de enfermedad y la localización de la lesión. La frecuencia de aplicación se determina por la potencia del preparado, la localización dentro del cuerpo y la gravedad de las lesiones. Suele ser suficiente aplicar una capa fina de fármaco 2 veces

Tabla 665.1 Potencia de los glucocorticoides tópicos**CLASE 1: POTENCIA MUY ELEVADA**

Dipropionato de betametasona 0,05%, gel, pomada
Propionato de clobetasol 0,05%, crema, pomada
Propionato de halobetasol 0,05%, crema, pomada

CLASE 2: POTENCIA ELEVADA

Dipropionato de betametasona 0,05%, crema
Desoximetasona 0,05% y 0,25%, crema, pomada, gel
Fluocinonida 0,05% crema, pomada, gel

CLASE 3: POTENCIA MEDIA-ELEVADA

Dipropionato de betametasona 0,05%, crema
Valerato de betametasona 0,1%, pomada
Propionato de fluticasona 0,005%, pomada
Euroato de mometasona 0,1%, pomada
Acetónido de triamcinolona 0,5%, crema

CLASE 4: POTENCIA MEDIA

Desoximetasona 0,05%, crema
Acetónido de fluocinolona 0,025%, pomada
Acetónido de triamcinolona 0,1%, pomada

CLASE 5: POTENCIA MEDIA-BAJA

Valerato de betametasona 0,1%, crema/loción
Acetónido de fluocinolona 0,025%, crema
Propionato de fluticasona 0,05%, crema
Acetónido de triamcinolona 0,1%, crema/loción

CLASE 6: POTENCIA BAJA

Desonida 0,05%, crema

CLASE 7: POTENCIA MUY BAJA

Productos tópicos con hidrocortisona, dexametasona, flumetasona, metilprednisolona y prednisolona

De Weston WL, Lane AT, Morelli JG: *Color textbook of pediatric dermatology*, ed 4, St. Louis, 2007, Mosby, p. 418.

al día. Entre los efectos secundarios locales figuran atrofia cutánea, estrías, telangiectasias, erupciones acneiformes, púrpura, hipopigmentación y aumento del vello. Con el uso prolongado de corticosteroides tópicos de potencia elevada o muy elevada pueden producirse efectos secundarios sistémicos tales como el retraso del crecimiento, las cataratas y la supresión de la función suprarrenal.

Se debería tener en consideración el grosor relativo de la piel a la hora de elegir la clase de esteroides (v. tabla 665.1). La piel fina, como la situada en los párpados, la cara, la ingle y los genitales, absorberá una cantidad importante de fármaco en comparación con la piel gruesa de las palmas y las plantas. Una cantidad de fármaco que ocupe la yema del dedo de un adulto es suficiente para cubrir un área del tamaño de la palma de una persona adulta y se corresponderá aproximadamente a medio gramo de compuesto. Conocer la zona que se desea tratar y qué clase de fármaco se debe prescribir puede reducir los posibles efectos secundarios.

En algunas circunstancias se pueden aplicar corticosteroides intralesionales (quistes de acné, queloídes, placas de psoriasis, alopecia areata, reacciones persistentes a picaduras de insectos). Este método de administración solo deben utilizarlo médicos con experiencia.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS TÓPICOS

Los fármacos antiinflamatorios inhibidores de la calcineurina que inhiben la activación de las células T pueden emplearse en lugar de los corticosteroides tópicos para el tratamiento de la dermatitis atópica y de otras enfermedades inflamatorias. Entre estos agentes se encuentran el pimecrolímus y el tacrolímus. Estos fármacos no presentan los efectos adversos secundarios de los corticosteroides tópicos. La queja más frecuente es la sensación de hormigueo tras su aplicación, que se puede reducir mezclando el fármaco con una pomada, como la vaselina, en las aplicaciones iniciales. Su potencia es similar a la de los corticosteroides de mediana potencia. En 2006, la FDA emitió una alerta de los inhibidores tópicos de la calcineurina porque los datos extraídos de algunos experimentos con animales y casos clínicos publicados sugirieron un mayor riesgo potencial de padecer linfoma con su uso sistémico. No hay una relación clara entre el uso de los inhibidores tópicos de la calcineurina y el aumento de riesgo de linfoma a pesar de los múltiples estudios epidemiológicos y clínicos.

FILTROS SOLARES

Los filtros solares son de 2 tipos: 1) los que absorben todas las longitudes de onda del espectro UV y visible, como el óxido de zinc y el dióxido de titanio, y 2) un grupo heterogéneo de productos químicos que absorben selectivamente energía de varias longitudes de onda en el espectro UV. Además del espectro de radiación del que protegen, hay que considerar otros factores, como la aceptación estética, el potencial sensibilizante, la retención en la piel durante el baño o la sudoración, la frecuencia de aplicación requerida y el precio. Entre los ingredientes de los filtros solares se encuentran el ácido paraaminobenzoico (PABA) con etanol, los ésteres de PABA, los cinamatos y la benzofenona. Estos compuestos bloquean la transmisión de la mayoría de los UVB solares y algunas longitudes de onda de UVA. La avobenzona y el ecamulse son más eficaces para bloquear los UVA. Algunos filtros solares también contienen antioxidantes. Existen barras labiales protectoras que absorben la radiación UVB. A cada filtro se le asigna un factor de protección solar (FPS). El FPS se define como el tiempo que tarda en aparecer una quemadura solar leve con el filtro solar con respecto al necesario sin el filtro. Para evitar las quemaduras en la mayoría de los individuos de piel clara se precisa un FPS mínimo de 15, aunque lo habitual es recomendar el uso de un FPS de 30. Cuanto mayor es el FPS, mayor es la protección contra la radiación UVB. Los filtros solares no incluyen ningún método de medida de la eficacia para bloquear los UVA. La eficacia de estos productos depende de que se sigan cuidadosamente las instrucciones de uso. Los filtros solares químicos se deben aplicar al menos 30 minutos antes de la exposición solar para permitir su penetración en la epidermis y de nuevo al llegar al lugar de exposición y posteriormente cada hora cuando se está expuesto a la luz solar directa. La mayoría de los pacientes con exantemas fotosensibles requieren filtros que absorban las longitudes de onda UVB y UVA (v. cap. 675).

Aunque los filtros solares protegen contra la radiación y disminuyen el desarrollo de nevos, aportan una protección incompleta contra toda la radiación UV perjudicial. La medida fundamental de fotoprotección es evitar la exposición solar durante el mediodía (desde las 10 de la mañana hasta las 4 de la tarde). La ropa, los sombreros y permanecer a la sombra aportan protección adicional contra el sol.

TRATAMIENTO CON LÁSER

El tratamiento con láser de colorante pulsado específico para lesiones vasculares se emplea fundamentalmente para el tratamiento de las malformaciones (manchas en vino de Oporto). También pueden tratarse con láser las arañas vasculares, los granulomas piogénicos faciales pequeños, los hemangiomas superficiales y ulcerados y las verrugas. Los láseres de colorante pulsado específicos para lesiones vasculares producen una luz que se absorbe fácilmente por la oxihemoglobina, dando lugar a un proceso de fototermólisis selectiva de las lesiones vasculares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 666

Enfermedades neonatales dermatológicas

Kathleen A. Long y Kari L. Martin

Algunas lesiones evanescentes poco importantes del recién nacido, en especial si son floridas, originan preocupaciones innecesarias. La mayoría de estas entidades son relativamente habituales, benignas y transitorias, y no precisan tratamiento.

HIPERPLASIA SEBÁCEA

A menudo se encuentran diminutas pápulas blanco-amarillentas difusas en la frente, la nariz, el labio superior y las mejillas de un recién nacido a término; representan glándulas sebáceas hiperplásicas (fig. 666.1). Estas pápulas diminutas disminuyen de tamaño de forma gradual y desaparecen por completo en las primeras semanas de vida, no necesitan ningún tratamiento.



Fig. 666.1 Hiperplasia sebácea. Recién nacido con diminutas pápulas blanco-amarillentas en la nariz.



Fig. 666.2 Niña recién nacida con eritema/livedo reticularis en las piernas, el brazo derecho y las mejillas. (De Pleimes M, Gottler S, Weibel L: Characteristic congenital reticular erythema: cutis marmorata telangiectatica congenital. J Pediatr 163:604, 2013, Fig. 1.)

MILIOS

Los milios son quistes de inclusión epidérmicos que contienen láminas de material queratinizado. Estas lesiones son quistes firmes de 1-2 mm de diámetro y de un color blanco perlado opalescente. Pueden aparecer a cualquier edad, pero en los neonatos suelen estar distribuidos por la cara y las encías y en la línea media del paladar, donde se denominan **perlas de Epstein**. En la mayoría de los lactantes se desprenden de forma espontánea y no precisan tratamiento; en los que surgen sobre cicatrices o lugares de traumatismos en niños mayores, se debe eliminar la cubierta suavemente y extraer el contenido con una aguja fina.

AMPOLLAS POR SUCCIÓN

Son ampollas superficiales solitarias o diseminadas presentes en las extremidades superiores de los lactantes al nacer que parecen estar inducidas por la succión vigorosa de la parte afectada en el útero. Las localizaciones más habituales son las zonas radiales de los antebrazos, el pulgar y el dedo índice. Estas ampollas se resuelven rápidamente sin secuelas. Pueden darse junto con los callos de succión, que se encuentran en los labios, y que se deben a una combinación de edema intracelular e hiperqueratosis.

CUTIS MARMÓREA

Cuando un recién nacido se expone a bajas temperaturas ambientales aparece un patrón vascular reticulado, entrelazado, eritematoso o azulado y evanescente en casi toda la superficie cutánea. Estos cambios vasculares representan una acentuación de la respuesta fisiológica vasomotora y desaparecen con la edad, aunque algunas veces se pueden ver en niños mayores. No se necesita ningún tratamiento. La **cutis marmórea telangiectásica congénita** presenta un patrón similar, pero es una alteración vascular en la que las lesiones son más intensas, pueden ser segmentarias y persistentes a pesar del calentamiento del bebé. Pueden asociarse a pérdida de tejido dérmico, atrofia epidérmica y úlceras (fig. 666.2). Las extremidades inferiores se suelen afectar por la atrofia en el miembro afectado. En 3-5 años se produce un aclaramiento gradual del eritema lívido, pero la asimetría de los miembros es permanente. Los hallazgos extracutáneos como las alteraciones oculares y neurológicas se pueden asociar en un 20-80% de los casos. No hay tratamiento específico.

CAMBIO DE COLOR EN ARLEQUÍN

El cambio de color en arlequín es un fenómeno vascular muy llamativo, que aparece de manera transitoria en hasta el 10% de los recién nacidos generalmente en los 2-52 días de vida. Es probable que refleje un desequilibrio en los mecanismos de regulación del sistema autónomo vascular. Cuando el neonato se coloca de lado se distinguen dos mitades longitudinales en la superficie cutánea, una mitad superior pálida y otra inferior de color rojo oscuro. El cambio de color solo dura unos minutos y en ocasiones solo afecta a una zona del tronco o la cara. La modificación de la postura del niño resuelve este patrón. La actividad muscular produce un enrojecimiento generalizado y corrige los cambios de coloración. Se pueden producir episodios repetidos, pero esto no indica que exista un desequilibrio permanente del sistema autónomo. Generalmente no hay necesidad de tratamiento. Este trastorno debe ser distinguido inmediatamente del síndrome de Arlequín, que se asocia con rubicundez y sudoración hemifacial paroxística, con o sin un síndrome de Horner. Los síntomas se producen por el calor, estrés, o ejercicio. Algunos casos

raros son secundarios a trauma, de la médula espinal cervical, o neuroblastoma. Aunque congénito es raro, la mayor parte de los casos ocurren en niños mayores.

NEVO SIMPLE (MANCHA SALMÓN)

El nevo simple es una pequeña mácula vascular, de color rosa pálido y mal definida, que suele aparecer en la glábera, los párpados, el labio superior y la zona de la nuca en el 30-40% de los recién nacidos normales. Estas lesiones persisten durante varios meses y pueden ser más visibles cuando el niño llora o se expone a cambios en la temperatura ambiental. La mayoría de las lesiones de la cara desaparecen completamente, pero no así las lesiones que ocupan toda la parte central de la frente. Las lesiones de la parte posterior del cuello y la zona occipital persisten a menudo. El tratamiento no suele estar indicado, aunque el tratamiento con láser decolorante pulsado puede ser útil en difuminar las lesiones persistentes o molestas cosméticamente. El nevo simple no se debe confundir con una mancha en vino de Oporto (malformación capilar), que es una lesión permanente y que puede estar asociada al síndrome de Sturge-Weber. El nevo simple suele ser simétrico, con lesiones en ambos párpados o ambos lados de la línea media. La mancha en vino de Oporto suele ser de mayor tamaño y unilateral y acaba habitualmente en la línea media (v. cap. 669).

MELANOCITOSIS DÉRMICA (MANCHAS MONGÓLICAS)

Las melanocitosis dérmicas son lesiones maculares azuladas o grisáceas de bordes irregulares; aparecen con mayor frecuencia en la región sacra, pero también se pueden encontrar en la zona posterior de los muslos, las piernas, la espalda y los hombros (fig. 666.3). Estas manchas pueden ser únicas o múltiples y suelen afectar a zonas extensas. La incidencia de estas lesiones es muy variable según la raza y es más frecuente en lactantes de origen afroamericano, asiático e hispano (25-80% según el estudio) y menos en lactantes caucásicos (alrededor del 6%). La coloración característica de estas máculas se debe a la localización dérmica de melanocitos con melanina (melanocitosis en la dermis media), que se supone quedan atrapados durante su migración desde la cresta neural a la epidermis. Estas manchas suelen aclararse durante los primeros años de vida, debido al oscurecimiento de la piel superficial a estas. Si las lesiones persisten, se pueden tratar con láser si se desea. No se produce degeneración maligna. El aspecto característico y la aparición congénita distinguen estas manchas de los hematomas que se aprecian en los niños maltratados. En raros casos las manchas mongólicas se asocian al síndrome de Hurler o Hunter, gangliosidosis GM₁ de tipo 1, enfermedad de Niemann-Pick, mucolipidosis, y manosidosis.

ERITEMA TÓXICO

El eritema tóxico es una erupción benigna, autolimitada, evanescente y presente en alrededor del 50% de los recién nacidos a término; los lactantes pretermino se ven afectados con menor frecuencia. Son pápulas o pústulas firmes, blanco-amarillentas, de 1 a 2 mm de diámetro con un halo eritematoso (fig. 666.4). A veces, la única manifestación consiste en un eritema moteado. Las lesiones pueden aparecer en pequeño número o ser numerosas y pueden estar agrupadas en varios sitios o dispersas por la mayor parte del



Fig. 666.3 Mancha mongólica extensa en la espalda de un recién nacido. (Por cortesía del departamento docente del Fitzsimons Army Medical Center.)



Fig. 666.4 Eritema tóxico en el tronco de un recién nacido.

cuero. Las palmas y las plantas suelen respetarse. La incidencia máxima tiene lugar en el 2.º día de vida, pero pueden seguir apareciendo lesiones durante los primeros días, de modo que el exantema surge y desaparece repetidamente. A veces, en los niños prematuros, el inicio se retrasa unos días o semanas. En los frotis del contenido intralesional teñidos con la tinción de Wright se observan **eosinófilos**. Los cultivos son estériles.

La etiología del eritema tóxico es desconocida. Las lesiones pueden asemejarse a las de pioderma, candidiasis, herpes simple, melanosis pustulosa transitoria del neonato y miliaria, aunque se diferencia por el característico infiltrado de eosinófilos y la ausencia de microorganismos en el frotis teñido. El curso es breve (3-7 días), y las lesiones generalmente se resuelven sin pigmentación. No precisa tratamiento. La incontinencia pigmentaria y la folliculitis pustulosa eosinofílica (FPE) también tienen un infiltrado de eosinófilos, aunque se pueden distinguir del eritema tóxico por su distribución, histología y cronicidad.

MELANOSIS PUSTULOSA TRANSITORIA DEL NEONATO

La melanosis pustulosa, que es más frecuente entre los lactantes afroamericanos que entre los caucásicos, es una dermatosis transitoria, benigna,



Fig. 666.5 Melanosis pustulosa transitoria del neonato. Múltiples pápulas presentes al nacimiento en el brazo de un lactante. (De Weston WL, Lane AT, Morelli JG, editors: Color textbook of pediatric dermatology, ed 3, Philadelphia, 2002, Mosby, p. 331.)



Fig. 666.6 Acropustulosis de la infancia. Múltiples pápulas y pustulas eritematosas tirantes en la palma de esta niña de 4 meses de edad. (De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, Toth H, Basel D, editors: Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 47.3, p 854.)

autolimitada y de etiología desconocida, que se caracteriza por la presencia de tres tipos de lesiones: 1) pústulas superficiales evanescentes, 2) pústulas rotas con un collar de escamas finas, a veces con una mácula hiperpigmentada central, y 3) máculas hiperpigmentadas (fig. 666.5). Estas lesiones están presentes al nacer y se pueden encontrar uno o varios tipos de ellas en una distribución profusa o dispersa. Las pústulas representan la fase precoz de la enfermedad y es raro que duren más de 2-3 días; las máculas hiperpigmentadas persisten al menos durante 3 meses. Las localizaciones más habituales son la zona anterior del cuello, la frente y la zona inferior de la espalda, aunque también se pueden ver en el cuero cabelludo, el tronco, las extremidades, las palmas y las plantas.

En la fase activa se aprecia una pústula intracorneal o subcorneal rellena de **leucocitos polimorfonucleares**, restos celulares y, en ocasiones, eosinófilos. Las máculas se caracterizan por un incremento de la melanización de las células epidérmicas. Los cultivos y los frotis sirven para distinguir estas pústulas de las del eritema tóxico y el pioderma, dado que las lesiones de la melanosis pustulosa no contienen bacterias ni agregados de eosinófilos densos. No precisa tratamiento.

ACROPUSTULOSIS DEL LACTANTE

La acropustulosis infantil suele comenzar a los 2-10 meses de edad, aunque en ocasiones se ven lesiones al nacer (fig. 666.6). Los varones muy oscuros están más predisponidos, pero puede afectar a lactantes de cualquier raza y sexo. La etiología es desconocida.

Las lesiones se inicián como pápulas eritematosas nítidas que en 24 horas se hacen vesiculopustulosas y posteriormente se convierten en costras antes de cicatrizar. Son muy pruriginosas. Las localizaciones preferentes son las palmas de las manos y las plantas y las zonas laterales de

los pies, donde pueden aparecer lesiones profusas. Se pueden encontrar lesiones menos numerosas en el dorso de las manos y los pies, los tobillos y las muñecas. A veces aparecen pústulas en el resto del cuerpo. Cada episodio dura 7-14 días, periodo en que siguen surgiendo grupos de pústulas. Tras una remisión de 2-4 semanas se produce un nuevo episodio. Este patrón cíclico continúa durante alrededor de 2 años; la resolución permanente se suele preceder de un alargamiento de los intervalos de remisión entre los períodos de actividad. Los lactantes con acropustulosis están, por lo demás, sanos.

Los frotis con tinción de Wright del contenido intralesional muestran abundantes neutrófilos y, en ocasiones, un predominio de eosinófilos. En la histología se aprecian pústulas neutrófilas subcorneales bien delimitadas, con o sin eosinófilos.

El **diagnóstico diferencial** en los neonatos comprende la melanosis pustulosa transitoria del recién nacido, el eritema tóxico, los milios, la candidiasis cutánea y la pustulosis estafilocócica. En los lactantes mayores y los niños que comienzan a andar hay que considerar también la escabiosis, el eczema dishidrótico, la psoriasis pustulosa, la dermatosis pustulosa subcorneal y la enfermedad de mano, pie y boca. En los casos dudosos se puede realizar un ensayo terapéutico contra la escabiosis.

El **tratamiento** en los lactantes está dirigido a disminuir las molestias. Los corticosteroides tópicos y los antihistamínicos orales disminuyen la intensidad del prurito y la irritabilidad del lactante. La dapsona (1 a 2 mg/kg/24 horas por vía oral, dividida en 1 o 2 dosis) se ha mostrado eficaz, pero tiene efectos secundarios potencialmente graves, en especial, anemia hemolítica y metahemoglobinemia; por lo que su uso se debe reservar para casos particularmente graves.

FOLICULITIS PUSTULOSA EOSINÓFILA

La foliculitis pustulosa eosinófila se define como brotes recurrentes de papulopústulas foliculares, pruriginosas y confluentes que aparecen en la cara, el tronco y las extremidades. El 50% de los pacientes tiene una eosinofilia periférica con recuento de eosinófilos mayor del 5%, y en torno al 30% presenta leucocitosis (>10.000 leucocitos/mm³).

Los lactantes constituyen <10% de los casos de foliculitis pustulosa eosinófila. Los aspectos clínicos e histológicos se asemejan mucho a la forma de los adultos inmunocompetentes, con pequeñas diferencias. En los lactantes las lesiones son más prominentes en el cuero cabelludo, aunque también pueden surgir en el tronco y las extremidades y en ocasiones se encuentran en las palmas y las plantas. En los lactantes no se ve el clásico aspecto anular y polícílico con extensión centrífuga. El **diagnóstico diferencial** engloba el eritema tóxico neonatal, la acropustulosis infantil, la psoriasis pustulosa localizada, la foliculitis pustulosa y la melanosis pustulosa transitoria del neonato. Los corticosteroides tópicos de potencia elevada son el tratamiento más efectivo (v. [tabla 665.1](#) en cap. 665).

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 667

Defectos cutáneos

Nadia Y. Abidi y Kari L. Martin

FOSITAS CUTÁNEAS

Las fositas cutáneas sobre las prominencias óseas y en la región sacra, a veces asociadas a pliegues y fóveas, pueden aparecer en niños normales o relacionarse con síndromes dismórficos. Las fositas cutáneas se pueden desarrollar en el útero como consecuencia de la interposición de tejido entre una zona ósea prominente y la pared uterina, lo que hace que disminuya la formación de tejido subcutáneo.

Las fositas pueden estar presentes sobre zonas de hueso hipoplásico. Las fositas cutáneas bilaterales localizadas cerca del acromion habitualmente son un hallazgo aislado, pero también se ven asociadas a la delección del brazo largo del cromosoma 18. Las fositas tienden a surgir sobre la rótula en la rubéola congénita, en las caras externas de las rodillas y los codos en el síndrome del vientre en ciruela pasa, en la región pretibial en el enanismo campomélico y en forma de H en la barbilla en el síndrome de la cara silbante.

Las fositas sacras son frecuentes y suelen ser un hallazgo aislado. Pueden aparecer en múltiples síndromes o asociadas a la espina bífida oculta y la diastomielia. Las asociadas a una masa u otro estigma cutáneo (vello, aplasia cutánea, lipomas, hemangiomas) deben hacer pensar en una disrafia raquídea subyacente (v. cap. 609). Las disrafias espinales simples no predicen malformaciones de la médula espinal subyacente, y no debe realizarse ecografía de la médula espinal porque la mayoría de las alteraciones halladas no son clínicamente significativas. En niños menores de 3 meses en los que esté justificado realizar una prueba de imagen, la ecografía es un método no invasivo y coste-efectivo. *La RM vertebral es la prueba de imagen de elección en pacientes mayores de 3 meses con un alto grado de sospecha de disrafia raquídea.*

PIEL REDUNDANTE

Se deben distinguir los pliegues laxos de la piel de los defectos congénitos del tejido elástico o el colágeno, como el síndrome de cutis laxa, el síndrome de Ehlers-Danlos o el seudoxantoma elástico. La piel redundante en la zona posterior del cuello es frecuente en los síndromes de Turner, Noonan, Down y Klippel-Feil y en la monosomía 1p36; en los lactantes con trisomía 18 y con enanismo de extremidades cortas se aprecian pliegues de piel más generalizados.

BANDAS DE CONSTRICCIÓN AMNIÓTICAS

En 1/10.000-45.000 lactantes sanos aparecen bandas de restricción parciales o completas en las extremidades o los dedos. Tales bandas son consecuencia de una rotura primaria del amnios y la posterior formación de bandas amnióticas fibrosas no distensibles, que atrapan partes fetales, en especial las extremidades. Se cree que se trata de un fenómeno esporádico, con un riesgo de recurrencia insignificante. La formación de bandas de tejido constrictivas se asocia a antecedentes maternos de traumatismos abdominales, amniocentesis y defectos hereditarios del colágeno, como el síndrome de Ehlers-Danlos y la osteogénesis imperfecta. El tratamiento tradicionalmente cursa con múltiples procedimientos quirúrgicos de alargamiento como plastias en Z y W. La lipoinyección e incisiones internas múltiples en la superficie interna de la banda son otras alternativas quirúrgicas.

Las bandas adherentes afectan a la zona craneofacial y se asocian a defectos graves, como encefalocele y hendiduras faciales. Estas bandas se deben a la fusión de tejidos fetales con una membrana amniótica intacta. Los defectos craneofaciales no parecen estar causados por bandas amnióticas constrictivas, sino que son consecuencia de una secuencia de trastornos vasculares, con o sin adherencia cefaloamniótica (v. cap. 128).

El complejo de extremidades-pared corporal tiene lugar por una interrupción vascular durante el desarrollo inicial que afecta a numerosas estructuras embrionarias; incluye al menos 2 de las 3 características siguientes: exencefalia o encefalocele con hendiduras faciales, toracosquisis o abdominosquisis y defectos en las extremidades.

FÍSTULAS Y DEPRESIONES PREAURICULARES

Las depresiones y las fistulas que se localizan por delante del pabellón auricular pueden deberse a la fusión imperfecta de los tubérculos del 1.^{er} y 2.^º arco branquial. Estas anomalías pueden ser unilaterales o bilaterales, a veces familiares, y son más frecuentes entre las mujeres y los individuos de origen afroamericano; en ocasiones se asocian a otras anomalías en los oídos y la cara. Las depresiones preauriculares están presentes en el síndrome de displasia branquiootorrenal (gen EYA-1), una enfermedad autosómica dominante que consta de malformaciones del oído externo, fistulas branquiales, hipoacusia y anomalías renales. Cuando los trayectos fistulosos se infectan de manera crónica se pueden formar quistes de retención que drenan de forma intermitente; estas lesiones pueden precisar su escisión.

TRAGO ACCESORIO

Un trago accesorio aparece habitualmente como una pápula única y pedunculada del color de la piel normal en la región preauricular, por delante del trago. Con menor frecuencia son múltiples, unilaterales o bilaterales, y se localizan en la región preauricular, la mejilla a lo largo de la mandíbula (fig. 667.1) o la zona lateral del cuello por delante del músculo esternocleidomastoideo. A diferencia del resto del pabellón auricular que se forma a partir del 2.^º arco branquial, el trago y los tragos accesorios derivan del primero. El trago accesorio puede aparecer como un defecto aislado o en el contexto de un síndrome cromosómico del 1.^{er} arco branquial que comprende anomalías de los oídos y la cara, como fisura palatina, labio leporino o hipoplasia mandibular. En el síndrome oculoauriculovertebral (síndrome de Goldenhar) aparece un trago



Fig. 667.1 Trago accesorio situado en la mejilla, a lo largo de la línea mandibular.



Fig. 667.2 Aplasia cutánea congénita. Lesión solitaria en el vértice del cuero cabelludo con un círculo de pelo perilesional.

accesorio de forma constante. Otros síndromes asociados son la disostosis mandibulofacial (síndrome de Treacher Collins), Townes-Brocks, VACTERL, y el síndrome de Wolf-Hirschhorn. Se trata mediante escisión quirúrgica.

Los estudios son controvertidos acerca de si los pacientes con trago accesorio y depresiones preauriculares tienen una mayor prevalencia de sordera o alteraciones del tracto urinario. *Se debe realizar una ecografía renal cuando existen los siguientes hallazgos: antecedentes familiares de sordera, malformaciones auriculares y/o renales, y antecedentes maternos de diabetes gestacional.*

QUIESTES Y FÍSTULAS DE LAS HENDIDURAS BRANQUIALES Y EL CONDUCTO TIROGLOSO

En el cuello se pueden formar quistes y fistulas en el trayecto de la 1.^a, 2.^a, 3.^a o 4.^a hendidura branquial, como resultado del cierre incompleto durante la vida embrionaria. Los quistes de la 2.^a hendidura branquial son los más habituales. Estas lesiones pueden ser unilaterales o bilaterales (2-3%) y se pueden abrir a la superficie cutánea o drenar a la faringe. La infección secundaria es una indicación para administrar tratamiento antibiótico sistémico. Estas anomalías se pueden heredar con un carácter autosómico dominante.

Las fistulas y los quistes del conducto tirogloso son defectos semejantes localizados en la línea media del cuello o cerca de esta; se pueden extender hasta la base de la lengua. Un **signo patognomónico** es la movilización vertical de la masa cuando se deglute o saca la lengua. En casi el 50% de los niños afectados, el quiste o la fistula aparece como una masa infectada en la línea media de la región cervical superior. Los quistes de la base de la lengua se deben diferenciar del tiroides lingual no descendido mediante una gammagrafía. A diferencia de los quistes branquiales, un quiste del conducto tirogloso se suele manifestar tras una infección respiratoria alta (v. cap. 579).

PEZONES SUPERNUMERARIOS

Los pezones accesorios únicos o múltiples pueden distribuirse de forma unilateral o bilateral en la línea que discurre desde el pliegue axilar anterior hasta la zona inguinal. Son más frecuentes entre los niños de origen afroamericano (3,5%) que entre los de raza blanca (0,6%). La prevalencia en la literatura es de 0,1 al 0,99%. Pueden o no tener aréola y pueden confundirse con nevos congénitos. Se extirpan por razones estéticas, si no el tratamiento es innecesario. En estos niños pueden aparecer en raras ocasiones anomalías renales o de las vías urinarias, neoplasias –especialmente cánceres genitourinarios– y alteraciones hematológicas (v. cap. 566).

APLASIA CUTÁNEA CONGÉNITA (AUSENCIA CONGÉNITA DE PIEL)

La ausencia congénita de la piel suele apreciarse en el cuero cabelludo en forma de úlceras únicas (70%) o múltiples, no inflamatorias, bien delimitadas, ovales o circulares y de 1-2 cm de diámetro (tabla 667.1). El aspecto de las lesiones varía según el momento en que se producen durante el desarrollo intrauterino. Las que se forman en etapas tempranas de la gestación pueden cicatrizar antes del parto y aparecer como cicatrices atróficas y fibróticas, con alopecia asociada, mientras que los defectos más recientes se manifiestan como una úlcera. La mayoría aparece en el vértice del cuero cabelludo, inmediatamente lateral a la línea media, pero también se pueden encontrar en la cara, el tronco y las extremidades, localizaciones en las que a menudo son simétricas y se suelen asociar a muerte intrauterina

Tabla 667.1 Clasificación de Freiden de la aplasia cutánea congénita		
GRUPO	DEFINICIÓN	HERENCIA
1	Afectación aislada del cuero cabelludo; puede asociarse a defectos aislados	AD
2	ACC del cuero cabelludo con defectos por reducción de los miembros (síndrome de Adams-Oliver); puede asociarse a encefalocele	AD
3	ACC del cuero cabelludo con nevo epidérmico	Esporádica
4	ACC que cubre una disrafia raquídea oculta, una espina bifida o un meningoencefalocele	Esporádica
5	ACC con infartos placentarios y/o feto papiráceo	Esporádica
6	ACC con epidermolisis ampollosa	AD o AR
7	ACC localizada en las extremidades sin formación de ampollas; suele afectar a áreas pretibiales y dorso de manos y pies	AD o AR
8	ACC causada por teratógenos (p. ej., varicela, herpes, metimazol)	Esporádica
9	ACC asociada a síndromes malformativos (trisomía 13, delección 4p-, delección Xp22.1, displasia ectodérmica, síndrome de Johanson-Blizzard, síndrome de Adams-Oliver)	Variable

ACC, aplasia cutánea congénita; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.

Modificada de Frieden IJ: Aplasia cutis congenital: a clinical review and proposal for classification. J Am Acad Dermatol 14:646-660, 1986.

del feto gemelar (feto papiráceo). La profundidad y el tamaño de la úlcera es variable. Es posible que solo estén afectadas la epidermis y la dermis superficial, lo que produce una cicatriz o alopecia mínima, o el defecto se puede extender a la dermis profunda, el tejido celular subcutáneo y, de forma más excepcional, al periostio, el cráneo y la duramadre. Las lesiones pueden verse rodeadas por un círculo de pelo conocido como el signo del collar de pelo (fig. 667.2).

El diagnóstico se realiza a partir de los hallazgos físicos que indican una interrupción intrauterina del desarrollo de la piel. Las lesiones se pueden confundir con traumatismos en el cuero cabelludo ocasionados por electrodos o con traumatismos obstétricos. La mayor parte de los casos son espontáneos, pero se describen casos autosómicos recesivos y dominantes; algunos se deben a mutaciones de *BMS1*, una guanosina trifosfata ribosómica.

Aunque la mayor parte de los individuos con aplasia cutánea congénita carece de otras alteraciones, estas lesiones se pueden asociar a otras anomalías físicas aisladas o con síndromes malformativos, como los síndromes



Fig. 667.3 Un nódulo elástico sin pelo protruyente que mide 1,5 cm de diámetro, rodeado de un anillo de pelo largo, negro, y grueso formando un «collar de pelo». (De Chien MM, Chen KL, Chiu HC: The "hair collar" sign. J Pediatr 168:246, 2016.)



Fig. 667.4 Hiperpigmentación reticulada en el cuello de un paciente con disqueratosis congénita.

de Opitz, Adams-Oliver, oculocerebrocutáneo, Johanson-Blizzard, 4p(–), síndromes de microdeleción de X-p22, trisomías 13-15 y defectos del cromosoma 16-18 (v. tabla 667.1). La aplasia cutánea congénita también se puede encontrar relacionada con una malformación embrionaria evidente u oculta, como malformaciones congénitas pulmonares, mielomeningocele, gastosquisis, onfalocele o disrafia raquídea. Si se encuentra asociada al **síndrome del gemelo evanescente** (feto papiráceo) parece que se debe a episodios isquémicos o trombóticos en la placenta y el feto como la hipovolemia que ocurre con la transfusión aguda del gemelo superviviente al moribundo. La vesiculación o la fragilidad cutánea y la ausencia o deformidad de las uñas asociada a aplasia cutánea congénita es una forma de manifestación reconocida de la epidermolisis ampollosa.

Las complicaciones importantes son poco frecuentes y se suelen asociar a lesiones extensas y estrelladas en el cuero cabelludo de la línea media parietal. Entre ellas figuran la hemorragia, la infección secundaria local y la meningitis. Si el defecto es pequeño se suele recuperar sin problemas con una epitelización gradual y formación de una cicatriz atópica atrófica en un periodo de varias semanas. Los defectos óseos de pequeño tamaño suelen cerrarse espontáneamente en el primer año de vida. Los defectos extensos o numerosos del cuero cabelludo pueden necesitar reparación, pero se debe tener cuidado porque las estructuras venosas anormales subyacentes pueden complicar la reparación quirúrgica. Los defectos del tronco y las extremidades, a pesar de que son de gran tamaño, suelen epitelizar y formar cicatrices atróficas, que se pueden revisar posteriormente.

Aunque el **signo del collar de pelo** se asocia generalmente con aplasia cutánea, se puede ver también con encefaloceles, meningoceles, elementos heterotópicos gliales, o hamartomas. En pacientes con el signo del collar de pelo sin aplasia cutánea está indicado realizar una RMN cerebral para valorar estas lesiones (fig. 667.3).

DISPLASIAS DÉRMICAS FACIALES FOCALES

Las displasias dérmicas faciales focales son un grupo infrecuente de trastornos que se caracterizan por la presencia de lesiones bitemporales o preauriculares, que recuerdan a cicatrices o a la aplasia congénita de la piel. El síndrome de Brauer (DDFF1) se hereda como rasgo autosómico dominante y se asocia típicamente a unas alteraciones faciales leves. La DDFF2 (síndrome de Brauer-Setleis) y la DDFF3 (síndrome de Setleis) se asocian a una piel periorbitaria adelgazada y arrugada, con distiquiasis y/o ausencia de pestañas, pliegue epicántico, aplanamiento del puente nasal, labios grandes y redundancia de la piel facial. La DDFF2 se asocia como rasgo autosómico dominante y la DDFF3 de forma recesiva y se debe a mutaciones de *TWIST2*; se han encontrado casos de DDFF3 autosómicos dominantes y están causados por la duplicación/triplicación de la región cromosómica 1p36.22p36.21. La DDFF4 no se asocia a otras alteraciones cutáneas, puede tener una herencia autosómica dominante y recesiva y se debe a mutaciones de *CYP26C1*.

HIPOPLASIA DÉRMICA FOCAL (SÍNDROME DE GOLTZ-GORLIN)

La hipoplasia dérmica focal es un raro trastorno congénito mesoectodérmico y ectodérmico, que se caracteriza por una displasía del tejido conjuntivo en la piel y el esqueleto. Esta enfermedad se transmite de forma autosómica dominante ligada al cromosoma X y está causada por mutaciones del gen *PORCN*. Se manifiesta en forma de numerosos papilomas blandos de tonalidad marrón. Otros hallazgos cutáneos consisten en lesiones atróficas lineales, hipopigmentación e hiperpigmentación reticuladas, telangiectasias, ausencia congénita de la piel, angiofibromas que aparecen como excrecencias verrugosas y papilomas en los labios, la lengua, la región perioral, la vulva, el ano y las zonas inguinal, axilar y periumbilical. También se encuentran con menor frecuencia alopecia parcial, alteraciones de la sudoración y distrofia ungueal. Entre los defectos óseos más frecuentes figuran la sindactilia, la clinodactilia, la polidactilia y la escoliosis. La osteopatía estriada corresponde a delgadas líneas paralelas verticales que se ven en la radiografía de las metáfisis de los huesos largos de los pacientes con esta enfermedad; es un hallazgo muy característico, aunque no patognomónico, de la hipoplasia dérmica focal. También hay numerosas anomalías oculares, y las más habituales son los colobomas, el estrabismo, el nistagmo y la microftalmia. Asimismo, son frecuentes la estatura baja, hipoplasia del esmalte, las anomalías de las partes blandas y los patrones de dermatoglifos peculiares. A veces se constatan trastornos cognitivos. No hay tratamiento específico.

DISQUERATOSIS CONGÉNITA (SÍNDROME DE ZINSSER-ENGMAN-COLE)

La disqueratosis congénita (DC) es un síndrome familiar infrecuente que se presenta con la tríada clásica de hiperpigmentación reticulada de la piel (fig. 667.4), uñas distróficas y leucoplasia en las mucosas, asociado con alteraciones hematológicas e inmunitarias. Los pacientes con DC también muestran signos de envejecimiento prematuro y una mayor incidencia de cánceres, en especial carcinoma de células escamosas. La DC puede presentar un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X (gen *DKC-1*), autosómico dominante (genes *hTERC* y *TINF2*) o autosómico recesivo (gen *NOLA3*). El inicio tiene lugar en la infancia, normalmente como una distrofia ungueal. Las uñas se tornan atróficas y aparecen surcos longitudinales, que progresa al *pterigium* y a la pérdida completa de la uña. Los cambios cutáneos suelen surgir después del comienzo de los ungueales y se manifiestan como una pigmentación reticulada gris-marrón, atrofia y telangiectasias, sobre todo en el cuello, la cara y el tórax. También es característico que haya hiperhidrosis e hiperqueratosis de las palmas y las plantas, escasez de pelo en el cuero cabelludo y aparición de ampollas con facilidad en las manos y los pies. A veces se producen otras manifestaciones, como blefaritis, ectropión y epífora, debidas a la atresia de los conductos lagrimales. La leucoqueratosis oral puede dar lugar a un carcinoma epidermoide. Las mucosas conjuntival, uretral y genital también pueden verse afectadas. La infección, las neoplasias, la fibrosis pulmonar y la insuficiencia de la médula ósea son comunes, y la muerte suele producirse antes de los 40 años. No existe un tratamiento efectivo. El tratamiento curativo cuando existe la insuficiencia de la médula ósea es el trasplante alogénico de células hematopoyéticas.

CUTIS VERTICIS GYRATA

La *cutis verticis gyrata* es una alteración infrecuente del cuero cabelludo, más habitual en los varones, que puede estar presente al nacer o desarrollarse durante la adolescencia. En el cuero cabelludo aparecen pliegues convexos, sobrelevados, de 1-2 cm de grosor, que suelen seguir el eje frontooccipital. A diferencia de la piel laxa que se encuentra en otros procesos, por lo general, estos pliegues no pueden aplanarse mediante tracción. Los casos primarios de *cutis gyrata* pueden asociarse a discapacidad intelectual, retinitis pigmentaria, sordera neurosensorial y aplasia del tiroides. La *cutis gyrata* secundaria puede ser consecuencia de inflamación crónica, tumores, nevos o acromegalía.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 668

Displasias ectodérmicas

Nadia Y. Abidi y Kari L. Martin

Las displasias ectodérmicas (DE) son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por un conjunto de hallazgos que incluyen dos o más defectos de los siguientes: los dientes, la piel y los anejos, incluidos el pelo, las uñas y las glándulas ecrinas y sebáceas. Aunque se han descrito más de 150 DE, la mayoría son raras, con una incidencia estimada de 3,5 de cada 10.000 individuos.

Se debe sospechar DE en individuos que presenten una constelación de alteraciones incluyendo los dientes, la piel y las uñas. La tabla 668.1 nos muestra una lista general de alteraciones que se pueden ver en pacientes con DE. Puede ser un reto especificar más allá el tipo específico de DE debido a que hay un gran número de subtipos y muchos son extremadamente raros.

DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOHIDRÓTICA

El síndrome conocido como displasia ectodérmica hipohidrótica (DEH) se manifiesta con la tríada de ausencia parcial o completa de las glándulas sudoríparas, anomalías de la dentición e hipotricosis. En la actualidad se han reconocido 4 tipos de DEH (tabla 668.2). La DEH-1, recesiva ligada al cromosoma X, es la más frecuente, con una frecuencia de 1 por cada 17.000 nacidos vivos.

Los varones afectados con la DEH-1 no presentan sudoración y pueden sufrir episodios de fiebre elevada en ambientes calurosos, que pueden diagnosticarse erróneamente como episodios de fiebre de origen desconocido.

Tabla 668.1 Alteraciones clínicas en la displasia ectodérmica

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	
Dientes	Dientes primarios pequeños, anodoncia o hipodoncia de los dientes secundarios, dientes cónicos o en clavija, pérdida prematura de los dientes, retraso en la erupción de los dientes, esmalte defectuoso, dientes pequeños con separación amplia, cavidad pulpar alargada en el diente
Piel	Dermatitis atópica, xerosis, fotosensibilidad, queratodermia palmaroplantar, telangiectasias faciales
Pelo	Cantidad, estructura y calidad anormal: pelo delgado, quebradizo, crecimiento lento, rizado u ondulado, frágil, seco y débil. Normalmente afecta al cuero cabelludo, cejas y pestañas
Uñas	Quebradizas, distróficas, ausentes, rugosas, con hendiduras
Sudor	Hipohidrosis, hiperhidrosis de palmas y plantas
Otras	Infecciones recurrentes sinusales, congestión nasal, voz ronca, sibilancias

*También es posible un fenotipo normal en cualquiera de estas categorías DE, displasia ectodérmica.

Esto es especialmente frecuente en la lactancia, cuando aún no resultan evidentes las alteraciones faciales. El diagnóstico a estas edades puede realizarse a través de la prueba del almidón-yodo o la biopsia del cuero cabelludo o de las palmas de las manos. La prueba más sensible y específica (100%) es la biopsia del cuero cabelludo. Muestra una ausencia completa de estructuras ecrinas. A parte de los pacientes con mutaciones WNT10A –que no tienen dimorfismo facial– la cara típica se caracteriza por una frente prominente, hipoplasia malar, aplastamiento del puente nasal, columela hueca, labios gruesos evertidos, piel periorbitaria hiperpigmentada con arrugas y orejas prominentes de inserción baja (fig. 668.1). La piel de todo el cuerpo es seca, con arrugas finas e hipopigmentada, a menudo con un patrón venoso marcado. La descamación extensa de la piel en el recién nacido es una clave clínica

Tabla 668.2 Cuatro tipos reconocidos de displasia ectodérmica (DE) anhidrótica

TIPO	HERENCIA	DEFECTO GENÉTICO
DE-1	Recesiva ligada al X	Ectodisplasina A1 (<i>EDA1</i>)
DE-2	Autosómica recesiva	Receptor de ectodisplasina A anhidrótica (<i>EDAR</i>) Dominio asociado al receptor EDA-A1 mortal (<i>EDARADD</i>) <i>WNT10A</i>
DE-3	Autosómica dominante	<i>EDAR</i> <i>EDARADD</i>
DE-anhidrótica con defecto inmunitario	Recesiva ligada al X Autosómica dominante	<i>IκK-γ(NEMO)</i> <i>NFκB-IA</i>



Fig. 668.1 Displasia ectodérmica hipohidrótica que se caracteriza por orejas puntiagudas, pelo fino, hiperpigmentación periorbitaria, hipoplasia mesofacial y dientes cónicos. (Por cortesía del departamento docente del Fitzsimons Army Medical Center.)

para realizar el diagnóstico. La escasez de glándulas sebáceas es responsable de la sequedad cutánea. El pelo del cuero cabelludo es escaso, fino y ligeramente pigmentado; las cejas y las pestañas son escasas o están ausentes. El resto del vello corporal también es escaso o ausente. El crecimiento del vello sexual es normal. Una característica constante es la anodoncia o hipodoncia con unos dientes cónicos muy separados (v. fig. 668.1). Pueden observarse alteraciones oftalmológicas y otorrinolaringológicas secundarias a la disminución de la producción lagrimal y salival. La incidencia de atopia en estos niños es elevada. El reflujo gastroesofágico es un hallazgo común y puede desempeñar un papel en el retraso del crecimiento, que se observa en un 20% de los casos. El desarrollo sexual suele ser normal. Históricamente la tasa de mortalidad infantil ha sido del 30%. Las manifestaciones clínicas pueden ser inexistentes o menos graves en las mujeres portadoras de una DEH ligada a X.

La **DE hipohidrótica con defectos inmunitarios** presenta hallazgos similares en cuanto a la sudoración y al desarrollo de la piel y las uñas, asociados a disgammaglobulinemia. La elevada mortalidad observada se

debe a las infecciones recurrentes. Las bases moleculares de este trastorno se han en una variedad de mutaciones de genes que codifican proteínas de señalización relacionadas con el factor α de necrosis tumoral (TNF α), que es crucial en la señal de transducción desde el ectodermo al mesodermo durante el desarrollo (v. tabla 668.2).

El tratamiento de los niños con DEH incluye la protección de la exposición a temperaturas ambientales elevadas. La evaluación precoz de los dientes es necesaria para poder elaborar prótesis por motivos estéticos y permitir una nutrición adecuada. El uso de lágrimas artificiales evita el daño de la córnea en los pacientes con defectos en el lagrimeo. La alopecia puede hacer necesario el uso de una peluca por motivos estéticos.

DISPLASIA ECTODÉRMICA HIDRÓTICA (SÍNDROME DE CLOUSTON)

Las características más evidentes de la DE hidrótica, enfermedad autosómica dominante, son las uñas distróficas, hipoplásicas o ausentes, el pelo ralo y la

Tabla 668.3 Displasias ectodérmicas más comunes. Herencia y hallazgos clínicos característicos

TIPO	HERENCIA(S)	HALLAZGOS CLÍNICOS CARACTERÍSTICOS
DE hipohidrótica	Recesiva ligada al X, AD, AR	Cara característica: frente prominente labios gruesos y aplanamiento del puente nasal. Membrana colodión. Eczema Hipotrichosis del cuero cabelludo y del tronco, crecimiento del pelo suave/frágil/lento Hipodontia, dientes cónicos Hipohidrosis
DE hipohidrótica-deficiencia inmune (DEH-ID)	Recesivo ligada al X, AD	Erupción similar a la dermatitis seborreica, intertrigo Hipotrichosis Hipodontia, dientes afilados Hipohidrosis/anhidrosis Infecciones recurrentes Niveles de inmunoglobulinas disminuidos
DE hidrótica (Clouston)	AD	Piel hiperpigmentada sobre las articulaciones. Hiperqueratosis palmoplantar, conjuntivitis, blefaritis Uñas de color blanco lechoso en la infancia temprana, uñas distróficas, acropaquias Pelo del cuero cabelludo ralo, áspero, quebradizo, débil a alopecia total Sudoración normal
Síndrome de diente y uña de Witkop	AD	Frecuentemente pelo normal, en raras ocasiones ralo o fino Sudoración normal Dientes primarios pequeños, hipodontia causando una eversión del labio inferior («pucheros en el labio inferior») Uñas finas, de crecimiento lento, hipoplásicas (pies > dedos), coiloniquia
EEC	AD	Piel seca, aplasia o hipoplasia cutánea Sudoración normal Pelo grueso ligeramente pigmentado, cejas gruesas Hipodontia (número reducido), taurodoncia, pérdida prematura de dientes, alteraciones del esmalte dental Ectrodactilia más común que sindactilia Distrofia ungueal, rugosidad y hendiduras transversas Erosión corneal, alteraciones del conducto lagrimal, blefaritis, defectos GU, fisura labial o palatina
AEC (síndrome de Hay-Wells) y SRH	AD	Dermatitis erosiva, eritrodermia neonatal (cuero cabelludo, manos, etc.), despigmentación cutánea Pelo grueso, áspero, y ligeramente pigmentado, alopecia parcheada ± Hipohidrosis Hipodontia, dientes cónicos Ausencia de uñas o distrofia con uñas engrosadas Extrodactilia más común que sindactilia Alteraciones del conducto lagrimal, pérdida auditiva, fisura labial/palatina, anquilobléfaron, reflujo
Síndrome de las extremidades y mamas	AD	Pelo normal Hipodontia ± Hipohidrosis Distrofia ungueal Ectrodactilia más común que sindactilia Úvula bifida, pezones hipoplásicos, contracturas de las articulaciones de las manos, atresia del conducto lagrimal, fisura palatina
ADULT	AD	Piel seca, fotosensibilidad, lentigos Hipodontia, pérdida de dientes prematura Sudoración normal Rugosidad y hendiduras longitudinales de las uñas Ectrodactilia y sindactilia No fisura labiopalatina Pezones hipoplásicos, atresia del conducto lacrimal

AD, autosómico dominante; ADULT, síndrome acro-dermato-ungueal-lacrimal-diente (siglas en inglés); AEC, anquilobléfaron-displasia ectodérmica-fisura labiopalatina (siglas en inglés); AR, autosómico recesivo; DE, displasia ectodérmica; EEC, síndrome ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisura labiopalatina; SRH, síndrome de Rapp-Hodgkin.

Tabla 668.4 Trastornos asociados con disminución de la producción de sudor**LESIONES CUTÁNEAS**

Ausencia congénita de las glándulas sudoríparas sin displasia ectodérmica
Incontinencia pigmenti
Quemaduras

TRASTORNOS MULTISISTÉMICOS

Enfermedad de Fabry
Síndrome de Crisponi
Enfermedad injerto contra huésped crónica
Síndrome de Sjögren

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

Daño en la médula espinal
Síndrome de Guillain-Barré
Neuropatía sensitiva autonómica hereditaria tipo I, II, IV
Síndrome dolor regional complejo
Esclerosis múltiple
Atrofia multisistémica
Síndrome de Ross
Síndrome de Shy-Drager

FÁRMACOS

Fármacos anticolinérgicos
Opioides
Toxina botulínica
Clonidina
Sobredosis de barbitúricos
Antagonistas del receptor alfa-2

OTROS

Anhidrosis generalizada adquirida idiopática
Hipotiroidismo
Trastorno de conversión
Golpe de calor
Simpectomía

hiperqueratosis palmoplantar (tabla 668.3). La conjuntivitis y la blefaritis son frecuentes. La dentición y la sudoración siempre son normales. En algunos individuos afectados se ha comprobado una ausencia de cejas y pestañas, acropaquias, así como hiperpigmentación sobre las rodillas, los codos y los nudillos. Las mutaciones del gen *GJB6*, que codifica la proteína de las uniones estrechas conexina 30, son las responsables de esta enfermedad. Se ha descrito una enfermedad similar asociada con sordera en pacientes con mutaciones del gen *GJB2*, que codifica la proteína conexina 26. También están implicadas mutaciones en *GJB1*.

Además de las DE, hay otros trastornos asociados con sudoración ausente o disminuida (tabla 668.4).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 669.1 Sistema de clasificación de la ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies)

MALFORMACIÓN VASCULAR	TUMOR VASCULAR
SIMPLE	BENIGNO
Malformación capilar (MC) Malformación venosa (MV) Malformación linfática (ML) Malformación arteriovenosa (MAV) Fístula arteriovenosa Malformación arterial	Hemangioma del lactante Hemangioma congénito Hemangioma congénito rápidamente involutivo (RICH) Hemangioma congénito no involutivo (NICH) Hemangioma congénito parcialmente involutivo (PICH) Angioma en penacho Granuloma piógeno
COMBINADAS	AGRESIVO LOCALMENTE O EN EL LÍMITE
MCV, MCL, MLV, MCLV, MCAV, MLAV, otras	Hemangiendoendelioma kaposiforme
DE GRANDES VASOS	MALIGNO
Asociados con otras alteraciones	Hemangiendoendelioma epitelioide Angiosarcoma

Modificada del documento completo de la clasificación ISSVA encontrado en www.issva.org. Esta tabla resalta los trastornos vasculares más comunes.



Fig. 669.1 Malformación capilar. Mácula rosada en la mejilla de un lactante.

La Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA) continúa actualizando la estructura de la clasificación para los trastornos vasculares según se van identificando nuevos trastornos y se descubren las causas biológicas y genéticas de los trastornos ya establecidos. La clasificación completa, los síndromes asociados, y las mutaciones genéticas causantes se pueden encontrar en www.issva.org.

MALFORMACIONES VASCULARES

Malformación capilar (mancha en vino de Oporto)

Las malformaciones capilares (MC) están presentes al nacer. Estas malformaciones vasculares consisten en capilares dérmicos dilatados maduros. Las lesiones son máculas, bien delimitadas, rosas o violáceas y de tamaño notablemente variable (fig. 669.1). Las localizaciones más frecuentes son la cabeza y el cuello y la mayoría de las lesiones son unilaterales. Se pueden afectar las membranas mucosas. Conforme el niño crece, la mancha en vino de Oporto se torna más oscura y adquiere una consistencia más dura; asimismo, a veces aparecen zonas elevadas que sangran espontáneamente.

Las verdaderas manchas en vino de Oporto se deben diferenciar de los nevos simples, que a diferencia de estas se corresponden con una lesión relativamente transitoria y que se suele localizar en la línea media (v. cap. 667). Cuando una mancha en vino de Oporto se localiza en la región lateral de la cara en la frente y el párpado superior, se debe considerar la posibilidad de un síndrome de Sturge-Weber (glaucoma, angioma venoso leptomenígeo, convulsiones, hemiparesia contralateral a la lesión facial,

Capítulo 669

Trastornos vasculares

Kari L. Martin

Casi todas las lesiones vasculares de la infancia pueden dividirse en malformaciones y tumores vasculares (tabla 669.1). Las malformaciones vasculares son trastornos del desarrollo de la formación de los vasos sanguíneos. Las malformaciones no remiten, sino que aumentan lentamente de tamaño. Se clasifican en función del vaso predominante en la lesión: las arterias, los capilares, las venas o los linfáticos o combinaciones de ellos. Los tumores vasculares presentan una hiperplasia y proliferación de células endoteliales.



Fig. 669.2 Malformación venosa nodular en la pierna de un adolescente.



Fig. 669.3 Malformación arteriovenosa (MAV) asociada a una mancha en vino de Oporto en el cuero cabelludo de un recién nacido.

calcificaciones intracraneales) (v. cap. 614.3). Es importante la detección precoz del glaucoma para evitar un daño ocular permanente. Las MC también pueden ser un componente del síndrome de Klippel-Trenaunay y, con menor frecuencia, de otros síndromes, tales como los de MCAP (megaloencefalía-malformación capilar-polimicrogiria), Cobb (malformaciones arteriovenosas raquídeas [MAV], mancha en vino de Oporto), CLOVES (acrónimo en inglés de síndrome de sobrecrecimiento lipomatoso congénito - malformación vascular - nevos epidérmicos - anomalía esquelética), Proteus, Beckwith-Wiedemann y Bonnet-Dechaume-Blanc. En ausencia de otras anomalías asociadas, la morbilidad de estas lesiones puede incluir una imagen negativa de sí mismo, hipertrofia de las estructuras subyacentes y hemorragia traumática.

El tratamiento más eficaz de las MC es el láser de colorante pulsado. Este tratamiento se dirige a la hemoglobina intralesional y evita quemar el tejido normal circundante. Después de este tratamiento la textura y la pigmentación de la piel suelen ser normales, sin dejar cicatrices. El tratamiento puede comenzar en la lactancia cuando la superficie afectada es más pequeña, pudiendo ser ventajoso tratar durante el 1.^{er} año de vida. Aunque es un tratamiento bastante efectivo, puede existir un nuevo oscurecimiento de la mancha pasado el tiempo, por lo que puede ser útil realizar nuevos tratamientos. También puede utilizarse el enmascaramiento con cosméticos.

Malformaciones venosas

Las malformaciones venosas comprenden las malformaciones venosas aisladas y combinadas. Las malformaciones venosas aisladas se presentan con un rango que varía desde los nódulos que contienen una masa de vérulas (fig. 669.2) hasta anomalías venosas grandes y difusas que pueden constar de un componente superficial que recuerda a las venas varicosas y/o malformaciones venosas más profundas. La mayor parte de las malformaciones venosas son esporádicas, aunque existen también formas hereditarias. Estas y hasta un 40% de las esporádicas se deben a mutaciones de *TIE2*. El tratamiento se reserva para las lesiones sintomáticas o dolorosas. La escisión quirúrgica resulta más adecuada para las lesiones nodulares superficiales o pequeñas y la escleroterapia o la ablación con láser se reserva para las lesiones más grandes o difusas. La coagulopatía intravascular localizada puede ser problemática en estos casos por el flujo lento crónico. Esto ocasiona episodios trombóticos dolorosos y riesgo de progresión a una coagulopatía intravascular diseminada sistémica. Se han descrito émbolos primarios en pacientes con malformaciones venosas grandes.



Fig. 669.4 Hipertrofia del brazo y la mano derecha de un adolescente con síndrome de Klippel-Trenaunay.

SÍNDROMES DE KLIPPEL-TRENAUNAY Y PARKES-WEBER

El término síndrome de Klippel-Trenaunay se ha utilizado de forma histórica para describir una malformación vascular compleja mixta asociada a hipertrofia ósea y de partes blandas (fig. 669.4). La anomalía está presente al nacer y suele afectar a una extremidad inferior, aunque puede afectar a más de una, y a zonas del tronco o la cara. El crecimiento de las partes blandas puede ser gradual y afectar a toda la extremidad, a una zona de esta o a varios dedos. La lesión vascular más frecuente es una malformación capilar, generalmente localizada en la zona hipertrofiada. El sistema venoso profundo puede estar ausente o hipoplásico. Puede haber vesículas venosas o lesiones linfáticas vesiculares en la superficie de la malformación. Las varicosidades venosas de pared gruesa suelen aparecer ipsilaterales a la malformación vascular después de que el niño comience a caminar. Cuando existe una malformación arteriovenosa (MAV) asociada se denomina **síndrome de Parkes-Weber**.

Estos trastornos se pueden confundir con un síndrome de Maffucci o, cuando la lesión vascular superficial es mínima, con una enfermedad de Milroy. Se puede complicar con dolor, inflamación de la extremidad y celulitis. Otras complicaciones menos frecuentes son la tromboflebitis, las luxaciones articulares, la hematuria secundaria a angiomas que afectan al aparato urinario, la hemorragia rectal debida a lesiones del tubo digestivo, lesiones pulmonares y malformaciones de los vasos linfáticos. Para ver la extensión de la anomalía se puede realizar una RM, pero la corrección o la palificación quirúrgica resultan a menudo difíciles. La escleroterapia o la ablación endovenosa con láser pueden resultar beneficiosas cuando el componente dominante en la malformación es venoso. Está indicado realizar exploraciones radiológicas de las vísceras y los huesos cuando la exploración clínica hace sospechar que están afectadas. Entre las medidas de apoyo se incluyen los apóstoles compresivos de las varices; el tratamiento quirúrgico puede ser beneficioso en pacientes seleccionados. Las diferencias en la longitud de las extremidades inferiores se tratan con dispositivos ortopédicos para evitar la aparición de deformidades de la columna vertebral. La cirugía ósea correctora puede ser necesaria cuando

MALFORMACIONES LINFÁTICAS

Véase el capítulo 516.

MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS

Las MAV consisten en conexiones directas entre la arteria y la vena que cortocircuitan el lecho capilar (fig. 669.3). Las MAV cutáneas son muy infrecuentes. Es frecuente observar los cambios cutáneos al nacimiento, pero suelen ser sutiles con una mácula rojo-rosada. Con el tiempo se incrementa la coloración de las lesiones y estas suelen producir un engrosamiento de la piel y el tejido circundante. Se diagnostican por la palpación del pulso arterial. Algunas MAV son progresivas y pueden occasionar una morbilidad importante, e incluso mortalidad, por lo cual resulta clave un diagnóstico precoz y una evaluación por un equipo multidisciplinario experto.



Fig. 669.5 Patrón moteado de la cutis marmórea telangiectásica congénita en la mano derecha.

existe una diferencia significativa en la longitud de las extremidades inferiores.

Angioqueratoma circunscrito

Se han descrito varias formas de angioqueratoma. Estas lesiones se caracterizan por ectasias de los vasos linfáticos superficiales y los capilares con hiperqueratosis de la epidermis suprayacente. El angioqueratoma circunscrito es un trastorno poco frecuente correspondiente a una lesión solitaria o lesiones múltiples que se manifiestan como una placa o placas de pápulas o nódulos rojo-azulados cubiertas por una costra. La localización predilecta son los miembros. Si se desea tratamiento, el tratamiento de elección sería la resección quirúrgica.

Cutis marmórea telangiectásica congénita

La cutis marmórea telangiectásica congénita es una anomalía vascular benigna formada por capilares y venas superficiales dilatadas que está presente al nacer. Afecta a zonas de la piel en forma de una mancha reticulada roja o violácea que se asemeja a la cutis marmórea fisiológica, pero es más pronunciada y bastante constante (fig. 669.5). Las lesiones pueden estar limitadas a una única extremidad y una zona del tronco o pueden ser generalizadas. Estas lesiones se hacen más evidentes durante los cambios de temperatura ambiental, la actividad física o el llanto. En algunos casos, el tejido celular subcutáneo subyacente está atrófico y se produce ulceración con bandas reticuladas. De forma excepcional, existen defectos del desarrollo óseo y otras anomalías congénitas. No está indicado ningún tratamiento específico. Los casos leves en los que solo existen alteraciones vasculares pueden presentar una mejoría gradual. La cutis marmórea telangiectásica congénita puede asociarse a MC, síndrome de Adams-Oliver, persistencia del conducto arterioso y otras malformaciones. Se debe distinguir de la MC reticulada y de la cutis marmórea fisiológica.

Síndrome del nevo azul en tetina de goma

El nevo azul en tetina de goma es un síndrome poco frecuente, que cursa con numerosas malformaciones venosas en la piel, las mucosas y el tubo digestivo. Las lesiones típicas son azul-purpúricas y elásticas y su tamaño oscila desde pocos milímetros hasta varios centímetros. En ocasiones producen dolor o hipersensibilidad. En ocasiones los nódulos existen desde el nacimiento, aunque en general progresan durante la infancia. Pueden seguir apareciendo lesiones durante toda la vida. También pueden producirse lesiones azuladas irregulares y grandes, que producen desfiguración del paciente. Las lesiones, que con poca frecuencia afectan al hígado, el bazo y el sistema nervioso central además de la piel y el tubo digestivo, no sufren una involución espontánea. Las hemorragias digestivas de repetición secundarias a lesiones del tubo digestivo pueden ser causa de anemia grave. El tratamiento paliativo consiste en resecar el intestino afectado.

FACOMATOSIS PIGMENTOVASCULAR

La facomatosis pigmentovascular es una enfermedad rara que se caracteriza por la asociación de una malformación capilar y lesiones melanocíticas. Típicamente, la malformación capilar es muy extensa y las lesiones pigmentarias asociadas pueden consistir en melanocitosis dérmica (mancha mongólica), manchas café con leche o un nevo moteado. Las lesiones cutáneas no pigmentadas pueden ser nevos anémicos y epidérmicos. Las anomalías sistémicas son infrecuentes.

NEVO ANÉMICO

Aunque está presente al nacer, el nevo anémico puede no ser detectable hasta la primera infancia. Este nevo está formado por máculas o placas pálidas aisladas o numerosas, bien delimitadas, que se ven con mayor frecuencia en el tronco, aunque también se encuentran en el cuello y las extremidades. Estos nevos pueden simular placas de vitílico, leucodermia o defectos nevoides de la pigmentación, pero se pueden distinguir con rapidez por su respuesta a la presión. En la piel normal la presión provoca una línea eritematoso y un enrojecimiento de la piel circundante, mientras que la piel del nevo anémico permanece pálida. También pueden diagnosticarse mediante diascopia, en la cual la presión cutánea con un porta de cristal oscurecerá los bordes del nevo anémico. Aunque la vascularización cutánea tiene un aspecto histológico normal, los vasos sanguíneos dentro del nevo no responden a la inyección de vasodilatadores. Se ha postulado que la palidez persistente representa una vasoconstricción adrenérgica localizada y mantenida.

TUMORES VASCULARES

Entre los tumores vasculares se encuentran los hemangiomas del lactante (HL), los angiomas en penacho, los hemangiendoteliomas kaposiformes, los hemangiomas congénitos rápidamente involutivos y los hemangiomas congénitos no involutivos, así como otras entidades menos frecuentes.

Hemangioma del lactante

Los HL son tumores vasculares benignos proliferativos de endotelio vascular que pueden estar presentes al nacer o, más frecuentemente, volverse aparentes en la primera o segunda semana de vida. Suelen aumentar de tamaño y sufrir una involución espontánea. Los HL constituyen el tumor más frecuente en los lactantes y se presentan en el 5% de los recién nacidos. Los factores de riesgo incluyen prematuridad, bajo peso al nacer, sexo femenino y raza blanca. Los HL deben clasificarse como superficiales, profundos o mixtos (fig. 669.6). No deben emplearse los términos *en fresca* o *cavernoso* para describir los hemangiomas. El marcador inmunohistoquímico GLUT-1 se expresa de forma específica en los HL y ayuda a diferenciarlos del resto de los tumores vasculares. Los HL superficiales son lesiones bien circunscritas, de color rojo brillante, prominentes, compresibles y que pueden aparecer en cualquier zona del cuerpo (fig. 669.7, v. también fig. 669.6). Aunque algunas veces están presentes al nacer, suelen surgir en el primer o segundo mes de vida y van precedidos por una marca eritematosa o azul o una zona pálida, que después presenta un patrón telangiectásico fino antes de la fase de crecimiento (v. fig. 669.7). El signo inicial puede consistir en una úlcera del periné o el labio. La cara, el cuero cabelludo, la espalda y la zona anterior del tórax son las zonas más afectadas y las lesiones pueden ser solitarias o múltiples. La localización facial puede ser frontotemporal, maxilar, mandibular o frontonasal. Los HL más profundos son más difusos y menos definidos que los superficiales. Las lesiones son quísticas, firmes o compresibles, y la piel suprayacente puede presentar una coloración normal o azulada (fig. 669.8).

La mayoría de los HL son mixtos y poseen componentes superficiales y profundos. Los HL tienen una fase de expansión rápida, seguida de un periodo estable y, finalmente, de una involución espontánea (fig. 669.9). La regresión se puede prever cuando la lesión adquiere zonas grises pálidas centrales. La evolución de una lesión determinada es impredecible, pero alrededor del 60% de las lesiones alcanza la máxima involución a la edad de 5 años y el 90-95% a los 9 años. La involución espontánea no está relacionada con el tamaño o la localización, pero las lesiones labiales parecen tener mayor tendencia a persistir. Entre las complicaciones figuran el trastorno de una función vital, la ulceración, la infección secundaria y una desfiguración permanente. La localización de la lesión puede dificultar una función vital (p. ej., en el párpado interferir la visión, en la uretra la micción, en la vía respiratoria la respiración). Los HL con distribución «en la zona de la barba» se pueden asociar a afectación de la vía respiratoria superior o subglótica. El estridor puede señalar la presencia de una lesión traqueobronquial. Los HL viscerales de gran tamaño se pueden complicar con un hipotiroidismo coexistente debido a la presencia de yodotironina desyodada de tipo 3, y en este grupo de edad los síntomas pueden ser difíciles de detectar. En la tabla 669.2 se exponen otras señales clínicas de alerta.

En el paciente habitual con un HL sin complicaciones graves ni un crecimiento excesivo que produzca destrucción tisular y alteraciones morfológicas graves, el tratamiento consiste en la observación expectante. Dado que la mayoría de las lesiones se resuelve de forma espontánea, es raro que esté indicado realizar tratamiento. Los padres necesitan tranquilización y apoyo continuados. Después de la resolución espontánea en numerosos pacientes persisten defectos estéticos, como telangiectasias, áreas hipopigmentadas, depósitos fibroadiposos y cicatrices en los casos en los que la lesión se hubiera ulcerado. Las telangiectasias residuales pueden tratarse con láser colorante



Fig. 669.6 Tipos de hemangiomas del lactante según su localización anatómica. **A**, Rojo brillante, hemangioma intracutáneo. **B**, Azulado, hemangioma profundo. **C**, Tipo mixto. (De Léaute-Labréze C, Harper JI, Hieger PH: *Infantile haemangioma*. Lancet 390:85–94, 2017, Fig. 4, p. 88.)



Fig. 669.7 Lesión precursora de un hemangioma del lactante. La figura muestra un punto anémico, claramente delimitado, en el hombro izquierdo. **A**, Día 3. **B**, Día 21. **C**, Día 90. (De Léaute-Labréze C, Harper JI, Hieger PH: *Infantile haemangioma*. Lancet 390:85–94, 2017, Fig. 3, p. 87.)



Fig. 669.8 Hemangioma torácico profundo.



Fig. 669.9 Regresión espontánea de un hemangioma del lactante. **A**, Hemangioma en la parte baja del brazo derecho, 14 semanas de edad. **B**, Telangiectasia residual a la edad de 23 meses. (De Léaute-Labréze C, Harper JI, Hieger PH: *Infantile haemangioma*. Lancet 390:85–94, 2017, Fig. 5, p. 88.)

Tabla 669.2 Señales clínicas de alerta asociadas con hemangiomas

HALLAZGO CLÍNICO	EXPLORACIONES RECOMENDADAS
Hemangioma facial que afecta a una zona importante de la cara	Buscar PHACES (defectos de la fosa posterior, hemangioma, anomalías arteriales, anomalías cardíacas, anomalías oculares [eye] y defectos esternales): RM para hemangiomas orbitarios ± malformaciones de la fosa craneal posterior Exploración cardiaca y oftalmológica Explorar malformaciones de la línea media: rafe supraumbilical, atresia esternal, fisura palatina y anomalías tiroideas
Hemangiomas cutáneos distribuidos por la zona de la barba	Explorar hemangiomas de la vía respiratoria, en especial si hay estridor
Hemangioma periocular	RM de la órbita Exploración oftalmológica
Lesión vascular de la línea media paravertebral	Ecografía o RM para valorar la presencia de espina bifida oculta
Hemangiomas del lactante multifocales	Valorar la presencia de hemangiomas parenquimatosos, especialmente hepáticos/sistema nervioso central Sangre oculta en heces, ecografía hepática
Hemangiomas de gran tamaño, especialmente hepáticos	Eco-Doppler RM Estudio de la función tiroidea
Frémito y/o soplo asociado a hemangioma	Considerar la exploración cardiaca y el ecocardiograma para descartar la inversión diastólica del flujo en la aorta RM para valorar la extensión y las características del flujo
Síndrome LUMBAR	RM vertebral, riñones

LUMBAR, hemangiomas del lactante de la parte inferior del cuerpo y otros defectos cutáneos, malformaciones y úlceras urogenitales, mielopatía, deformidades óseas, malformaciones anorrectales y malformaciones arteriales y renales.

De Blei F: Vascular anomalies: from bedside to bench and back again, *Curr Prob Pediatr Adolesc Health* 32:67–102, 2002.

pulsado. Otros defectos se pueden eliminar o reducir al mínimo mediante una reparación de cirugía plástica prudente, si se desea.

En los raros casos en que se precisa intervención, la aplicación tópica de una solución de timolol (1 gota de gel al 0,5%-solución formulada aplicada dos veces cada día) resulta eficaz, sobre todo en HL superficiales, no ulcerativos y no mucosos. El timolol tópico es una alternativa muy segura a la mera observación en los HL superficiales. La solución de timolol se puede emplear con cuidado en el tratamiento de un HL ulcerado mediante oclusión o sin ella.

Cuando el paciente tiene un HL desfigurante, que pone en riesgo la vida o la vista, o ulcerado y no responde a otros tratamientos, el propranolol oral es el primer tratamiento. Los HL responden típicamente deteniendo el crecimiento y mostrando signos de involución precoces a las dos semanas de comenzar el tratamiento. Las dosis varían desde 1 a 3 mg/kg/día, aunque los mejores resultados se producen con 3 mg/kg/día sin aumento de los efectos secundarios. Algunos autores recomiendan comenzar el tratamiento hospitalario con propranolol de los lactantes menores de 8 semanas de edad gestacional o que sufren comorbilidades. La dosis inicial es 1 mg/kg/día en 3 dosis y se debe controlar la presión arterial y la frecuencia cardiaca 1 y 2 horas después de cada dosis. Cuando se tolera esta dosis, se puede incrementar a 2 mg/kg/día divididos en 3 dosis. Para poder iniciar el tratamiento ambulatorio es preciso un buen apoyo social y fácil acceso a un hospital. La dosis inicial y la monitorización son parecidas a las empleadas durante el ingreso hospitalario; si la dosis se tolera durante 3-7 días, se podría incrementar a 1,5 mg/kg/día. Si se tolera esta dosis a los 3-7 días, se podría incrementar la dosis a 2 mg/kg/día. En todos los casos se debería administrar propranolol al menos 6 horas después de la última dosis. Entre los riesgos de este tratamiento se encuentran la hipoglucemia, la bradicardia,



Fig. 669.10 Gran hemangioma segmentario del lactante en la cara de una niña de 2 meses de edad con un diagnóstico definitivo de PHACES. (De Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, et al: PHACE syndrome: consensus-derived diagnosis and care recommendations. *J Pediatr* 178:24–33, 2016, Fig. 1, p. 25.)

la hipotensión, el reflujo gastroesofágico o el deterioro de una enfermedad previa, hiperpotasemia y broncoespasmo/sibilancias. A pesar de todo es raro que se describan efectos secundarios del propranolol en el tratamiento de los HL. Cuando los pacientes reciben inhibidores de CYP2D6 (cimetidina, amiodarona, fluoxetina, quinidina, ritonavir) o de CPY1A2 (cimetidina, ciprofloxacino, isoniacida, ritonavir, teofilina) aumenta la concentración de propranolol, mientras que los inductores del metabolismo hepático de fármacos reducen dichas concentraciones (rifampicina, difenilhidantoína, fenobarbital).

En los pacientes que no toleran el propranolol o cuyo HL no responde tras un par de semanas de tratamiento, se pueden administrar corticosteroides sistémicos por vía oral. Después de un tratamiento, durante aproximadamente 2-4 semanas se puede ver una detención del crecimiento y a veces regresión. Al obtener una respuesta la dosis debe disminuirse de forma gradual, aunque la mayor parte de los pacientes necesitan tratamiento hasta aproximadamente el año de edad.

La inyección intralesional de corticoides en manos de un médico con experiencia también puede inducir una involución rápida de un HL localizado, aunque existen riesgos de ulceración, atrofia tisular y ceguera si se administra cerca de la órbita. Algunos oncólogos utilizan vincristina para tratar algunos HL significativos. El tratamiento con interferón α puede ser efectivo, pero se ha descrito diplopia espástica en el 10% de los casos. Tras la introducción del propranolol se ha reducido el uso de estos tratamientos.

En los pacientes con grandes HL segmentarios en la cara, se debería valorar un síndrome PHACES (fig. 669.10, tabla 669.3). Las siglas PHACES significan defectos de la fosa posterior, como la malformación de Dandy-Walker o hipoplasia cerebelosa; hemangioma del lactante segmentario grande facial; anomalías arteriales cerebrovasculares como aneurismas y accidentes isquémicos cerebrovasculares, coartación de aorta, anomalías oculares (eye). Es menos frecuente encontrar defectos esternales (sternal), como depresiones, cicatrices o rafe supraumbilical. Resulta importante valorar el riesgo de un PHACES en los niños para detectar cualquier malformación asociada y también antes de comenzar el tratamiento sistémico, que podría estar indicado según el tamaño y la localización de los HL típicamente asociados a este síndrome. Los niños afectados por PHACES con malformaciones arteriales cervicales e intracraneales tienen un aumento del riesgo de accidente cerebral vascular y es clave que sean atendidos en un centro especializado por parte de un equipo multidisciplinar experto.

Hemangioma multifocal del lactante

La hemangiomatosis neonatal difusa (o hemangiomatosis neonatal benigna) es un término histórico para describir un trastorno en el que existen múltiples lesiones vasculares numerosas o multifocales de amplia distribución (fig. 669.11). Antes se agrupaban dentro de este fenotipo clínico varios diagnósticos diferentes y se recogía una mortalidad elevada, de hasta un

Tabla 669.3 Criterios diagnósticos del síndrome PHACES (revisados)

ÓRGANOS SISTEMAS	CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES	
Alteraciones arteriales	Alteraciones de las grandes arterias cerebrales o cervicales* Displasia [†] de las grandes arterias cerebrales Estenosis arterial u oclusión con o sin colaterales moyo-moya Ausencia o hipoplasia moderada-grave de las grandes arterias cerebrales o cervicales Origen aberrante del trayecto de las grandes arterias cerebrales o cervicales excepto las variantes del arco común como el arco bovino. Anastomosis persistente carótido-vertebrobasilar (arterias intersegmentaria proatlantal, hipoglosa, ótica, y/o trigeminal)	Aneurisma de cualquier arteria cerebral	
Estructura del cerebro	Alteraciones de la fosa posterior cerebral Complejo Dandy-Walker Otras hipoplasias/displasias del cerebro medio y/o posterior	Alteraciones de la línea media Malformaciones del desarrollo cortical	
Cardiovascular	Alteraciones del arco aórtico Coartación de la aorta Displasia [*] Aneurisma Origen aberrante de la arteria subclavia con o sin un anillo vascular	Defecto del septo ventricular Arco aórtico derecho/doble arco aórtico Alteraciones sistémicas venosas	
Oculares	Alteraciones del segmento posterior Vítreo primario hiperplásico persistente Vasculatura fetal persistente Alteraciones de la vasculatura de la retina Alteración de la papila «morning glory» Hipoplasia del nervio óptico Estafiloma peripapilar	Alteraciones del segmento anterior Microftalmia Esclerocórnea Coloboma Cataratas	
Visceral/línea media	Alteraciones de la línea media de tórax y abdomen • Defectos esternales • Foramen esternal • Hendidura esternal • Rafia supraumbilical	Tiroides ectópico Hipopituitarismo Pápula/hamartoma de la línea media esternal	
PHACE SEGURO	Hemangioma >5 cm de diámetro en la cabeza incluyendo cuero cabelludo MÁS un criterio mayor o 2 criterios menores	Hemangioma en el cuello, parte superior del tronco o tronco y parte proximal de las extremidades superiores MÁS 2 criterios mayores	
PHACE POSIBLE	Hemangioma >5 cm de diámetro en la cabeza incluyendo cuero cabelludo MÁS 1 criterio menor	Hemangioma en el cuello, parte superior del tronco o tronco y parte proximal de las extremidades superiores MÁS 1 criterio mayor o 2 menores	No hemangioma MÁS 2 criterios mayores

*Arteria carótida interna, arteria cerebral media, arteria cerebral anterior, arteria cerebral posterior, o sistema vertebrobasilar.

[†]Incluye vueltas, bucles, tortuosidades, y/o dolicoectasias.

De Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, et al: PHACE syndrome: consensus-derived diagnosis and care recommendations. J Pediatr 178:24–33, 2016, Table II, p. 27.

60-80%. Un análisis más detallado permite definir que este grupo de trastornos incluye diversas entidades diferentes, que es importante diferenciar dado que el pronóstico y la estrategia de tratamiento son distintos. Por ello, el término *HL multifocal* es más preciso y conlleva a un correcto tratamiento y pronóstico para estos pacientes con más de un HL cutáneo (y/o visceral).

Los HL multifocales pueden afectar a la piel y a los órganos viscerales, pero cuando en la biopsia se observa positividad para GLUT-1, el pronóstico es relativamente bueno con baja morbilidad y respuesta al propranolol sistémico, igual que sucede en los HL solitarios cutáneos. *Pacientes con más de 5 HL cutáneos se deben someter a una exploración física abdominal y posiblemente a una ecografía hepática para detectar HL hepáticos, que pueden crecer hasta un gran tamaño.*

La **linfangiecteliomatosis multifocal** (denominada también angiomatosis cutaneovisceral) también cursa con muchos tumores vasculares en la piel y las vísceras, pero estas lesiones no expresan GLUT-1 y se complican con una trombocitopenia grave y hemorragias digestivas, con una elevada mortalidad. Por eso es clave un diagnóstico exacto de los pacientes que consultan con tumores vasculares multifocales para iniciar el tratamiento adecuado.

Hemangioma congénito

Los hemangiomas congénitos son tumores vasculares benignos que se presentan típicamente al nacimiento. Son más frecuentemente de una tonalidad roja o azul como las telangiectasias y pueden estar rodeados de un halo pálido. No suelen experimentar un crecimiento más allá del nacimiento

como hacen los HL, pero pueden estar estables (**hemangiomas congénitos no involutivos** – NICH en inglés) o disminuir rápidamente de tamaño, dejando detrás un tejido residual fibroadiposo (**hemangiomas congénitos rápidamente involutivos** – RICH en inglés). Existen casos donde los hemangiomas congénitos disminuyen de tamaño hasta un punto en el que permanecen estables en lugar de desaparecer por completo; se conocen como **hemangiomas congénitos parcialmente involutivos** (PICH en inglés). Son indistinguibles de los HL por su curso clínico, así como la negatividad de los marcadores GLUT-1 en la histopatología.

Hemangioendotelioma kaposiforme

Los hemangioendoteliomas kaposiformes (HEK) son tumores vasculares infrecuentes, que pueden poner en peligro la vida. Los casos iniciales se describieron como HL con púrpura y coagulopatía, pero actualmente se han clasificado como HEK. Este cuadro cursa clínicamente como una placa firme roja a púrpura en la parte lateral del cuello, la axila, el tronco o las extremidades. Pueden aparecer tumores viscerales. En ocasiones las lesiones pueden disminuir de tamaño con el tiempo, pero es poco frecuente que se resuelvan por completo. El angioma en penacho, que durante un tiempo se consideró un tumor distinto dentro del espectro clínico del HEK, se incluye ahora bajo el término global HEK (fig. 669.12). La principal complicación de estos tumores es la aparición del **fenómeno de Kasabach-Merritt** (FKM), que puede ser mortal; por eso es clave establecer un diagnóstico y tratamiento precoces. Es infrecuente encontrar lesiones retroperitoneales o intratorácicas sin lesiones cutáneas, pero a menudo se asocian a FKM.



Fig. 669.11 Hemangiomatosis neonatal cutánea (y hepática) diseminada. (De Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB: Textbook of neonatal dermatology, ed 2, Philadelphia, 2008, Saunders, p. 359.)



Fig. 669.12 Angioma en penacho nodular en el muslo izquierdo.

Fenómeno de Kasabach-Merritt

El FKM es una combinación potencialmente mortal de un HEK de crecimiento rápido, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y una coagulopatía de consumo aguda o crónica. Las manifestaciones clínicas suelen ser evidentes durante las etapas tempranas de la lactancia. La lesión vascular suele ser cutánea y raramente se localiza en las vísceras. La trombocitopenia asociada puede precipitar una hemorragia que se acompaña de equimosis, petequias y un rápido crecimiento del tamaño de la lesión vascular. Puede aparecer una anemia grave como resultado de la hemorragia o la hemólisis microangiopática. El recuento plaquetario suele ser bajo, pero la médula ósea contiene un número elevado de megacariocitos normales o inmaduros. La trombocitopenia se ha atribuido al secuestro o la destrucción aumentada de las plaquetas en el interior de la lesión. Es relativamente frecuente que aparezca hipofibrinogenemia y concentraciones bajas de factores de la coagulación (v. cap. 511.06).

El tratamiento incluye la escisión quirúrgica de las lesiones pequeñas, aunque a menudo se complica por la coagulopatía. Otros tratamientos farmacológicos incluyen los esteroides sistémicos asociados o no a vinristina, que son la primera línea de tratamiento en la mayor parte de los casos. Se han empleado también antiagregantes, antifibrinolíticos y otros quimioterápicos con resultados variables. Se están realizando en este momento ensayos sobre sirolimus en pacientes con HEK, y los casos iniciales han resultado prometedores. La mortalidad de los pacientes que tienen un FKM es importante.



Fig. 669.13 Granuloma piógeno en la mejilla izquierda.

Granuloma piógeno (hemangioma capilar lobular)

Un granuloma piógeno (GP) consiste en una pequeña pápula sésil o pedunculada, roja y brillante, en la que se suele distinguir un collarín epitelial (fig. 669.13). La superficie puede ser exudativa y costrosa o estar completamente epitelizada. Los GP tienen un crecimiento inicial rápido, se pueden ulcerar y sangrar fácilmente ante los traumatismos, ya que están formados por un tejido de granulación exuberante. Son relativamente frecuentes en los niños, en especial en la cara, los brazos y las manos. Los que se localizan en los dedos o las manos pueden aparecer como nódulos subcutáneos. Los GP suelen brotar en zonas de lesión, aunque a menudo no se puede descubrir el antecedente traumático.

Los GP son benignos, pero también molestan porque sangran fácilmente con los traumatismos y pueden recidivar si se extirpan de modo incompleto. Tras la extirpación quirúrgica incompleta de GP de la espalda, en especial de la región interescapular, han aparecido numerosas pápulas satélites. Las lesiones pequeñas pueden remitir después de la cauterización con nitrato de plata; las lesiones de mayor tamaño precisan escisión y electrocoagulación de la base del granuloma. Las lesiones pequeñas (<5 mm) pueden tratarse con éxito mediante láser con colorante pulsado.

Angioqueratoma de Mibelli

El angioqueratoma de Mibelli se caracteriza por pápulas y nódulos de 1 a 8 mm rojos, violáceos o negros, descamativos, verrugosos y ocasionalmente costrosos, que aparecen en el dorso de los dedos de las manos y los pies, en las rodillas y los codos. Es menos frecuente la afectación de las palmas, las plantas de los pies y las orejas. En muchos casos el inicio se precede de sabañones o congelación. Estos nódulos pueden sangrar después de una herida e involucionar en respuesta al traumatismo. Pueden tratarse con éxito mediante crioterapia, electrocoagulación, escisión o ablación con láser.

Angioma en araña

Una araña vascular (nevus arácnoides) consta de una arteria nutricia central, con numerosos vasos dilatados radiales y una zona periférica eritematosa, que varía desde unos milímetros hasta varios centímetros de diámetro (fig. 669.14). Si se ejerce presión sobre el vaso central, la lesión se blanquea; en las lesiones de gran tamaño, el carácter pulsátil de estas pone de manifiesto el origen arterial de la lesión. Las arañas vasculares se asocian a enfermedades en las que aumentan las concentraciones de estrógenos circulantes, como la cirrosis y el embarazo, pero también se aprecian hasta en el 15% de los niños normales en edad preescolar y el 45% de los niños en edad escolar. Las localizaciones predilectas son el dorso de las manos, los antebrazos, la nariz, la región infraocular, los labios y las orejas. Las lesiones a menudo remiten espontáneamente después de la pubertad. Si se opta por tratar, el láser con colorante pulsado es el método de elección, ya que el 90% de las lesiones desaparece con un único tratamiento.

Síndrome de Maffucci

La asociación de hemangiomas fusiformes y encondromas nodulares en las zonas cartilaginosas metáfisis y diafisis de los huesos largos se conoce como síndrome de Maffucci. El síndrome de Maffucci se produce por mutaciones somáticas en mosaico de los genes *IDH1* e *IDH2*. Las lesiones vasculares son habitualmente masas subcutáneas azul-violáceas blandas, compresibles y asintomáticas que crecen de forma proporcional con el niño y se estabilizan en la vida adulta. También se pueden afectar las membranas mucosas o las vísceras. El inicio tiene lugar en la infancia. Las lesiones óseas pueden producir deformidades en las extremidades

y fracturas patológicas. La transformación maligna de los encondromas (condrosarcomas, angiosarcomas) y la aparición de neoplasias malignas primarias (ováricas, fibrosarcomas, gliomas o tumores pancreáticos) son posibles complicaciones (v. cap. 528).

Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendu-Osler-Weber)

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) se hereda con carácter autosómico dominante y tiene dos formas. En la THH-1 el gen defectuoso codifica la endoglinina (*ENG*), una glucoproteína de membrana de las células endoteliales, que se une al factor de crecimiento transformador- β . La THH-2 está causada por mutaciones en el gen *ACVRL1* (cinaasa 2 parecida al receptor de tipo 2 de la activina A) y se asocia a un aumento del riesgo de afectación hepática e hipertensión pulmonar. Los niños afectados pueden tener epistaxis recurrentes antes de que se detecten las anomalías cutáneas y mucosas. Las lesiones mucocutáneas, que suelen aparecer en la pubertad, son máculas, pápulas o arañas vasculares de 1-4 mm, bien delimitadas y de coloración rojo-violáceo, cada una de ellas compuesta por una red densa de vasos telangiectásicos tortuosos (fig. 669.15). La mucosa nasal, los labios y la lengua suelen estar afectados, mientras que la piel de la cara, las orejas, las palmas y los lechos ungueales lo están con menos frecuencia. También pueden aparecer ectasias vasculares en la conjuntiva, la laringe, la faringe, el tubo digestivo, la vejiga, la vagina, los bronquios, el cerebro y el hígado.

La complicación más grave de la THH consiste en una hemorragia masiva que puede provocar una anemia grave. El sangrado puede derivar de la nariz, la boca, el tubo digestivo, el aparato genitourinario o los pulmones; a menudo, la única manifestación es la epistaxis, que ocurre en el 80% de los casos. Alrededor del 15-20% de los pacientes con MAV de los pulmones presenta accidentes cerebrovasculares debidos a abscesos embólicos (fig. 669.16). Los individuos con THH tienen concentraciones normales de los factores de la coagulación y unas vías de la coagulación intactas. En ausencia de complicaciones graves, la esperanza de vida de una persona con THH es normal. Las lesiones locales se pueden extirpar temporalmente con cauterización química o electrocoagulación. En las localizaciones críticas, como los pulmones o el tubo digestivo, se puede precisar una cirugía más drástica. El bevacizumab, un fármaco inhibidor del factor de crecimiento



Fig. 669.14 Telangiectasia en araña con componente arteriolar central visible.

endotelial vascular, ha resultado eficaz como tratamiento de los pacientes con una THH que sufren un alto gasto cardíaco secundario a la presencia de MAV hepáticas.

Ataxia telangiectasia

Véase el capítulo 615.1.

La ataxia telangiectasia se transmite de forma autosómica recesiva y se debe a una mutación del gen *ATM*. Las telangiectasias características aparecen hacia los 3 años de edad, en principio en la conjuntiva bulbar y después en el puente nasal, la zona malar, el oído externo, el paladar duro, la zona anterosuperior del tórax y las fosas antecubitales y popliteas. Otros estigmas cutáneos consisten en manchas café con leche, canas prematuras y cambios esclerodermatosos. También puede cursar con ataxia cerebelosa progresiva, deterioro neurológico, infecciones pulmonares y neoplasias malignas.

Angioqueratoma corporal difuso (enfermedad de Fabry)

Véase el capítulo 104.4.

El angioqueratoma corporal difuso es un error congénito del metabolismo de los glucolípidos (α -galactosidasa), que se transmite de modo recesivo ligado al cromosoma X y que tiene una penetrancia completa en los varones y variable en las mujeres portadoras. Los angioqueratomas aparecen antes de la pubertad y se localizan con abundancia en los genitales, las caderas, los glúteos, los muslos y las regiones umbilical e inguinal. Son pápulas de 0,1 a 3 mm de color entre rojo y azul negruzco que pueden tener una superficie hiperqueratósica. En las mucosas y la conjuntiva se ven telangiectasias. En el microscopio óptico, los angioqueratomas se aprecian como espacios vasculares revestidos de endotelio, dilatados y llenos de sangre. En los macrófagos dérmicos, los fibroblastos y las células endoteliales existen depósitos granulares lipídicos.

Otras manifestaciones clínicas son episodios recurrentes de fiebre y dolor muy intenso, cianosis y enrojecimiento de las partes acras de las extremidades, parestesias de las manos y los pies, opacidades corneales detectables



Fig. 669.15 Telangiectasia hemorrágica hereditaria. Se encuentran telangiectasias en los labios, la mucosa oral y nasal, la piel y la conjuntiva. La epistaxis es la manifestación más frecuente de esta enfermedad. Pueden necesitarse transfusiones de sangre. (De Habif TP: Clinical dermatology: a color guide to diagnosis and therapy, ed 4, Philadelphia, 2004, Mosby, Fig. 23.22, p. 831.)



Fig. 669.16 TC torácica espiral multicorte en un paciente que muestra dos grandes malformaciones arteriovenosas pulmonares en el segmento posterior del lóbulo superior derecho (punta de flecha). **A**, Proyección de intensidad máxima axial. **B**, Proyección de intensidad máxima coronal. **C**, Reconstrucción de volumen tridimensional. (De Giordano P, Lenato GM, Supressa P, et al: Hereditary hemorrhagic telangiectasia: arteriovenous malformations in children. J Pediatr 163:179-186, 2013, Fig. 1, p. 182.)

mediante la lámpara de hendidura e hipohidrosis. La afectación renal y cardíaca suele ser la causa de muerte. El defecto bioquímico radica en un déficit de la enzima lisosómica α -galactosidasa, con acumulación de trihexósidos de ceramida en los tejidos, en especial en el endotelio vascular, y excreción por la orina (v. el tratamiento en el cap. 105.4). Se han descrito lesiones cutáneas similares en otras lisosomopatías, déficit de α -l-fucosidasa y en la sialidosis, una tesaurismosis por déficit de neuraminidasa.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 670

Nevos cutáneos

Megan E. McClean y Kari L. Martin

Los nevos son lesiones cutáneas que se caracterizan histopatológicamente por la agrupación de células bien diferenciadas que se localizan en condiciones normales en la piel. Los nevos vasculares se describen en el capítulo 669. Los nevos melanocíticos se subdividen en 2 amplias categorías: los que surgen después del nacimiento (nevos adquiridos) y los que ya están presentes al nacer (nevos congénitos).

NEVOS MELANOCÍTICOS ADQUIRIDOS

Los nevos melanocíticos son agrupaciones benignas de células névicas melanocíticas que se producen como resultado de la alteración y la proliferación de melanocitos en la unión dermoepidérmica.

Epidemiología

El número de nevos melanocíticos adquiridos aumenta de forma gradual durante la infancia y más lentamente al comienzo de la vida adulta. Su número se estabiliza en la tercera o cuarta década de la vida y más adelante disminuye lentamente. El número medio de nevos melanocíticos en un adulto varía en función de factores genéticos, del color de la piel y de la exposición solar. Cuanto mayor es el número de nevos, mayor es el riesgo de contraer un melanoma, aunque la mayor parte de ellos se originan *de novo*. La exposición solar durante la infancia, en especial de manera intermitente e intensa en los individuos con piel clara y la propensión a las quemaduras y la aparición de efélides, más que a bronzearse, constituye un determinante importante del número de nevos melanocíticos que aparecen. En los niños pelirrojos, a pesar de tener una piel clara y ser propensos a las quemaduras solares y al desarrollo de efélides, aparecen menos nevos que en el resto de niños. La inmunodepresión y la administración de quimioterapia también se han relacionado con un mayor número de nevos.

Manifestaciones clínicas

Los nevos melanocíticos tienen una evolución bien definida y se clasifican como de la unión, compuestos o dérmicos, según la localización de las células del nevo en la piel. En la infancia, más del 90% de los nevos son de la unión; la proliferación de los melanocitos tiene lugar en la unión dermoepidérmica y se forman nidos de células. Los nevos de la unión aparecen en cualquier lugar del cuerpo y manifiestan diferentes intensidades de color marrón. Son relativamente pequeños, planos y de forma variable. Aunque algunos de ellos, en especial los de las palmas, las plantas y los genitales, permanecen como nevos de la unión a lo largo de la vida, la mayoría se convierte en nevos compuestos a medida que los melanocitos emigran a la dermis papilar para formar nidos tanto en la unión dermoepidérmica como en la dermis. Cuando los melanocitos de la unión dejan de proliferar, los nidos de melanocitos solo permanecen en la dermis, lo que da lugar a un nevo intradérmico. Al madurar, los nevos compuestos e intradérmicos se pueden sobre-elevar, adquirir forma de cúpula, hacerse verrugosos o pedunculados. Las lesiones ligeramente elevadas suelen ser compuestas. Las que están muy elevadas son intradérmicas con mayor frecuencia. Con la edad, los nidos de melanocitos de la dermis remiten y el nevo desaparece gradualmente.

Pronóstico y tratamiento

Los nevos pigmentados adquiridos son lesiones benignas, aunque existe un pequeño porcentaje que experimenta transformación maligna.



Fig. 670.1 Nevos en eclipse (con reborde) en el cuero cabelludo.

Hay cambios que deben hacer sospechar esta transformación y que son indicación de escisión y estudio histológico: el crecimiento rápido; colores inusuales como rojo, negro, tonos variables en gris, negro y blanco; sangrados; texturas como descamación, erosión, ulceración e induración, y las adenopatías regionales. La mayoría de estas alteraciones se deben a irritación, infección o maduración; el oscurecimiento y el aumento gradual de tamaño y la elevación se producen, en condiciones normales, durante la adolescencia, y no son motivo de preocupación. Dos cambios benignos frecuentes son los nevos clínicos (lunares «en huevo frito») y los nevos en eclipse. Los **nevlos clínicos** son de color marrón claro y poseen un centro elevado más oscuro, que representa un cambio clonal de un subgrupo de células névicas de la lesión. Los **nevros en eclipse** son planos y de color marrón claro, con un reborde de color marrón oscuro. Se observan principalmente en el cuero cabelludo (fig. 670.1). Se debe tener en cuenta la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de un melanoma y los deseos de los padres de extirpar el nevo. Si existen dudas sobre la naturaleza benigna de un nevo, la extirpación es una intervención ambulatoria sencilla y segura que puede estar justificada para aliviar la ansiedad.

NEVO MELANOCÍTICO ATÍPICO

Un nevo melanocítico atípico puede encontrarse tanto en un contexto familiar de propensión a la aparición de melanomas con carácter autosómico dominante (síndrome del lunar-melanoma familiar, síndrome del nevo displásico, síndrome del nevo BK) como de forma esporádica. Solo el 2% de los melanomas pediátricos aparece en individuos con este síndrome familiar y en el 10% de ellos surge un melanoma antes de los 20 años. El melanoma maligno se ha descrito en niños con síndrome del nevo displásico a edades tan tempranas como los 10 años. En los pacientes con síndrome del nevo displásico y 2 familiares con melanoma, el riesgo de melanoma es prácticamente del 100%. El término *síndrome del lunar atípico* describe las lesiones en los individuos sin antecedentes familiares autosómicos dominantes de melanoma, pero con más de 50 nevos, algunos de ellos atípicos. Se calcula que el riesgo de que surja un melanoma a partir de un nevo displásico a lo largo de la vida es del 5-10%.

Los nevos atípicos tienden a ser grandes (5-15 mm) y redondeados u ovales. Tienen bordes irregulares, una coloración heterogénea y algunas zonas de la lesión están elevadas. Se sitúan con mayor frecuencia en la zona posterior del tronco, lo que indica que la exposición intermitente e intensa a la radiación solar interviene en su aparición. También pueden verse en zonas no expuestas al sol, como las mamas, los glúteos y el cuero cabelludo. Los nevos atípicos no suelen aparecer hasta la pubertad, aunque se han visto lesiones en el cuero cabelludo en etapas más precoces. Muestran una proliferación anómala de melanocitos intraepidérmicos atípicos, infiltrado linfocítico, fibroplasia y angiogenia. Para identificar a estos individuos resulta útil una biopsia con el fin de documentar los cambios displásicos en el estudio histológico. En los niños inmunodeprimidos o tratados con quimioterapia o radioterapia, se deben extirpar los nevos atípicos dudosos. La quimioterapia se asocia a la formación de un mayor número de nevos melanocíticos, pero no se ha relacionado directamente con la aparición de melanomas. También se deben extirpar los nevos situados en localizaciones difíciles de observar, como el cuero cabelludo. Los niños con nevos atípicos deben someterse a una revisión completa de la piel cada 6-12 meses. En estos niños, las fotografías de los lunares resultan de utilidad para realizar el seguimiento de los cambios névicos. Los padres deben ser informados sobre la importancia de la protección

solar y de evitar el sol, así como buscar los signos precoces del melanoma de forma periódica, aproximadamente cada 3-4 meses.

NEVO MELANOCÍTICO CONGÉNITO

Los nevos melanocíticos congénitos están presentes en alrededor del 2-3% de los recién nacidos. Estos nevos se dividen según el tamaño en: nevos congénitos gigantes cuando son >40 cm de diámetro (tamaño en el adulto) u ocupan >5% de la superficie corporal, nevos grandes si son entre 20-40 cm, nevos medios son entre 1,5-20 cm, y nevos pequeños si son <1,5 cm de diámetro. Los nevos congénitos se caracterizan por la presencia de células névicas en la zona inferior de la dermis reticular, entre los haces de colágeno, alrededor de los anejos cutáneos, los nervios y los vasos en la dermis inferior, y en ocasiones se extienden a la grasa subyacente. Los nevos grandes y gigantes suelen tener mutaciones de *NRAS*, mientras que las mutaciones de *BRAF* que se encuentran típicamente en los nevos melanocíticos habituales son más comunes en los nevos congénitos pequeños o medianos. A menudo su identificación no resulta fácil porque tienen características histológicas de nevos intradérmicos, compuestos o de la unión. Algunos nevos no presentes al nacer muestran características histopatológicas de los nevos congénitos, pero no deben ser considerados congénitos, aunque pueden ser llamados nevos congénitos de tipo névico. Además, los nevos congénitos pueden ser difíciles de distinguir clínicamente de otras estructuras hiperpigmentadas, lo que se añade a la dificultad de los padres para identificar los nevos que estaban presentes al nacer. El diagnóstico diferencial clínico incluye la melanocitosis dérmica, las manchas café con leche y los hamartomas de músculo liso.

Las localizaciones predilectas de los nevos congénitos pequeños son la zona inferior del tronco, la zona superior de la espalda, los hombros, el tórax y la región proximal de las extremidades. Las lesiones pueden ser planas, elevadas, verrugosas o nodulares y mostrar varias intensidades de marrón, azul o negro. Dada la dificultad para identificar los nevos congénitos pequeños con certeza, los datos respecto a su potencial maligno son controvertidos y probablemente exagerados. La verdadera incidencia de evolución al melanoma de los nevos congénitos, en especial de los de tamaño pequeño o mediano, es desconocida. La extirpación de todos los nevos congénitos pequeños no está justificada, porque la aparición de un melanoma sobre nevos congénitos pequeños es excepcional antes de la pubertad. A la hora de decidir sobre la extirpación o no hay que tener en cuenta numerosos factores, tales como la localización y la posibilidad de control clínico, la cicatriz que quedará, la existencia de otros factores de riesgo de melanoma y la presencia de características clínicas atípicas.

Los nevos pigmentados congénitos gigantes (<1/20.000 nacimientos) aparecen con mayor frecuencia en la zona posterior del tronco (fig. 670.2), si bien pueden verse también en la cabeza o las extremidades. Estos nevos son especialmente importantes por su relación con la melanocitosis leptomeníngea (melanocitosis neurocutánea) y su predisposición a que se formen melanomas malignos.

La afectación **leptomeníngea** es más habitual cuando el nevo está localizado en la cabeza o la línea media del tronco, en especial si se asocia a nevos melanocíticos «satélites» múltiples (>20 lesiones). Las células del nevo en las leptomeninges y el parénquima cerebral pueden causar un aumento de la presión intracranal, hidrocefalia, convulsiones, discapacidad intelectual y déficits motores, y también pueden evolucionar a melanomas. Una neoplasia maligna se identifica mediante un estudio citológico cuidadoso del líquido cefalorraquídeo para detectar células con melanina. Aproximadamente

en el 30% de los individuos con un nevo congénito gigante se aprecia una melanosis leptomeníngea asintomática en la RM. Se ha estimado que la incidencia global de melanoma maligno que surge en un nevo congénito gigante es del 1-2%. La media de edad al diagnóstico de los melanomas que derivan de un nevo congénito gigante es de 7 años. La mortalidad se aproxima al 100%. El riesgo de melanoma es mayor en los pacientes en los que el tamaño estimado del nevo para la edad adulta supera los 40 cm, cuando las lesiones afectan al tronco y en presencia de lesiones satélite. El tratamiento de los nevos congénitos gigantes es fuente de polémica y en él deben intervenir los padres, los pediatras, los dermatólogos y los cirujanos plásticos. Si el nevo se encuentra en la cabeza o sobre la columna, una RM puede detectar una melanosis del sistema nervioso; cuando está presente, la escisión de la lesión cutánea resulta inútil. En ausencia de melanosis nerviosa, la extirpación precoz y la reparación con ayuda de expansores de tejido o injertos pueden reducir las secuelas del nevo y la potencial formación de un melanoma, aunque a costa de numerosas intervenciones que pueden ser desfigurantes. Es posible que las células que invaden el tejido celular subcutáneo no sean extirpadas. Las biopsias al azar de un nevo no aportan ventajas, pero sí está indicada la biopsia de un nódulo que ha crecido recientemente. Se recomienda realizar un seguimiento cada 6 meses durante 5 años y cada 12 meses posteriormente. Las fotografías seriadas de los nevos contribuyen a detectar cambios.

MELANOMA

El melanoma maligno es el cáncer cutáneo más frecuente en niños, y aproximadamente el 1% de todos los melanomas aparece antes de los 20 años de edad. Se estima que se diagnostican cada año 400 casos de melanomas pediátricos. La incidencia de melanoma en la población pediátrica aumenta con la edad, de 1-2 casos por cada millón de niños por debajo de la edad de 10 años hasta 16,9 casos en niños de 15-19 años de edad. La incidencia del melanoma pediátrico ha aumentado una media de un 2% por año entre 1973 y 2009. Este aumento ha sido especialmente notable en mujeres con edades comprendidas entre los 15-19. En este grupo etario, el melanoma es la causa del 6% de todos los cánceres en la infancia. Surge principalmente en los individuos de raza blanca, en la cabeza y el tronco de los varones y en las extremidades de las mujeres. En los pacientes preadolescentes, el melanoma suele aparecer más en la cabeza y el cuello que en otra localización. Entre los factores de riesgo para su formación figuran la presencia de síndrome del lunar atípico-melanoma familiar o xeroderma pigmentario, un número elevado de nevos melanocíticos adquiridos o nevos atípicos, pelo rubio y piel clara, exposición al sol excesiva, en especial cuando es intensa e intermitente; antecedentes personales o familiares (familiares de primer grado) de melanoma, nevo congénito gigante, e inmunodepresión. En los niños previamente sanos, la radiación UV es responsable de la mayoría de los melanomas. Menos del 5% de los melanomas de la infancia surge sobre nevos congénitos gigantes o en individuos con síndrome del lunar atípico-melanoma familiar. En cerca del 40-50% de las ocasiones el melanoma se forma en un lugar donde no existía un nevo. La mortalidad se relaciona con el grosor del tumor y el grado de invasión de la piel. Sobre el 75% de los casos pediátricos están localizados, y tienen una supervivencia excelente. Se espera que el 90% de los pacientes pediátricos diagnosticados de melanoma estén vivos a los 5 años. En pacientes con diseminación ganglionar, la supervivencia es intermedia, con una supervivencia esperada del 60% a largo plazo.

Esta variabilidad en el pronóstico depende de la edad del diagnóstico en el paciente pediátrico. Los niños menores de 10 años con melanoma tienen características de mal pronóstico. Normalmente no son blancos, tienen tumores primarios en la cabeza y el cuello, las lesiones primarias son más gruesas, una incidencia más elevada de morfología de Spitz, metástasis vasculares y ganglionares, y suelen tener síndromes que los predisponen al melanoma. El tratamiento de los melanomas, en pacientes adultos, es la escisión quirúrgica con un margen de 1 cm para tumores de 1 mm de profundidad, 1-2 cm para tumores con una profundidad >1 mm y <2 mm, y 2 cm de margen para tumores >2 cm de profundidad. Se ha generalizado la biopsia del ganglio centinela en los melanomas pediátricos. Se debe considerar en lesiones >1 mm y en lesiones finas con ulceración, índice mitótico mayor de 1 mm^2 , y menor edad. Aunque los pacientes pediátricos tienen más probabilidades de tener metástasis ganglionares que sus homólogos adolescentes, esto no se ha asociado con una disminución en la supervivencia total. Sin embargo, en adolescentes, tener enfermedad ganglionar sí es un factor negativo de pronóstico significativo. Se ha asociado con positividad en los ganglios linfáticos el aumento del grosor tumoral y la ulceración. Si el ganglio centinela es positivo, se debe considerar realizar una resección de los ganglios linfáticos. A los pacientes con afectación de los ganglios linfáticos regionales se les puede ofrecer



Fig. 670.2 Nevo melanocítico congénito «en bañador» de gran tamaño.



Fig. 670.3 Nevo con halo bien desarrollado.



Fig. 670.4 Nevo de Spitz rojo con forma de cúpula.

tratamiento con interferón alfa-2b. Los inhibidores BRAF y MEK no están disponibles actualmente para pacientes pediátricos; sin embargo, están en marcha ensayos clínicos de fase 1 y 2 para pacientes adolescentes.

Debido a la ausencia de un tratamiento eficaz del melanoma, la prevención y la detección precoz son las medidas más eficaces. Hay que insistir en evitar la exposición solar intensa del mediodía, entre las 10 de la mañana y las 3 de la tarde, usar ropa protectora como sombreros, manga larga y pantalones largos, y emplear filtros solares. La detección precoz incluye las exploraciones clínicas y las fotografías frecuentes de los pacientes con riesgo (síndrome del nevo displásico) y la actuación inmediata ante cambios súbitos en los nevos (tamaño, forma, color, inflamación, hemorragia o costuras y sensibilidad). La regla ABCDE (asimetría, irregularidades del borde, cambios de color, diámetro >6 mm, evolución), que es una herramienta de detección selectiva útil en los adultos, puede no serlo tanto en los niños. A diferencia de los melanomas en adultos, que normalmente están pigmentados, los melanomas pediátricos son generalmente amelanocíticos y pueden mimetizar lesiones benignas como verrugas y granulomas piógenos. También es más probable que tengan los bordes regulares y que midan menos de 6 mm de diámetro. Normalmente se presentan como pápulas o papulónódulos. Para enfatizar estas diferencias con los melanomas en el adulto, se ha propuesto una **regla ABCDE para el melanoma pediátrico**: amelanocítico, sangrante (*bleeding*), bulto, color uniforme, diámetro pequeño, *de novo* y en evolución.

NEVO CON HALO

El nevo con halo aparece fundamentalmente en niños y adultos jóvenes, sobre todo en la espalda (fig. 670.3). El desarrollo de la lesión puede coincidir con la pubertad o el embarazo. Es frecuente que varios nevos pigmentados desarrollosen un halo de forma simultánea. Suele evolucionar hacia la desaparición del nevo central al cabo de varios meses y la zona despigmentada con frecuencia vuelve a pigmentarse. La extirpación y el examen histopatológico de la lesión solo están indicados cuando la naturaleza de la lesión central ofrece dudas. En un nevo melanocítico adquirido aparece en ocasiones una zona periférica de despigmentación durante un periodo de días o semanas. Existe un infiltrado inflamatorio denso de linfocitos e histiocitos además de las células névicas. El halo pálido refleja la desaparición de los melanocitos. Este fenómeno se ha visto en nevos congénitos, nevos azules, nevos de Spitz, nevos displásicos, neurofibromas y melanomas malignos primarios y secundarios, y en algunos casos de poliosis, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada y anemia perniciosa. Los sujetos con vitíligo tienen una mayor incidencia de nevos con halo. Los individuos con nevos con halo presentan anticuerpos circulantes contra el citoplasma de los melanocitos y las células névicas.

NEVO DE SPITZ (NEVO DE CÉLULAS FUSIFORMES Y EPITELIOIDES)

El nevo de Spitz suele aparecer durante las primeras dos décadas de la vida como una pápula rosada o roja, lisa, cupuliforme, dura y sin pelo en la cara, los hombros o las extremidades superiores (fig. 670.4). La mayoría es <1 cm de diámetro, pero pueden alcanzar tamaños de hasta 3 cm. De forma excepcional, se encuentra un grupo de lesiones múltiples. Entre las lesiones aparentemente similares están los granulomas piógenos, los hemangiomas, los nevos nevocelulares, el xantogranuloma juvenil

y el carcinoma basocelular, si bien la histología permite distinguirlos. El nevo de Spitz de aparición clásica puede ser monitorizado con un examen clínico regular y por dermatoscopio. Múltiples estudios con dermatoscopio han demostrado la tendencia de estas lesiones benignas a desarrollar un patrón reticular u homogéneo y/o involucionar con el tiempo. Las guías recomiendan reservar la escisión para lesiones sospechosas (>8-10 mm, con crecimiento excesivo, asimetría, o ulceración) en niños mayores de 12 años de edad y para lesiones sospechosas en las que el melanoma no puede ser excluido a cualquier edad. Cuando un nevo despierta sospechas clínicas de que pueda tratarse de un melanoma, se debe efectuar una extirpación completa de la lesión. Si los márgenes de escisión de un nevo de Spitz son positivos, pero la muestra de biopsia sugiere un nevo de Spitz típico, no se recomienda de rutina la reescisión de la lesión. Debido a que el nevo de Spitz puede ser difícil de distinguir histopatológicamente de un melanoma maligno, la inmunohistoquímica y los estudios de alteraciones genéticas pueden ser unas herramientas adyuvantes muy útiles. Los tumores atípicos de Spitz son nevos de Spitz con unas características histológicas atípicas y con potencial malignizante desconocido. No está bien definido el manejo de estos tumores, y puede ir desde monitorizarlo clínicamente a una ecografía ganglionar anual para realizar una potencial biopsia del ganglio centinela y una linfadenectomía. Sin embargo, no está bien establecida la implicación pronóstica de un ganglio centinela positivo en la biopsia y dada la potencial morbilidad del procedimiento, normalmente se evita.

NEVO LENTIGINOSO ZOSTERIFORME (LENTIGOS AGMINADOS)

El nevo lentiginoso zosteriforme es una agrupación unilateral, lineal y en forma de banda de numerosas máculas marrones o negras de 2-10 mm en la cara, el tronco o las extremidades. Este nevo puede estar presente al nacer o aparecer durante la infancia. Se aprecia un número elevado de melanocitos en las crestas interpapilares alargadas de la epidermis.

NEVO PLANO (NEVO LENTIGINOSO MOTEADO)

El nevo plano (*nevus spilus*) consiste en una mancha marrón plana, en cuyo interior hay elementos melanocíticos más oscuros, planos o elevados, con una prevalencia del 2-3% (fig. 670.5). El tamaño es muy variable y puede surgir en cualquier zona del cuerpo. El color del componente macular puede variar de marrón claro a oscuro y el número de lesiones más oscuras puede ser escaso o abundante. Es raro al nacer y suele observarse al final de la lactancia o el comienzo de la infancia. Las zonas más oscuras del nevo suelen estar presentes al inicio y tienden a aumentar en número de forma gradual con el tiempo. Las máculas más oscuras representan células névicas distribuidas por la unión o la dermis; esta mancha tiene un número aumentado de melanocitos en la epidermis que siguen un patrón lentiginoso. El potencial maligno de estos nevos no está claro; se encuentra con mayor frecuencia en los pacientes con melanomas que en los controles equiparables. Como el nevo melanocítico congénito, se piensa que el riesgo de desarrollo de melanoma dentro del nevo plano es proporcional al tamaño de la lesión como conjunto. Este nevo no precisa extirpación, a no ser que existan características atípicas o cambios clínicos recientes.



Fig. 670.5 Nevo plano (nevus spilus).



Fig. 670.6 Nevo despigmentado abdominal de gran tamaño.

NEVO DE OTA Y NEVO DE ITO

El **nevo de Ota** es más frecuente en las mujeres y los pacientes asiáticos y afroamericanos. Es una mancha permanente compuesta por máculas azules, negras y marrones que confluyen parcialmente. Con el tiempo se puede extender y oscurecer. De modo ocasional, algunas zonas del nevo se pueden elevar. El nevo macular se asemeja a la melanocitosis dérmica más frecuente de la parte inferior de la espalda y la nalga en coloración y aparece unilateralmente en las zonas inervadas por la primera y la segunda ramas del trigémino. El nevo de Ota se diferencia de la melanocitosis dérmica más frecuente no solo por su distribución, sino también porque tiene una coloración heterogénea y no uniforme. Ambos cuadros son tipos de melanocitosis de la dermis media. El nevo de Ota también presenta una concentración mayor de melanocitos dérmicos dendríticos y alargados, que se localizan en la zona superior en vez de en la inferior de la dermis. Este nevo está presente a veces al nacer; en otras ocasiones aparece durante la primera y segunda década de la vida. En algunos casos se encuentra una afectación parcheada de la conjuntiva, el paladar duro, la faringe, la mucosa nasal, la mucosa bucal o la membrana timpánica. La transformación maligna es excepcionalmente rara. El tratamiento con láser es eficaz para disminuir la pigmentación, pero puede resultar impredecible.

El **nevo de Ito** se localiza en las zonas supraclavicular, escapular y deltoides. Este nevo tiende a presentar una distribución más difusa y menos moteada que el nevo de Ota. También es una forma de melanocitosis de la dermis media. Los únicos tratamientos disponibles son el enmascaramiento con cosméticos y el láser.

NEVO AZUL

El nevo azul común es una pápula aislada, asintomática, lisa, cupuliforme, azul o azul-grisácea y <10 mm de diámetro que se sitúa en la zona dorsal de las manos y los pies. En raras ocasiones puede formar grandes placas. Casi siempre es adquirido, a menudo durante la infancia, y es más frecuente en las mujeres. En el microscopio se caracteriza por un grupo de melanocitos fusiformes intensamente pigmentados en la dermis. Este nevo es benigno.

El nevo azul celular tiene típicamente un diámetro de 1-3 cm y aparece con mayor frecuencia en los glúteos y la región sacrococcígea. Además de los grupos de melanocitos dendríticos dérmicos muy pigmentados, en la dermis se ven islotes celulares compuestos por células fusiformes de gran tamaño que pueden extenderse al tejido celular subcutáneo. Puede observarse una histología continua del nevo azul al nevo azul celular. Un nevo combinado es la asociación de un nevo azul y un nevo melanocítico suprayacente.

La coloración azul-grisácea de estos nevos es un efecto óptico producido por la melanina dérmica. Las longitudes de onda largas de la radiación visible penetran en la dermis profunda y son absorbidas por la melanina; las longitudes de onda cortas de la luz azul no pueden penetrar profundamente, por lo que se reflejan hacia el observador.

NEVO DESPIGMENTADO (NEVO ACRÓMICO)

Los nevos despigmentados suelen estar presentes al nacer; son placas o estrías de máculas hipopigmentadas localizadas, a menudo con bordes extraños e irregulares (fig. 670.6). Clínicamente, se parecen a la hipomelanosis de Ito, salvo en que son más localizados y con frecuencia unilaterales. Las lesiones pequeñas pueden parecerse a las máculas en hoja de fresno de la

esclerosis tuberosa. Los nevos despigmentados representan un defecto focal en la transferencia de los melanosomas a los queratinocitos.

NEVOS EPIDÉRMICOS

Los nevos epidérmicos pueden estar presentes al nacer o formarse en los primeros meses o años de vida. Afectan a ambos sexos por igual y suelen aparecer de forma esporádica. Los nevos epidérmicos son lesiones hamartomatosas que se caracterizan por la hiperplasia de la epidermis o los anejos en una zona localizada de la piel.

Los nevos epidérmicos se clasifican en diferentes variantes, según su morfología y extensión y la estructura epidérmica que predomine. Un nevo epidérmico puede aparecer inicialmente como una mancha con alteraciones en la coloración, ligeramente descamativa, que se torna lineal, gruesa, verrugosa e hiperpigmentada a medida que madura. La denominación de *sistematizado* se refiere a lesiones difusas o extensas y la *ictiosis hystrix* indica una distribución extensa y bilateral (fig. 670.7). Los tipos morfológicos engloban los papilomas pigmentados, a menudo de distribución lineal, las estrías hiperqueratósicas unilaterales, que suelen afectar a una extremidad y quizás a una zona del tronco, las placas hiperpigmentadas aterciopeladas y las lesiones hiperqueratósicas marmóreas o ensortijadas sobre placas localizadas o zonas extensas del cuerpo siguiendo las líneas de Blaschko. Una variante es el nevo verrugoso inflamatorio lineal, que es muy pruriginoso y tiende a producir eritema y formar escamas y costras. Muchos tienen mutaciones de RAS.

El patrón histológico evoluciona según madura el nevo epidérmico, pero en todos los estadios es evidente algún grado de hiperplasia epidérmica. En una lesión concreta puede predominar uno u otro anejo dérmico. Estos nevos deben diferenciarse del liquen estriado, el linfangioma circuncrito, las manchas en papel de lija de la esclerosis tuberosa, el nevo piloso congénito, la poroqueratosis lineal, el liquen plano lineal, la psoriasis lineal, el estadio verrugoso de la incontinencia pigmentaria y el nevo sebáceo (de Jadassohn). Los queratolíticos, como el ácido retinoico o el ácido salícílico, presentan una eficacia moderada para reducir la descamación y controlar el prurito, pero el tratamiento definitivo precisa la extirpación de todo el grosor de la epidermis; la recurrencia es la norma si se realiza una escisión superficial. Una alternativa es dejar el nevo intacto. Los nevos epidérmicos se asocian ocasionalmente a otras anomalías de



Fig. 670.7 Nevo epidérmico (tipo ictiosis *hystrix*).



Fig. 670.9 Nevo de Becker en el hombro de un varón adolescente.



Fig. 670.8 Nevo sebáceo amarillo-anaranjado en el cuero cabelludo.

la piel y las partes blandas, los ojos y los sistemas nervioso, cardiovascular, osteomuscular y genitourinario. En estos casos se denomina síndrome del nevo epidérmico. Este síndrome no es una entidad clínica bien diferenciada.

Nevo sebáceo (de Jadassohn)

El nevo sebáceo es una placa relativamente pequeña, bien delimitada, oval o lineal, elevada, amarillo-anaranjada, normalmente sin pelo y que aparece en la cabeza y el cuello de los lactantes (fig. 670.8). Aunque la lesión se caracteriza histopatológicamente por la abundancia de glándulas sebáceas, están presentes todos los elementos de la piel. En las etapas precoces de la infancia suele ser plano y poco apreciable. Con el crecimiento, normalmente durante la adolescencia, la lesión se torna verrugosa y sobreelevada, con grandes nódulos gomosos. Los cambios clínicos se corresponden con el patrón histológico que se caracteriza por un grado variable de hiperqueratosis, hiperplasia de la epidermis, folículos pilosos mal formados y, a menudo, glándulas sebáceas profusas y presencia de glándulas apocrinas ectópicas. Los nevos sebáceos se producen por mutaciones somáticas en mosaico de *HRAS* y *KRAS*. La alteración de estos oncogenes contribuye a explicar la incidencia del 14% en la aparición de tumores sobre estas lesiones durante toda la vida del paciente. La mayor parte de ellos son benignos (tricoblastomas, siringocistoadenoma papilífero, triquilemomas), pero pueden aparecer también carcinomas basocelulares. El tratamiento de elección consiste en la extirpación total antes de la adolescencia. Los nevos sebáceos asociados a anomalías del sistema nervioso central, óseas y oculares representan una variante del síndrome del nevo epidérmico.

Nevo de Becker (melanosis de Becker)

El nevo de Becker aparece sobre todo en varones, durante la infancia o la adolescencia, inicialmente como una mancha hiperpigmentada. La lesión suele tener hipertricosis, limitada a la zona de hiperpigmentación, y evo-

luciona a una placa hiperpigmentada unilateral, ligeramente engrosada e irregular. Las localizaciones más habituales son la zona superior del torso y el brazo (fig. 670.9). El nevo muestra un número aumentado de melanocitos basales y una hiperplasia epidérmica variable. La melanosis de Becker se suele asociar a un hamartoma de músculo liso, que puede manifestarse como ligeras elevaciones papulosas perifoliculares o una ligera induración. Si se golpea esta lesión se induce la contracción del músculo liso y el vello se eriza (signo seudo-Darier). Este nevo es benigno, no tiene riesgo de malignización y raramente se asocia a otras anomalías.

NEVO COMEDÓN

El nevo comedón es un nevo organoide poco frecuente, de origen epitelial, formado por placas lineales de folículos taponados que se asemejan a comedones; puede estar presente al nacer o aparecer durante la infancia. Los tapones cónicos representan restos de queratina en el interior de folículos pilosebáceos malformados y dilatados. Las lesiones suelen ser unilaterales y pueden surgir en cualquier localización. Se ha asociado a otras malformaciones congénitas, incluidos defectos óseos, anomalías cerebrales y cataratas. Aunque las lesiones son asintomáticas, algunos individuos presentan una inflamación recurrente, con formación de quistes, fistulas y cicatrices. No existe un tratamiento eficaz, excepto la extirpación completa; se puede conseguir cierta mejoría en las lesiones de gran extensión con la aplicación regular de preparados de ácido retinoico.

NEVO DE TEJIDO CONJUNTIVO

El nevo de tejido conjuntivo es un hamartoma de colágeno, elastina y glucosaminoglicanos de la matriz dérmica extracelular. Puede aparecer como un defecto aislado o como manifestación de una enfermedad asociada. Este nevo surge en cualquier localización, pero es más frecuente en la espalda, los glúteos, los brazos y los muslos. Pueden ser placas del color de la piel, de color marfil o amarillas, de 2-15 cm de diámetro, compuestas por numerosas pápulas diminutas o nódulos agrupados que pueden ser difíciles de apreciar debido a los sutiles cambios de coloración. Las placas tienen una consistencia gomosa o guijarrosa a la palpación. Los hallazgos en la biopsia son variables e incluyen aumento y degeneración o fragmentación del colágeno dérmico, el tejido elástico o la sustancia fundamental. En la esclerosis tuberosa aparecen lesiones semejantes que se denominan manchas en papel de lija (de chagrin); sin embargo, estas manchas solo tienen cantidades excesivas de colágeno. La asociación de numerosas pápulas pequeñas de tejido conjuntivo con osteopoiquilosis se denomina dermatofibrosis lenticular diseminada (síndrome de Buschke-Ollendorff).

HAMARTOMA DE MÚSCULO LISO

El hamartoma de músculo liso es una anomalía del desarrollo que se forma por una hiperplasia del músculo liso asociado a los folículos pilosos (músculo erector del pelo). Suele ser evidente al nacer o poco después como una placa de color carne o ligeramente pigmentada con hipertricosis en la superficie, localizada en el tronco o las extremidades (fig. 670.10). Algunas veces se puede conseguir una elevación transitoria o un movimiento en forma de ondas de la lesión, provocada por la contracción de los haces musculares si se golpea la superficie (signo seudo-Darier). Los hamartomas de músculo liso



Fig. 670.10 Hamartoma de músculo liso de gran tamaño en la nalga.

se pueden confundir con nevos congénitos pigmentados; la diferenciación es importante porque no tienen riesgo de degenerar en un melanoma maligno, por lo que no es necesario extirparlos.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.



Fig. 671.1 Lentigos múltiples en el síndrome LEOPARD (lentigos asociados a anomalías electrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales [criptorquidia, hipogonadismo, hipospadias], retraso del crecimiento y sordera [deafness] neurosensorial).

redondeadas y de color marrón oscuro que aparecen en cualquier parte del cuerpo de forma precoz. Son más frecuentes en las personas de piel oscura que clara. No están relacionadas con la exposición solar y se mantienen de forma permanente. En la histología se aprecian unas crestas interpapilares epidérmicas alargadas y de forma roma, con un número aumentado de melanocitos y un depósito epidérmico denso de melanina. No se encuentran nidos de melanocitos. Son lesiones benignas y, cuando son escasas, se deben considerar un fenómeno normal. Se ven más frecuentemente en el labio inferior.

La **lentiginosis eruptiva/generalizada (lentiginosis profusa)** se caracteriza por la presencia de innumerables máculas pigmentadas pequeñas que están presentes al nacer o surgen durante la infancia. No se asocia a otras anomalías y las membranas mucosas están respetadas. El **complejo de Carney** es un síndrome autosómico dominante caracterizado por múltiples lentigos y neoplasias, como: mixomas cutáneos, cardiacos (auriculares) y mamarios; schwannomas melanocíticos psamomatosos; nevos azules epitelioideos cutáneos y mucosos; adenomas hipofisarios productores de hormona de crecimiento; y tumores de células de Sertoli testiculares. Los componentes del complejo de Carney se han descrito previamente como síndromes NAME (nevus, mixoma auricular, neurofibroma mixoide, efélides) y LAMB (lentigos, mixomas auriculares, mixomas mucocutáneos, nevos azules). El complejo se hereda de modo autosómico dominante y se producen por una mutación inactivadora del gen *PPKARI*.

El **síndrome de los lentigos múltiples (LEOPARD)** es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por lentigos generalizados, de distribución simétrica (fig. 671.1), asociados a anomalías electrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales (criptorquidia, hipogonadismo, hipospadias), retraso del crecimiento y sordera (deafness) neurosensorial (tipo 1, gen *PTPN11*; tipo 2, gen *RAF1*). Otras características son la miocardiopatía hipertrófica obstrutiva y el tórax en embudo o en quilla.

El **síndrome de Peutz-Jeghers** se caracteriza por la presencia de máculas melanóticas en los labios y las mucosas y por poliposis gastrointestinal (GI). Se hereda de un modo autosómico dominante (gen *STK11*). El comienzo se aprecia durante la lactancia o la primera infancia, momento en el que aparecen máculas pigmentadas en los labios y la mucosa bucal. Las máculas suelen ser de unos pocos milímetros de tamaño, aunque pueden alcanzar 1-2 cm. También pueden surgir máculas en el paladar, las encías, la lengua y la mucosa vaginal. Las lesiones cutáneas se pueden observar en la nariz, las manos y los pies, alrededor de la boca, los ojos y el ombligo y como bandas longitudinales o hiperpigmentación difusa de las uñas. Las máculas pigmentadas suelen aclararse en los labios y la piel durante la pubertad y la vida adulta, pero no desaparecen de las superficies mucosas. Las máculas de la mucosa bucal son la característica más constante de esta enfermedad; en ciertas familias, algunos miembros solo manifiestan cambios de la pigmentación. También de forma esporádica aparecen variaciones de la pigmentación similares durante la vida adulta en individuos sin afectación intestinal.

La poliposis suele afectar al yeyuno y el ileón, aunque también puede localizarse en el estómago, el duodeno, el colon y el recto (v. cap. 372). Algunas complicaciones frecuentes son el dolor abdominal episódico, la diarrea, las melenas y la invaginación. Los pacientes tienen un mayor riesgo de tumores del tubo digestivo y en otra localización a edades jóvenes. Se ha descrito la aparición de neoplasias malignas digestivas

Capítulo 671

Lesiones hiperpigmentadas

Joel C. Joyce

TRASTORNOS DE PIGMENTACIÓN

La pigmentación normal precisa la migración de los melanoblastos desde la cresta neural hasta la unión dermoepidérmica, los procesos enzimáticos formadores de pigmento, los componentes estructurales que contienen el pigmento (melanosomas) y la transferencia del pigmento a los queratinocitos adyacentes. El oscurecimiento del color de la piel puede ser generalizado o localizado y puede deberse a diferentes defectos en cualquiera de estos elementos. Algunas de estas alteraciones son una manifestación de enfermedades sistémicas, otras representan un defecto generalizado o focal del desarrollo o defectos genéticos y otras son inespecíficas y secundarias a una inflamación cutánea.

EFÉLIDES (PECAS)

Las efélides son máculas bien delimitadas de color marrón claro u oscuro, redondeadas, ovaladas o de morfología irregular, que aparecen en zonas expuestas al sol, como la cara, la región superior de la espalda, los brazos y las manos. Suelen ser menores de 3 mm de diámetro y la exposición solar induce su formación, en especial durante el verano, y pueden aclararse o desaparecer durante el invierno. Se producen como consecuencia de un aumento de la melanogenia inducido por el sol y del transporte de los melanosomas desde los melanocitos hasta los queratinocitos, pero por un aumento del número de melanocitos. Son más frecuentes en los individuos pelirrojos y de cabello claro, y comienzan a aparecer durante la edad preescolar. En la histología se observa un incremento del pigmento de melanina en las células basales epidérmicas, que tienen unas prolongaciones dendríticas más numerosas y de mayor tamaño que los melanocitos de la piel más clara de alrededor. La ausencia de proliferación de melanocitos o de aumento de las crestas interpapilares epidérmicas las diferencia de los lentigos. Las pecas se han identificado como un factor de riesgo de neoplasias inducidas por radiación ultravioleta (UV) y también de melanoma, independiente de los nevos melanocíticos.

LENTIGOS

Los lentigos suelen confundirse con efélides o nevos de la unión. Son máculas pequeñas (normalmente <5 mm pero en ocasiones de 1-2 cm),

en alrededor del 2-3% de los casos; el riesgo relativo de una neoplasia maligna digestiva a lo largo de la vida es de 13. El riesgo relativo de sufrir neoplasias malignas no digestivas, como tumores de ovario, cuello uterino y testiculares, es de 9. El síndrome de Peutz-Jeghers se debe diferenciar de otros síndromes relacionados con la aparición de lentigos múltiples (síndrome de Laugier-Hunziker), de las efélides comunes, del síndrome de Gardner y del síndrome de Cronkhite-Canada, una enfermedad que se caracteriza por poliposis GI, alopecia, onicodistrofia y pigmentación difusa de las palmas, la superficie palmar de los dedos de las manos y el dorso de estas. El tratamiento de las máculas melanóticas de Peutz-Jeghers no es necesario, pero varios láseres han sido efectivos en algunos casos por motivos estéticos.

MANCHAS CAFÉ CON LECHE

Las manchas café con leche son lesiones maculares bien delimitadas, con hiperpigmentación uniforme, cuya intensidad varía con la pigmentación normal de cada individuo: en los de raza blanca tienen un color bronceado o marrón claro, mientras que en los niños negros son de un color marrón oscuro ([figs. 671.2 y 671.3](#)). Su tamaño es muy variable y pueden ser grandes y cubrir una parte significativa del tronco o una extremidad. Los bordes suelen ser lisos, aunque algunos tienen formas muy irregulares. Las lesiones se caracterizan por un aumento del número de melanocitos y la melanina en la epidermis, pero carecen de las crestas interpapilares con forma de mazo típicas de los lentigos. En niños normales pueden aparecer entre una y tres manchas de color café con leche; alrededor del 10% de los niños normales tiene estas manchas, que pueden estar presentes al nacer o desarrollarse durante la infancia.

Las manchas café con leche de gran tamaño, asimétricas y con bordes irregulares son características de los pacientes con síndrome de Albright (**síndrome de McCune-Albright**; gen *GNAS1*) (v. cap. 578.6). Esta enfermedad incluye displasia fibrosa poliostótica, que provoca fracturas espontáneas, pubertad precoz y numerosas endocrinopatías hiperfuncionantes. La hiperpigmentación macular puede existir desde el nacimiento o surgir más tarde, durante la infancia (v. [fig. 671.3](#)). La pigmentación suele ser más extensa en el lado con afectación ósea más grave.

Neurofibromatosis de tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen)

Las manchas (máculas) café con leche constituyen la marca cutánea más habitual de este síndrome neurocutáneo autosómico dominante conocido como neurofibromatosis tipo 1 (*NFI*, gen neurofibromina) (v. [fig. 671.2](#); también cap. 614.1). Los criterios para realizar el diagnóstico comprenden la presencia de 6 o más manchas café con leche >5 mm de diámetro en los pacientes prepúberes o de 6 o más manchas café con leche >15 mm de diámetro en los niños pospuberales. Las numerosas manchas café con leche suelen dar un aspecto pecoso a las áreas no expuestas al sol,

como las axilas (signo de Crowe), la región inguinal y submamaria y bajo el mentón. Las manchas café con leche también pueden aparecer en la NF-1 segmentaria, que se debe a mosaicismos somáticos derivados de mutaciones poscigóticas del gen *NFI*, de forma que las manifestaciones clínicas de la NF-1 solo afectan a un segmento corporal localizado. Otra variante de la NF-1 es la neurofibromatosis raquídea hereditaria, un trastorno infrecuente que suele cursar con múltiples máculas café con leche y múltiples neurofibromas en la raíz raquídea simétricos, pero sin presencia típicamente de otros rasgos de la NF-1. Las lesiones también se asocian a otros trastornos, incluidas otras variantes de neurofibromatosis, pero en muchos de estos trastornos las manchas café con leche no son un rasgo importante del cuadro ([tabla 671.1](#)).



Fig. 671.2 Múltiples manchas café con leche en un niño con neurofibromatosis tipo 1. (De Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB: Textbook of neonatal dermatology, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 372.)

Tabla 671.1 Otros síndromes asociados a máculas café con leche

GRADO DE ASOCIACIÓN	SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	GEN O LOCUS
Fuerte	Neurofibromatosis de tipo 2	Neuromas del acústico, schwannomas, neurofibromas, meningiomas, opacidad lenticular subcapsular posterior juvenil; aparecen manchas café con leche, pero no son un criterio diagnóstico	<i>NF2</i>
	Café con leche familiar múltiple	Múltiples manchas café con leche sin otros rasgos de NF-1	?
	Síndrome de Legius (parecido a NF-1)	Múltiples manchas café con leche y pecas en los pliegues cutáneos sin otros rasgos de NF-1	<i>SPRED1</i>
	Síndrome de McCune-Albright	Café con leche segmentarias, pubertad precoz, otras endocrinopatías, displasia fibrosa poliostótica	<i>GNAS1</i>
	Síndrome cancerígeno por deficiencia de reparación de errores (síndrome por deficiencia constitucional de reparación de errores)	Múltiples manchas café con leche, pólipos adenomatosos de colon, tumores malignos múltiples, como adenocarcinoma de colon, glioblastoma, meduloblastoma y linfoma	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>
	Síndrome de cromosomas en anillo	Múltiples manchas café con leche, microcefalia, retraso mental, talla baja, malformaciones esqueléticas	Cromosomas 7, 11, 12, 15, 17
	Síndrome LEOPARD/lentigos múltiples	Manchas café con leche, café solo, lentigos, defectos de conducción cardíaca, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, malformaciones genitourinarias, retraso del crecimiento, hipoacusia	<i>PTPN11</i>

(Continúa)

Tabla 671.1 | Otros síndromes asociados a máculas café con leche (cont.)

GRADO DE ASOCIACIÓN	SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	GEN O LOCUS
Débil	Síndrome de Cowden (síndrome de hamartomas múltiples)	Triquilemomas faciales, aspecto empedrado de la mucosa oral, predisposición a los tumores de tejidos blandos (lipomas, neuromas), pólipos digestivos, enfermedad fibrosa quística de la mama y carcinoma de mama, adenoma y carcinoma de tiroides	PTEN
	Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Triquilemomas faciales, papilomas orales, máculas genitales pigmentadas, pólipos digestivos, macrocefalia, malformaciones vasculares, retraso mental	PTEN
	Ataxia-telangiectasia	Ataxia cerebelosa, telangiectasias cutáneas y oculares, inmunodeficiencia, hipogonadismo, predisposición a tumores malignos linforreticulares	ATM
	Síndrome de Bloom	Fotosensibilidad, inmunodeficiencia, enfermedad pulmonar crónica, criotorquidia, talla baja, sindactilia, susceptibilidad a los tumores malignos	RECQL3
	Anemia de Fanconi	Fracaso medular, múltiples malformaciones congénitas, predisposición a los tumores malignos, retraso mental, microcefalia	FANCA, FANCB (posibles), FANCC, FANCD locus en el cromosoma 3, FANCE locus en el cromosoma 6, FANCF, FANCG, FANCH (posible)
	Síndrome de Russell-Silver y síndrome de Russell-Silver ligado al X	Talla baja, asimetría craneofacial y corporal, bajo peso al nacer, microcefalia, cara triangular, clinodactilia del quinto dedo, malformaciones cardíacas congénitas	Múltiples genes localizados en los cromosomas 7 y 11, particularmente H19 e IGF2 localizados en 11p15
	Esclerosis tuberosa	Angiofibromas faciales, collagenomas cutáneos, convulsiones, retraso mental, máculas hipomelanóticas, fibromas periungueales, nódulos subependimarios, astrocitoma de células gigantes subependimario, rabdomioma cardíaco, linfangiomatosis pulmonar, angiomiolipoma renal, hamartomas retinianos	TSC1, TSC2
	Síndrome de Turner	Talla baja, linfedema, malformación cardíaca congénita, deformidad en valgo	Alteraciones del cromosoma X (cariotipo XO o delección Xp)
	Síndrome de Noonan	Dismorfia facial, estenosis de la válvula pulmonar, cuello alado, pectus excavatum, retraso mental, talla baja, criotorquidia, neoplasias malignas hematológicas	PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS
	Síndrome de neuromas mucosos múltiples (MEN) 1	Adenoma de paratiroides, adenoma hipofisario, adenoma de células de los islotes pancreáticos, lipoma, pápulas gingivales, angiofibromas faciales, collagenomas	MENIN
Moderado	Síndrome MEN 2B	Neuromas mucosos, feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides, adenoma de paratiroides, hábito marfanoides	RET
	Síndrome de Johanson-Blizzard	Talla baja, retraso del crecimiento, microcefalia, hipoacusia neurosensitiva, malformaciones dentales, malformaciones cardíacas congénitas, insuficiencia exocrina pancreática, ano imperforado, malformaciones genitourinarias, retraso mental, hipotiroidismo	UBR1
	Enanismo microcefálico osteodisplásico primordial de tipo II	Talla baja, microcefalia, retraso del crecimiento intrauterino, cara dismórfica, malformaciones esqueléticas, retraso del desarrollo, pubertad precoz	PCNT2
	Síndrome de rotura de Nijmegen	Talla baja, retraso del crecimiento, microcefalia, paladar hendido/ labio leporino, cara dismórfica, bronquiectasias, sinusitis, disgammaglobulinemia con infecciones urinarias y digestivas de repetición, retraso mental, inestabilidad espontánea de cromosomas, predisposición a tumores malignos	NBS1
	Síndrome de Rubinstein-Taybi	Talla baja, microcefalia, cara dismórfica, malformaciones cardíacas congénitas, malformaciones del esternón, malformaciones esqueléticas, retraso mental	CREBBP, EP300
Fuerte	Síndrome de Kabuki I	Retraso del crecimiento posnatal, microcefalia, cara dismórfica, malformaciones cardíacas congénitas, malabsorción, estenosis anal, malformaciones genitourinarias, displasia congénita de cadera, hirsutismo, retraso mental	KMT2D

De Shah KN: The diagnostic and clinical significance of café-au-lait macules. *Pediatr Clin North Am* 57(5):1131–1153, 2010, Table 2. Actualizaciones de OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). <https://www.omim.org>.



Fig. 671.3 Múltiples manchas café con leche irregulares en un niño con síndrome de McCune-Albright. (De Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB: Textbook of neonatal dermatology, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 373.)

INCONTINENCIA PIGMENTARIA (ENFERMEDAD DE BLOCH-SULZBERGER)

Véase el capítulo 614.7.

CAMBIOS PIGMENTARIOS POSTINFLAMATORIOS

Como consecuencia de una inflamación cutánea puede aparecer tanto hiperpigmentación como hipopigmentación. Las alteraciones de la pigmentación suelen deberse a una reacción inflamatoria grave, pero también pueden ser ocasionadas por una dermatitis leve. Los niños de piel oscura tienen mayor tendencia a presentar estos cambios que los de piel clara. Aunque la pigmentación alterada puede persistir durante semanas o meses, los pacientes deben ser informados de que las lesiones suelen ser temporales. **La protección solar y el tratamiento de la dermatitis subyacente pueden reducir la duración.**

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 672

Lesiones hipopigmentadas

Joel C. Joyce

ALBINISMO

El **albinismo oculocutáneo (AOC) congénito** es consecuencia de una deficiencia parcial o completa en la síntesis de melanina en la piel, el pelo y los ojos a pesar de existir un número, una estructura y una distribución normal de los melanocitos. Estos trastornos pueden dividirse en dos clases principales: aquellos en los que existe una función anómala de la proteína que participa en la formación y la transferencia de la melanina y aquellos con defectos en los melanosomas (tabla 672.1). La tirosinasa es una enzima que contiene cobre y cataliza múltiples pasos de la biosíntesis de melanina (v. cap. 103.2). Las variantes tirosinasa-positivas se caracterizan por el oscurecimiento del bulbo piloso cuando se incuba con tirosina.

ENFERMEDAD	DEFECTO GENÉTICO
ALBINISMO OCULOCUTÁNEO	
AOC1	TYR
AOC2	AOC2
AOC3	TRP-1
AOC4	MATP
HERMANSKY-PUDLAK	
Tipo 1	HPS1
Tipo 2	AP3B1 (HPS-2)
Tipo 3	HPS3
Tipo 4	HPS4
Tipo 5	HPS5
Tipo 6	HPS6
Tipo 7	DTNBP1 (HPS-7)
Tipo 8	BLOC1S3 (HPS-8)
Tipo 9	BLOC1S6 (HPS-9)
Tipo 10	AP3D1 (HPS-10)
CHÉDIAK-HIGASHI	CHS1/LYST
PIEBALDISMO	KIT (Receptor C-KIT) SLUG heterocigoto
WAARDENBURG	
Tipo 1	PAX3 heterocigoto
Tipo 2a	MITF
Tipo 2b	WS2B
Tipo 2c	WS2C
Tipo 2d	SNAIL
Tipo 2e	SOX10
Tipo 3	PAX3 homocigoto
Tipo 4	SOX10 EDNRB EDN3

Datos del OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man. <https://www.omim.org>).

El **AOC tipo 1 (AOC1)** se caracteriza por una actividad muy reducida o ausente de la tirosinasa. El AOC1A es la forma más grave y se manifiesta con ausencia de pigmento visible en el pelo, la piel y los ojos (fig. 672.1). Los pacientes presentan fotofobia, nistagmo, agudeza visual defectuosa, pelo blanco y piel blanca. Los iris son azul-grisáceos bajo luz oblicua y de un color rosa intenso con luz reflejada. El AOC1B o albinismo mutante amarillo está presente al nacer y cursa con pelo blanco, piel rosada y ojos grises. Este tipo es especialmente prevalente en las comunidades amish. El pelo se torna progresivamente amarillo-rojizo, la piel se broncea ligeramente con la exposición al sol y el iris acumula algo de pigmento marrón, lo que produce una mejoría de la agudeza visual. La fotofobia y el nistagmo están presentes, aunque son leves. El AOCST es un tipo de albinismo sensible a la temperatura. La tirosinasa anómala posee una actividad reducida a 35-37 °C. Por tanto, las regiones corporales más frías, como las extremidades y la cabeza, se pigmentan en cierto grado, mientras que otras zonas permanecen despigmentadas.

El espectro del **AOC2** oscila desde la casi normalidad hasta procesos muy semejantes al albinismo de tipo 1. Es la forma de albinismo más frecuente en el mundo. Al nacer la melanina es escasa o está ausente, pero el pigmento, en especial de color rojo-amarillo, se acumula durante la infancia y produce una coloración pajiza o marrón clara de la piel en los individuos de raza blanca. Pueden aparecer nevos pigmentados. Con la edad tiene lugar una mejoría progresiva de la agudeza visual y el nistagmo. Los sujetos negros pueden tener una piel de tonalidad amarillo-marrón, eflides oscuras en las zonas expuestas al sol y una coloración marrón del iris. El **AOC marrón** es una variante alélica del AOC2. Los síndromes de Prader-Willi y Angelman, que cursan con hipopigmentación, presentan delecciones que incluyen al gen del AOC2 (AOC2).

El **AOC3** (albinismo tipo Rufous) se observa principalmente en pacientes de ascendencia africana. Se caracteriza por pelo pelirrojo, piel marrón rojiza, nevos pigmentados, pecas, ojos marrones o marrón-rojizo, nistagmo, fotofobia y disminución de la agudeza visual.

El **AOC4** es un tipo de AOC raro, con hallazgos clínicos similares a los del AOC2.

El **síndrome de Cross-McKusick-Breen** es un albinismo tirosinasa-positivo con anomalías oculares, alteraciones cognitivas, espasticidad y atetosis. El defecto genético no ha sido identificado.



Fig. 672.1 Piel y pelo claros en un caso de albinismo oculocutáneo tipo 1 (AOC1).

Debido a la ausencia de la protección normal que confiere una cantidad adecuada de melanina epidérmica, las personas con albinismo están predisponentes a la aparición de queratosis actínicas y carcinomas cutáneos secundarios al daño de la piel por la radiación ultravioleta (UV). Se deben utilizar ropas protectoras y filtros solares de amplio espectro durante la exposición solar (v. cap. 675).

Albinismo oculocutáneo con anomalías melanosomales

Véase la [tabla 672.1](#).

El **síndrome de Hermansky-Pudlak** es un conjunto de trastornos genéticos que se heredan con carácter autosómico recesivo y se caracterizan por AOC, acumulación de material ceroide en los lisosomas y tiempo de hemorragia prolongado. En la actualidad se han identificado en los ratones 16 loci génicos distintos que producen fenotipos mutantes para el color del pelo asociado a defectos plaquetarios; en los humanos se han identificado 10.

El **síndrome de Chédiak-Higashi** (v. cap. 156) es otra alteración genética asociada con disfunción de las organelas relacionadas con los lisosomas. Los pacientes con síndrome de Chédiak-Higashi padecen hipopigmentación cutánea, ocular y del pelo, tiempos de hemorragia prolongados y facilidad para sufrir equimosis, infecciones recurrentes, alteraciones en la función de las células *natural killer* y neuropatía periférica. El síndrome de Chédiak-Higashi está producido por mutaciones en el gen *CHS1/LYST*, que es un gen regulador de tráfico lisosomal.

ANOMALÍAS DE LA MIGRACIÓN DE LOS MELANOBLASTOS

Véase la [tabla 672.1](#).

Piebaldismo

El **piebaldismo** es una enfermedad congénita autosómica dominante que se caracteriza por la existencia de manchas amelanóticas bien delimitadas, que aparecen con mayor frecuencia en la frente, la zona anterior del cuero cabelludo (origina un mechón blanco sobre la frente), la región anterior del tronco, los codos y las rodillas. En las zonas amelanóticas puede haber islotes de pigmentación normal o más oscura de lo normal ([fig. 672.2](#)). Estas placas se deben a una ausencia localizada permanente de melanocitos como consecuencia de una deficiencia del protoonco-



Fig. 672.2 Mácula despigmentada con islas de hiperpigmentación en el piebaldismo.

gén *KIT*, que codifica el receptor de superficie celular transmembrana tirosina cinasa. El patrón de despigmentación se debe a una migración defectuosa de los melanocitos desde la cresta neural durante el desarrollo. La razón por la que el piebaldismo es un trastorno localizado y no generalizado sigue siendo desconocida. El piebaldismo se debe diferenciar del vitíligo, que es progresivo y no suele ser congénito, del nevo despigmentado y del síndrome de Waardenburg.

Síndrome de Waardenburg

El síndrome de Waardenburg también se presenta al nacimiento como áreas localizadas de despigmentación en la piel y el pelo. Existen cuatro tipos de síndrome de Waardenburg. La característica principal del síndrome de **Waardenburg tipo 1** es el mechón de cabello blanco, que se observa en el 20-60% de los pacientes. Solo en un 15% de los pacientes se observan áreas de piel despigmentada. La sordera aparece en el 9-37% de los casos, la heterocromía del iris en el 20% y la conjunción de las cejas (sinofridia) en el 17-69% de los afectados. La distopia cantal (p. ej., hipertelorismo) se observa en todos los pacientes con síndrome de Waardenburg tipo 1. El síndrome de **Waardenburg tipo 2** es similar al tipo 1, excepto porque en los pacientes con el tipo 2 no se observa distopia cantal y presentan una mayor incidencia de sordera. El síndrome de **Waardenburg tipo 3** o síndrome de Klein-Waardenburg es similar al tipo 1, excepto porque los pacientes también sufren alteraciones en las extremidades. El síndrome de **Waardenburg tipo 4** también se conoce como síndrome de Shah-Waardenburg. Los pacientes con este tipo de síndrome presentan la enfermedad de Hirschsprung, pero es poco frecuente encontrar distopia cantal.

Complejo de la esclerosis tuberosa (genes *TSC1*, *TSC2*)

Véase el capítulo 614.2 para la exposición completa de este complejo.

Hipomelanosis de Ito

La hipomelanosis de Ito es una enfermedad cutánea congénita infrecuente, que afecta a niños de ambos性es y se puede asociar a defectos en diversos órganos y sistemas. No existen datos de una transmisión genética; se han descrito mosaicismos y translocaciones cromosómicas. Actualmente, la hipomelanosis de Ito se considera un término descriptivo y no un diagnóstico definitivo. Resulta más descriptivo el término de hipomelanosis a lo largo de las líneas de Blaschko o en mosaico.

Las lesiones cutáneas suelen estar presentes al nacer, aunque pueden aparecer a lo largo de los 2 primeros años de vida. Son semejantes a una imagen en negativo de las que se ven en la incontinencia pigmentaria y consisten en máculas extrañas, hipopigmentadas, distribuidas sobre la superficie cutánea en forma de haces, estrías y manchas de bordes bien delimitados, que siguen las líneas de Blaschko ([fig. 672.3](#)). Las palmas, las plantas y las membranas mucosas están respetadas. La **hipopigmentación** no se modifica a lo largo de la infancia, pero va desapareciendo durante la vida adulta. El grado de despigmentación varía desde lesiones hipopigmentadas hasta acrómicas. Los cambios pigmentarios no se preceden de lesiones inflamatorias ni vesiculosa, como ocurre en la incontinencia pigmentaria. Las zonas de hipopigmentación presentan menos melanocitos y más pequeños, así como un número disminuido de gránulos de melanina en las células de la capa basal. No existen células inflamatorias ni incontinencia pigmentaria.



Fig. 672.3 Estrías hipopigmentadas marmóreas en el abdomen de un paciente con hipomelanosis de Ito.

La mayor parte de los pacientes con una hipomelanosis en mosaico no tienen malformaciones asociadas, aunque en pocas ocasiones se produce la afectación de otros órganos. Las anomalías que se asocian con mayor frecuencia afectan al sistema nervioso central e incluyen discapacidad intelectual (70%), convulsiones (40%), microcefalia (25%) e hipotonía muscular (15%). El sistema musculoesquelético es el segundo sistema más afectado en frecuencia y se manifiesta con escoliosis y deformidades torácicas y de las extremidades. En el 25% de los casos se observan defectos oftalmológicos leves (estrabismo, nistagmo) y el 10% cursa con defectos cardíacos. Estas incidencias están probablemente sobreestimadas, ya que los pacientes con afectación cutánea aislada con frecuencia no consultan. El diagnóstico diferencial comprende el nevo despigmentado sistematizado, que es una leucodermia estable sin manifestaciones sistémicas acompañantes. La diferenciación de la incontinencia pigmentaria, en especial en el cuarto estadio de hipopigmentación, es importante para el consejo genético, ya que la incontinencia pigmentaria, a diferencia de la hipomelanosis de Ito, es una enfermedad hereditaria.

Vitílico

Epidemiología y etiología

El vitílico es un trastorno de despigmentación macular adquirido que se asocia a destrucción de melanocitos. Este trastorno representa el punto final resultante de una compleja interacción entre factores ambientales, genéticos e inmunológicos. Se han postulado diversas teorías sobre su naturaleza (autoinmune, genética, autocitotóxica, neural). En la mayoría de las poblaciones, la prevalencia es del 0,5-2,0%.

Definitivamente hay un componente de autoinmunidad en el vitílico. El 80% de los pacientes con enfermedad activa presenta un anticuerpo dirigido a un antígeno de superficie de los melanocitos pigmentados. Se cree que estos anticuerpos son citotóxicos para los melanocitos. Además, existe una correlación entre la actividad de la enfermedad y los niveles séricos de anticuerpos antimelanocito. También se han relacionado con la patogénesis del vitílico linfocitos T CD8⁺ específicos contra los melanocitos. Los anticuerpos y los linfocitos T reconocen una amplia variedad de enzimas y estructuras proteicas de los melanocitos.

La epidemiología genética del vitílico forma parte de una diátesis autoinmune y autoinflamatoria más amplia, genéticamente determinada. El 15-20% de los pacientes con vitílico generalizado tiene uno o más familiares de primer grado afectados. En estas familias el patrón genético sugiere una herencia poligénica y multifactorial. En otros pacientes la enfermedad aparece de forma esporádica. Los estudios de asociación del espectro genómico en los pacientes con vitílico han identificado un número sustancial de genes asociados, de los cuales se observa una asociación consistente con *DDR1*, *XBP1*, *NLRP1*, *PTPN22* y *COMT*, aunque puede haber otros genes implicados.

Varios expertos creen que la causa de la destrucción de los melanocitos en el vitílico es una anomalía celular endógena. Se ha sugerido que los melanocitos son destruidos debido al acúmulo de un precursor tóxico de la síntesis de la melanina y/o a la ausencia de protección frente al peróxido de hidrógeno y otros radicales libres del oxígeno. Algunas pruebas de experimentos *in vitro* indican que algunos de estos metabolitos pueden ser letales para los melanocitos. Otros creen que ciertos factores neuroquímicos lesionan los melanocitos y causan **despigmentación**. Esta teoría podría explicar el patrón de afectación en el vitílico segmentario, que tiene lugar a lo largo de un dermatomo.

Tabla 672.2

Hallazgos típicos del vitílico segmentario y no segmentario

VITÍLICO SEGMENTARIO O DERMATOMAL	VITÍLICO NO SEGMENTARIO O NO DERMATOMAL
Comienzo en la infancia	Puede comenzar en la infancia; un 50% antes de los 20 años
Menos común	Más común
Inicio rápido; se estabiliza en 1 año	Progresivo, cursa con brotes; durante toda la vida
Afecta al pelo desde el comienzo	Afecta al pelo en fases tardías
Otras enfermedades autoinmunitarias son infrecuentes	Es común tener antecedentes personales o familiares de autoinmunidad*
Habitualmente afecta a la cara	Aparece en zonas sensibles a la presión, el roce o en zonas expuestas a traumatismos; fenómeno de Koebner
Responde a injerto autólogo, con repigmentación	Recaída tras un injerto autólogo
Difícil de diferenciar de un nevo despigmentado	Asociado a nevo con halo

*Enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes tipo 1, psoriasis, anemia perniciosa, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, alopecia areata.



Fig. 672.4 Áreas despigmentadas, simétricas y de bordes bien definidos de vitílico.

Manifestaciones clínicas

Existen dos subgrupos de vitílico, el generalizado (no segmentario) y el segmentario, que probablemente sean dos enfermedades bien diferenciadas (tabla 672.2). El vitílico generalizado (85-90% de los casos) se puede dividir en extenso (tipo A) y localizado (tipo B). La presentación del vitílico tiene lugar antes de los 18 años en alrededor del 50% de todos los pacientes, y el 25% presenta despigmentación antes de los 8 años. La mayoría de los niños presenta la forma generalizada, pero el tipo segmentario es más común entre los niños que entre los adultos. Los pacientes con la forma generalizada suelen presentar un patrón de máculas y manchas blancas notablemente simétrico (fig. 672.4); los bordes pueden estar ligeramente hiperpigmentados. Las manchas suelen localizarse en las regiones acras y/o periorificiales. En ocasiones, casi toda la superficie cutánea se despigmenta. Pueden aparecer lesiones de vitílico en áreas de piel que sufren un traumatismo (fenómeno de Koebner) (fig. 672.5).

Existen diversos tipos de vitílico localizado. Uno de ellos es el fenómeno del nevo con halo, en el que se observan anillos de despigmentación alrededor de la periferia de lunares benignos. El encanecimiento prematuro del pelo del cuero cabelludo también ha sido considerado como una forma de vitílico localizado. En el vitílico segmentario, las áreas despigmentadas presentan una distribución aproximadamente de tipo dermatomal. Este tipo



Fig. 672.5 Fenómeno de Koebner en relación a actividades de la vida diaria. **A y B**, Frotarse los ojos. **C y D**, Marca de la ropa interior. **E y F**, Marca de los zapatos. (De Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N: Vitiligo. Lancet 386:74–82, 2015. Fig. 5, p. 79.)

de vitíligo tiene un inicio y una progresión rápidos en un área localizada sin despigmentación en otras zonas.

Hasta el 20% de los pacientes con vitíligo pueden presentar ciertas **enfermedades autoinmunitarias** como la enfermedad de Addison, la tiroiditis de Hashimoto, la anemia perniciosa, la diabetes mellitus, el hipoparatiroidismo y el síndrome autoinmunitario poliglandular con deficiencia selectiva de IgA. Otras enfermedades con una posible etiología inmune, como la alopecia areata y la morfea, también pueden observarse en los pacientes con vitíligo.

El **síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada** se manifiesta con vitíligo asociado a uveítis, disacusia, meningoencefalitis y despigmentación de la piel, el cuero cabelludo, las cejas y las pestañas. En el **síndrome de Alezzandrini** el vitíligo se asocia con degeneración tapetoretiniana y sordera.

El estudio con microscopía óptica de las lesiones tempranas revela cambios inflamatorios leves. Con el paso del tiempo se observan cambios degenerativos en los melanocitos, que conducen a su total desaparición.

El diagnóstico diferencial del vitíligo debe realizarse con otras causas de leucodermia adquirida generalizada. Los dos dilemas diagnósticos más frecuentes son la tiña versicolor y la hipopigmentación postinflamatoria.

Tratamiento

Las áreas localizadas de vitíligo pueden responder a la aplicación tópica de esteroides potentes, tacrolimus o pimecrolimus. En los pacientes con una afectación más extensa, el tratamiento de elección se realiza con radiación UVB de banda estrecha (UVB311). Rara vez se utiliza en niños la terapia sistémica y la despigmentación de todo el cuerpo. En todas las formas de vitíligo la respuesta al tratamiento es lenta, y puede tardar meses o años. En los pacientes reacios al tratamiento puede utilizarse el enmascaramiento con cosméticos. Todas las áreas con vitíligo son susceptibles al daño solar, por lo que se debe tener cuidado para minimizar su exposición a los rayos solares. En un pequeño porcentaje de casos puede producirse una remisión espontánea.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 673 Enfermedades vesiculoampollosas

Joel C. Joyce

Numerosas enfermedades se caracterizan por la aparición de lesiones vesiculoampollosas, pero su etiología, edad de inicio y tipo de lesiones varían notablemente. La morfología y la distribución de la ampolla suele aportar pistas visuales sobre la localización de la lesión en la piel. Las ampollas que se sitúan en la **epidermis** tienen paredes delgadas, son relativamente flácidas y se rompen con facilidad. Las **subepidérmicas** son tensas, con paredes gruesas y más duraderas. Algunas enfermedades se pueden diagnosticar mediante biopsia de las ampollas dado que el plano de separación de la piel y otros hallazgos asociados, como la naturaleza del infiltrado inflamatorio, son característicos. Otros métodos diagnósticos, como la inmunofluorescencia (IF) y la microscopía electrónica, ayudan a distinguir los trastornos vesiculoampollosos con unos signos histológicos muy parecidos ([tabla 673.1](#)).

673.1 Eritema multiforme

Joel C. Joyce

ETIOLOGÍA

Entre los numerosos factores implicados en la etiología del eritema multiforme (EM), la infección por el virus herpes simple (VHS) es el más frecuente. La infección por *Mycoplasma pneumoniae* está implicada, sobre todo en niños y adultos jóvenes, pero puede resultar difícil distinguirla del síndrome

Tabla 673.1 Lugares de formación de las ampollas y estudios diagnósticos para los trastornos vesiculoampollosos

ENFERMEDAD	PLANO DE SEPARACIÓN DE LA AMPOLLA	ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS
Acrodermatitis enteropática	IE	Niveles de Zn
Candidiasis	SC	Tinción KOH, cultivo
Dermatitis herpetiforme	SE	Estudios de inmunofluorescencia directa
Dermatofitosis	IE	Tinción KOH, cultivo
Dermatosis por inmunoglobulina A lineal	SE	Estudios de inmunofluorescencia directa
EA de la unión (letal)	SE (en la unión)	Microscopia electrónica; inmunofluorescencia; test genéticos
EA de las manos y los pies	IE	Microscopia electrónica; inmunofluorescencia; test genéticos
EA distrófica dominante	SE	Microscopia electrónica; inmunofluorescencia; test genéticos
EA distrófica recesiva	SE	Microscopia electrónica; inmunofluorescencia; test genéticos
EA simple	IE	Microscopia electrónica; inmunofluorescencia; test genéticos
Eczema dishidrótico	IE	Estudio histológico rutinario
Eritema multiforme	SE	Estudio histológico rutinario
Eritema tóxico	SC, IE	Extensión para ver eosinófilos
Escabiosis	IE	Raspado
Hiperqueratosis epidermolítica	IE	Estudio histológico rutinario
Impétigo ampolloso	CG	Extensión, cultivo
Incontinencia pigmentaria	IE	Extensión para ver eosinófilos Estudio histológico rutinario
Mastocitosis	SE	Estudio histológico rutinario
Melanosis pustulosa neonatal	SC, IE	Extensión para ver células
Miliaria cristalina	IC	Estudio histológico rutinario
Necrólisis epidémica tóxica	SE	Estudio histológico rutinario
Pénfigo foliáceo	CG	Estudios de PCR de virus o inmunofluorescencia directa e indirecta Extensión de Tzanck
Pénfigo vulgar	Suprabasal	Estudios de PCR de virus o inmunofluorescencia directa e indirecta Extensión de Tzanck
Penfigoide ampolloso	SE (en la unión)	Estudios de inmunofluorescencia directa e indirecta
Picadura de insecto	IE	Estudio histológico rutinario
Síndrome de Kindler	IE, SE	Microscopia electrónica; inmunotinción; test genéticos
Síndrome de la piel escaldada por estafilococo	CG	Estudio histológico rutinario
Vesículas víricas	IE	Estudios de PCR de virus (de elección) inmunofluorescencia directa para las infecciones por VHS y VVZ Cultivo Estudio histológico rutinario

CG, capa granulosa; EA, epidermólisis ampollosa; IC, intracórnea; IE, intraepidérmica; KOH, hidróxido de potasio; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SC, subcórnea; SE, subepidérmica; VHS, virus herpes simple; VVZ, virus de varicela-zóster.

de Stevens-Johnson y de la denominada mucositis asociada a *M. pneumoniae* (v. más adelante). El VHS labial y, con menor frecuencia, el VHS genital se ha relacionado con el 60-70% de los casos de EM, y se cree que son el desencadenante de casi el total de los episodios de EM recurrente (>6 episodios/año), a menudo en asociación con la exposición solar. En las lesiones cutáneas del EM se encuentran presentes antígenos y ADN del VHS, pero están ausentes en la piel sana. La presencia de los antígenos humanos leucocitarios (HLA) A33, B62, B35, DQw3 (DQB1*0301 separado) y DR53 se asocia a un aumento del riesgo de EM inducido por VHS, en particular de la forma recurrente. La mayoría de los pacientes padece un único episodio autolimitado de EM. Las lesiones recurrentes del EM inducido por VHS suelen aparecer, típicamente, 10-14 días después del inicio de la lesión de VHS recurrente y presentan un aspecto similar en los distintos episodios, aunque muchos varían en frecuencia y duración en un paciente dado. En los sujetos susceptibles, no todos los episodios de VHS recurrente evolucionan a un EM.

El EM inducido por fármacos es menos frecuente (<10% de los pacientes) y puede asociarse a los antiinflamatorios no esteroideos, como paracetamol,

sulfamidas y otros antibióticos. El diagnóstico diferencial de EM secundario a fármacos incluye la necrólisis epidémica tóxica y el síndrome de hiper-sensibilidad farmacológico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El EM presenta numerosas manifestaciones morfológicas en la piel, que varían desde máculas, pápulas, vesículas, ampollas eritematosas o placas urticariformes hasta manchas de eritema confluentes. La erupción aparece habitualmente en pacientes de edades comprendidas entre los 10 y los 40 años (la incidencia máxima se describe en varones de la segunda década) y suele ser asintomática, aunque puede haber sensación de quemazón o prurito. El diagnóstico de EM se establece por el hallazgo de la lesión clásica: pápulas con forma de rosquilla o diana (en escarapela o iris) con un borde externo eritematoso, un anillo interior pálido y un centro más oscuro violáceo o necrótico (que en ocasiones forma ampollas y se erosiona; figs. 673.1 y 673.2).

El EM se caracteriza por una erupción brusca y simétrica, que se suele localizar en la superficie extensora de las extremidades superiores;



Fig. 673.1 Pápulas fijas de poca evolución con una zona oscura central en el dorso de la mano de un niño con eritema multiforme debido al virus del herpes simple. (De Weston WL, Lane AT, Morelli J: Color textbook of pediatric dermatology, ed 3, St. Louis, 2002, Mosby, p. 156.)



Fig. 673.2 Lesiones en «diana» o «iris» con una zona central oscura característica en las palmas de un niño con eritema multiforme debido al virus del herpes simple. (De Weston WL, Lane AT, Morelli J: Color textbook of pediatric dermatology, ed 3, St. Louis, 2002, Mosby, p. 156.)

las lesiones son relativamente escasas en la cara, el tronco y las piernas. Las lesiones pueden afectar a palmas y plantas. A menudo se inicia como máculas eritematosas o placas urticariformes que se extienden centrifugamente para formar lesiones de hasta 2 cm de diámetro con un centro más oscuro o necrótico. Las lesiones de un episodio concreto aparecen a lo largo de 72 horas y permanecen fijas en su localización (duración media: 7 días). Pueden verse lesiones orales, con predilección por el borde bermellón de los labios y la mucosa bucal, pero el resto de las superficies mucosas está respetado. El EM puede debutar inicialmente como lesiones urticariformes, pero a diferencia de lo que sucede en la urticaria, una lesión de EM concreta no desaparece en 24 h. Generalmente no hay síntomas prodromicos. El pronóstico es favorable con una morbilidad a largo plazo limitada. Las lesiones se resuelven sin secuelas al cabo de unas 2 semanas, aunque en los individuos de piel oscura pueden quedar alteraciones en la pigmentación de la zona afectada por las lesiones a largo plazo. No se produce evolución a un síndrome de Stevens-Johnson. Muchos autores diferencian entre el **EM menor** (sobre todo lesiones cutáneas típicas o dianiformes atípicas que afectan a ≤ 10% de la superficie corporal sin afectación mucosa o con una afectación mucosa limitada, que con frecuencia se limita a un lugar, como la boca) y el **EM mayor** (mismo patrón de afectación cutánea asociado al EM menor más afectación de dos o más mucosas con una afectación oral más grave). El EM mayor y el síndrome de Stevens-Johnson son entidades diferentes.

Patogenia

La patogenia del EM no está clara, pero es posible que una respuesta inmunitaria celular a un estímulo antigenético lesione los queratinocitos. El gen *Pol1* del VHS que se expresa en las lesiones del EM recidivante inducido por VHS activa/aumenta la expresión del factor de transcripción SP1 y citocinas antiinflamatorias. Estas citocinas liberadas por las células mononucleares activas y los queratinocitos pueden contribuir a la muerte de las células epidérmicas y los síntomas constitucionales.

Anatomía patológica

Los signos microscópicos son variables, pero pueden ayudar a establecer el diagnóstico. Las lesiones iniciales muestran un ligero edema intercelular, algunos queratinocitos disqueratósicos y vacuolización de la capa basal de la epidermis y un infiltrado linfohistiocítico perivasicular con edema en la dermis superior. Las lesiones más evolucionadas muestran una acentuación de estas características y se aprecia exocitosis linfocítica y un intenso infiltrado perivasicular e intersticial de mononucleares en el tercio superior de la dermis. En los casos graves toda la epidermis se torna necrótica.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial del EM se engloban el penigoide ampolloso (PA), el pénfigo, la dermatosis IgA lineal, la enfermedad injerto contra huésped, la erupción fija medicamentosa, los exantemas medicamentosos ampollosos, la urticaria, las infecciones víricas como el VHS, los síndromes de artritis reactiva, la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de Sweet, la enfermedad de Behcet, las vasculitis alérgicas, el eritema anular centrífugo, la erupción polimorfa medicamentosa y la panarteritis nudosa. El EM que afecta inicialmente a la mucosa oral puede confundirse con el síndrome de Stevens-Johnson, el PA, el pénfigo vulgar (PV), el liquen plano vesiculoampolloso o erosivo, el síndrome de Behcet, la estomatitis aftosa recurrente y la gingivoestomatitis herpética primaria. A diferencia del EM, el síndrome de Stevens-Johnson se manifiesta con máculas eritematosas o purpúricas (no pápulas) y normalmente comienza en el tronco. Una reacción similar a la enfermedad del suero por cefaclor (y otros antibióticos) también presenta lesiones semejantes al EM; aunque las lesiones pueden tener un centro oscuro o violáceo, en la mayoría de los casos de reacciones similares a la enfermedad del suero inducidas por cefaclor son pruriginosas, transitorias y migratorias, y probablemente se trata de una urticaria y no de un verdadero EM.

Tratamiento

El tratamiento del EM es de soporte. Los emolientes tópicos, los antihistamínicos y los antiinflamatorios no esteroideos sistémicos no modifican el curso de la enfermedad, pero aportan alivio sintomático. En los pacientes con afectación grave de las mucosas se pueden emplear opioides para controlar el dolor y es clave una higiene oral diligente. No hay estudios prospectivos controlados que respalden el uso de corticosteroides en el tratamiento. El aciclovir oral profiláctico durante 6 meses puede ser eficaz para controlar los episodios recurrentes de EM asociado a VHS. Cuando se suspende el aciclovir, tanto el VHS como el EM pueden recurrir, aunque los episodios son menos frecuentes y más moderados. En los casos recidivantes que no responden al tratamiento antivírico se pueden emplear fármacos orientados a reducir las dosis de corticosteroides, que reducen la frecuencia de recidivas, entre los cuales se incluyen azatioprina, micofenolato de mofetilo y dapsona. Se recomienda una monitorización analítica adecuada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

673.2 Síndrome de Stevens-Johnson

Joel C. Joyce

ETIOLOGÍA

Algunos fármacos, como las sulfamidas, los antiinflamatorios no esteroideos, los antibióticos y los anticonvulsivos, son los que con mayor frecuencia desencadenan el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidémica tóxica (NET). El SSJ y la NET se encuentran en el mismo espectro. Se dice que el paciente tiene un SSJ cuando se halla afectado menos del 10% de la superficie corporal, que sufre un síndrome de solapamiento SSJ-NET cuando se halla afectada un área corporal del 10-30% y una NET si se halla afectado más del 30%. La NET es el trastorno más grave dentro del espectro clínico de esta enfermedad y se asocia a una notable toxicidad constitucional con extensa necrólisis mucosa y de más del 30% de la superficie corporal. Aproximadamente el 80% de los casos son clasificados como SSJ. El riesgo de muerte en los niños en los Estados Unidos es del 0,3-1,5%. Los抗原s leucocitarios humanos (HLA)-B*1502 y HLA-B*5801 están implicados en el desarrollo de estos dos trastornos en chinos pertenecientes a la etnia Han que recibían carbamazepina y en pacientes japoneses que recibían allopurinol, respectivamente.

Las infecciones, sobre todo en niños, también se asocian al SSJ, aunque la idea actual considera que la mayor parte de los casos de SSJ clásico son secundarios a fármacos. Algunos términos como «**mucositis asociada a**

M. pneumoniae» o «SSJ atípico» han producido dificultades diagnósticas y para la clasificación. Los individuos, que son típicamente niños o adultos jóvenes, que con frecuencia presentan síntomas respiratorios altos por una infección por *M. pneumoniae*, presentan grados variables de ulceración y erosión mucosa (típicamente de la boca, aunque también de otras mucosas), pero no tienen afectación cutánea (a diferencia de lo que sucede en el SSJ-NET tradicional) y se encuentra evidencia de infección por *M. pneumoniae* típicamente en el estudio mediante reacción en cadena de la polimerasa. Además del tratamiento de soporte que se comenta luego, los individuos afectados se benefician del tratamiento antibiótico contra *M. pneumoniae*. La morbilidad es típicamente menos grave que para la enfermedad del espectro del SSJ-NET.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones cutáneas del SSJ suelen comenzar como máculas eritematosas que se necrosan de una forma rápida y variable en el centro, dando lugar a vesículas, ampollas y zonas cutáneas desnudas en la cara, el tronco y las extremidades. Las lesiones cutáneas son más generalizadas que en el EM y se acompañan de afectación de **dos o más superficies mucosas**, como los ojos, la cavidad oral, la vía respiratoria superior o el esófago, el tubo digestivo y la mucosa anogenital (fig. 673.3). Los signos iniciales suelen consistir en sensación de quemazón, edema y eritema en los labios y la mucosa bucal; después surgen ampollas, úlceras y costras hemorrágicas.



Fig. 673.3 Ampollas presentes en la conjuntiva (A) y en la boca (B) en el síndrome de Stevens-Johnson. C, La erosión, ulceración y necrosis en la cavidad oral interfieren con la alimentación. Las lesiones genitales provocan disuria y dificultan la micción. (De Habif TP, editor: Clinical dermatology, ed 4, Philadelphia, 2004, Mosby, p. 631.)

Las lesiones se pueden preceder de síntomas seudogripales de la vía respiratoria superior. El dolor de las úlceras mucosas suele ser intenso, mientras que la piel molesta mínimamente o es indolora en el SSJ, al contrario de lo que ocurre en la NET. Pueden aparecer úlceras corneales, uveítis anterior, panoftalmitis, bronquitis, neumonitis, miocarditis, hepatitis, enterocolitis, poliartritis, hematuria y necrosis tubular aguda, que conduce a insuficiencia renal. Las ampollas y erosiones cutáneas diseminadas conlleven una notable pérdida de líquidos y un riesgo elevado de sobreinfección bacteriana y sepsis. Las lesiones aparecen en brotes y la curación completa puede tardar 4-6 semanas; las cicatrices oculares y el deterioro visual, así como las estenosis esofágica, bronquial, vaginal, uretral o anal, pueden ser permanentes. Entre las anomalías de laboratorio inespecíficas del SSJ figuran leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular y, ocasionalmente, de las transaminasas hepáticas y disminución de la albúmina sérica.

Patogenia

La patogenia se establece por la existencia de linfocitos T CD8⁺ citotóxicos específicos contra fármacos, con apoptosis de queratinocitos desencadenada por perforinas, granzima B y granulinas. A este proceso le sigue la extensa propagación de la apoptosis asociada a la interacción del sistema Fas-ligando de Fas. Se ha prestado atención al papel que desempeñan los macrófagos/monocitos en el desarrollo del SSJ-NET a través de las vías de transmisión de señales del factor de necrosis tumoral α , el ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL) y el inductor débil de apoptosis del factor de necrosis tumoral (TWEAK). Es probable que muchos pacientes afectados tengan una predisposición genética de base todavía no reconocida.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del SSJ incluye NET, urticaria, mocositis asociada a *M. pneumoniae*, síndrome de reacción cutánea a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (v. cap. 664.2) y otras reacciones a medicamentos y los exantemas víricos, incluida la enfermedad de Kawasaki. El SSJ se ha descrito en raros casos de pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Tratamiento

El tratamiento del SSJ es de soporte y sintomático. Hay que suspender lo antes posible la administración de los fármacos potencialmente responsables. Se debe consultar con el oftalmólogo, ya que las secuelas oculares, como las cicatrices corneales, pueden producir una pérdida visual. La aplicación de membrana amniótica criopreservada en la superficie ocular durante la fase aguda de la enfermedad puede reducir la destrucción asociada y las secuelas a largo plazo. El tratamiento tópico precoz con esteroides puede reducir también las secuelas oculares. Las lesiones orales se tratan con enjuagues bucales y aplicaciones de glicerina. Las lesiones vaginales se vigilan estrechamente y se tratan para evitar las estenosis o adherencias. Los anestésicos tópicos (orales) (difenhidramina, diclonina, lidocaina viscosa) pueden aliviar el dolor, en especial cuando se aplican antes de comer. Las erosiones se limpian con compresas de suero salino o solución de Burrow. Se puede precisar el ingreso en una unidad de cuidados intensivos, líquidos i.v., soporte nutricional, piel de carnero o cámaras hidráulicas, compresas diarias con solución salina o de Burrow, gasas de parafina o apósticos con gel coloidal (Hidrogel) en las zonas erosionadas, compresas de suero salino sobre los párpados, los labios o la nariz, analgesia y sondaje urinario (cuando sea necesario). Se tienen que valorar a diario los signos de infección y las lesiones oculares, que son la principal causa de morbilidad a largo plazo. Los antibióticos sistémicos están indicados cuando existe una infección urinaria o cutánea o se sospecha la existencia de bacteriemia (*Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*), ya que la infección es la primera causa de muerte. No se requieren antibióticos sistémicos de forma profiláctica. Aunque a veces se aconsejan los corticosteroides en casos precoces y graves de SSJ, no existe ningún estudio prospectivo doble ciego que haya evaluado su eficacia. La mayoría de los autores desaconseja su uso debido a los casos descritos en los que aumenta la morbilidad (sepsis), aunque no se han realizado ensayos clínicos definitivos en niños. Se debe considerar la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) (1,5-2,0 g/kg/día durante 3 días) en las fases iniciales. Una dosis total ≥ 2 g/kg ha demostrado un mejor resultado en niños comparados con adultos, aunque sin significación estadística. Otros regímenes de tratamiento inmunosupresor no han demostrado claros beneficios o éxitos en múltiples estudios controlados.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

673.3 Necrólisis epidérmica tóxica

Joel C. Joyce

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

La patogenia de la NET no está clara, pero podría intervenir un fenómeno de hipersensibilidad que lesiona fundamentalmente la capa de células basales de la epidermis. El daño epidérmico parece deberse a una apoptosis de los queratinocitos. Esta enfermedad se desencadena por muchos de los mismos factores que se creen responsables del SSJ (v. cap. 673.2), en especial fármacos como sulfamidas, amoxicilina, fenobarbital, hidantoína y alopurinol. La NET se define por: 1) formación generalizada de ampollas y eritema morbiliforme o confluyente, asociado a sensibilidad cutánea; 2) ausencia de lesiones en diana; 3) inicio súbito y generalización en 24-48 horas, y 4) signos histológicos de necrosis de todo el grosor de la epidermis y un infiltrado dérmico mínimo o ausente. Estos criterios clasifican la NET como un trastorno diferente del EM.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pródromos consisten en fiebre, malestar general, molestias cutáneas localizadas y eritema difuso. La inflamación de los párpados, la conjuntiva, la boca y los genitales puede preceder a las lesiones cutáneas. Pueden aparecer ampollas flácidas, pero no es una característica prominente. Sí es característica la pérdida de todo el grosor de la epidermis en grandes láminas (v. fig. 673.4). El **signo de Nikolsky** (despegamiento de la epidermis cuando se ejerce una ligera presión tangencial) está presente, pero solo en las zonas de eritema (v. fig. 673.4). La curación tiene lugar al cabo de 14 días o más. La cicatrización, en especial en los ojos, puede ocasionar opacidad corneal. El curso es implacablemente progresivo y se puede complicar con deshidratación grave, desequilibrios hidroelectrolíticos, shock, infección secundaria localizada y septicemia. También se pueden perder las uñas y el pelo. Entre la morbilidad a largo plazo figuran alteraciones pigmentarias de la piel, problemas oculares (ausencia de lágrimas, cicatrices conjuntivales, pérdida de las pestañas) y estenosis de las superficies mucosas. El diagnóstico diferencial se debe hacer con el síndrome de la piel escalada por estafilococos, en el que las ampollas son intraepidérmicas, la enfermedad injerto contra huésped, las quemaduras químicas, los exantemas medicamentosos, el síndrome del shock tóxico y el pénfigo. Puede resultar difícil emplear el estudio histopatológico de la piel

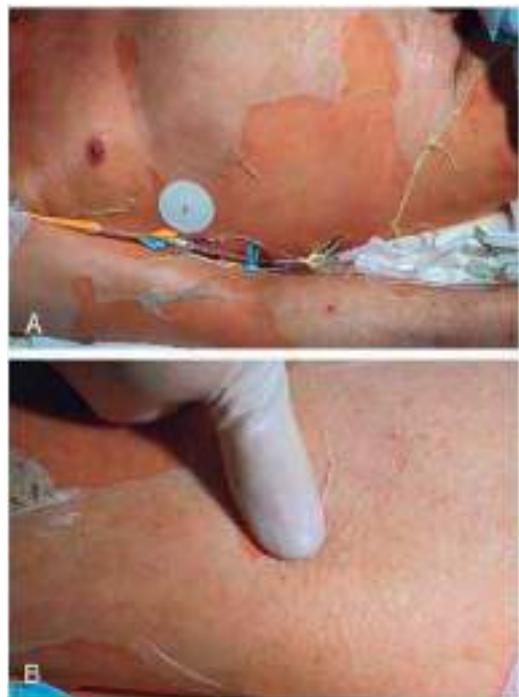


Fig. 673.4 A, Se desprenden grandes láminas de epidermis completa. B, La NET comienza con un eritema difuso y caliente. En pocas horas la piel se hace dolorosa y se despega de la dermis (signo de Nikolsky). (De Habif TP, editor: Clinical dermatology, ed 4, Philadelphia, 2004, Mosby, p. 633.)

para diferenciar el SSJ-NET de otros trastornos parecidos que cursan con ampollas, aunque la necrosis epidérmica de espesor completo temprana suele indicar una peor evolución clínica.

El síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivos (síndrome de DRESS; v. cap. 664.2) es una reacción multisistémica que aparece aproximadamente de 4 semanas a 3 meses después de comenzar un tratamiento con el fármaco responsable. El exantema cutáneo corresponde a una erupción morbiliforme rojo-rosada asociada a edema facial, adenopatías, fiebre, enfermedad hepática, renal y pulmonar, eosinofilia, linfocitosis atípica y leucocitosis.

TRATAMIENTO

Es esencial identificar el factor desencadenante específico. Debido a que la mayor parte de los casos están inducidos por fármacos, se debe suspender su administración tan pronto como sea posible. El tratamiento es similar al de los grandes quemados y puede ser preferible realizarlo en una unidad de quemados (v. cap. 92). Debe incluir el aislamiento estricto, el tratamiento hidroelectrolítico cuidadoso, el uso de camas hidráulicas y cultivos diarios. Está indicada la antibioterapia sistémica cuando existen datos o sospecha de una infección secundaria. El cuidado de la piel debe consistir en limpieza con suero salino isotónico o solución de Burrow. Los apósitos biológicos o con gel coloidal (Hidrogel) alivian el dolor y disminuyen la pérdida de líquido. A menudo se precisan opiáceos para tratar el dolor. Puede ser necesario el cuidado de la boca y los ojos, de igual modo que en el EM grave. Debido al mecanismo inmune, se han empleado los glucocorticoides sistémicos y la IGIV con éxito aparente. Sin embargo, este tratamiento sigue siendo controvertido, aunque la tendencia a reducir la morbilidad en los niños que reciben IGIV a dosis altas está bien demostrada (v. cap. 673.2). Se ha visto eficacia en las series de casos de los inhibidores del anti-TNF- α en el tratamiento de la NET en adultos y se ha visto que su uso es efectivo en niños con una base científica limitada (infliximab 5 mg/kg i.v. en una dosis, máximo 300 mg).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

673.4 Trastornos mecanoampollosos

Joel C. Joyce

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA

El término general epidermolysis ampollosa (EA) engloba un grupo heterogéneo de enfermedades ampollosas congénitas y hereditarias. Se diferencian en su gravedad y pronóstico, características clínicas e histológicas y patrones de herencia, pero todas tienen en común la formación de ampollas por un traumatismo y su exacerbación en ambientes calurosos. Las enfermedades se pueden dividir en tres grandes categorías, con múltiples subcategorías: EA simple (EAS), EA de la unión (EAU) y EA distrófica (EAD) (tablas 673.2-673.7). Recientemente, la reducción del coste y el aumento de la disponibilidad de los test genéticos hacen que el diagnóstico rápido y preciso de las EA esté disponible para aquellos que estén más lejos de los centros especializados que ofrecen análisis anatopatológicos y de microscopía electrónica de las vesículas. El **síndrome de Kindler**, que asocia poiquilodermia y fotosensibilidad, así como tendencia a la aparición de ampollas, también se considera una forma independiente de EA. La **epidermolysis ampollosa adquirida** es una enfermedad autoinmunitaria que produce anticuerpos contra la cadena α del colágeno de tipo VII. Es raro en niños. Normalmente se adquiere secundario a otra enfermedad autoinmune o neoplasia pero tiene formas congénitas infrecuentes. Las madres afectadas pueden pasar el autoanticuerpo al feto y producir lesiones parecidas en el recién nacido, aunque transitorias.

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA SIMPLE

La EAS es una enfermedad autosómica dominante o recesiva que no deja cicatrices. El defecto en los tipos más frecuentes de EAS radica en la queratina 5 o 14, que constituye los filamentos intermedios de los queratinocitos basales (tabla 673.3). La ampolla intraepidérmica es consecuencia de la citólisis de las células basales. Hay numerosas variantes raras con defectos que también provocan ampollas intraepidérmicas (v. tabla 673.2).

En la EAS generalizada (antes Koebner), las ampollas suelen estar presentes al nacer o durante el periodo neonatal. Las localizaciones predilectas son las manos, los pies, los codos, las rodillas, las piernas y el cuero cabelludo. Las lesiones intraorales son mínimas, es raro que las uñas se tornen

Tabla 673.2 Clasificación y genes afectados en la epidermólisis ampollosa simple

TIPO	HERENCIA	GEN AFECTADO
EAS, suprabasal, acantolítica	AR	DSP/ desmogleína
EAS, suprabasal, acantolítica	AR	JUP/ placoglobina
EAS, suprabasal, fragilidad cutánea – deficiencia de placoglobina	AR	JUP/placoglobina
EAS, suprabasal, fragilidad cutánea – pelo rizado	AR	DSP/ desmogleína
EAS, suprabasal, fragilidad cutánea, displasia ectodérmica	AR	PKP1/placoglobina-1
EAS, suprabasal, síndrome cutáneo de descamación acra	AR	TGM5/transglutaminasa 5
EAS, suprabasal; EAS superficial	AD o AR	?
EAS, basal, grave generalizado (antes Dowling-Meara)	Normalmente AD	KRT5, KRT14/queratinas 5, 14
EAS, basal, intermedio generalizado (antes Koebner)	Normalmente AD	KRT5, KRT14/queratinas 5, 14
EAS, basal, localizado (antes Webner-Cockayne)	Normalmente AD	KRT5, KRT14/queratinas 5, 14
EAS, basal, con pigmentación moteada	AD	KRT5 > KRT14
EAS, basal, circular migratorio	AD	KRT5, C-terminal
EAS, basal, tipo Ogna	AD	PLEC1/lecitina p
EAS, basal, con distrofia muscular	AR	PLEC1/lecitina p
EAS, basal, con atresia de píloro	AR	PLEC1/lecitina p
EAS, basal, BP230	AR	DST-e/distonina-e
EAS, basal, exofilia 5	AR	EXPH5/exofilina

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; EAS, epidermólisis ampollosa simple.

De Paller AS, Mancini AJ, editors: *Hurwitz clinical pediatric dermatology*, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 13.1, p. 318.**Tabla 673.3** Características de las principales formas de la epidermólisis ampollosa simple, basal

TIPO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
EAS, localizada (antes Weber-Cockayne)	Aparición de ampollas fácilmente en palmas y plantas Puede haber queratoderma focal en palmas y plantas en adultos 25% presentan erosiones en la mucosa oral Raramente presentan pigmentación reticulada, especialmente en brazos y tronco y queratoderma punteado (EAS con pigmentación moteada)
EAS, generalizada, intermedia (antes Koebner)	Ampollas generalizadas Afectación variable de la mucosa Queratoderma focal en palmas y plantas Afectación de las uñas en el 20% Mejora con la edad avanzada
EAS, generalizada, grave (antes Dowling-Meara)	Más grave en neonatos, lactantes; mejora tras la infancia Ampollas grandes, generalizadas; posteriormente, ampollas más pequeñas (herpetiformes) Ampollas mucosas, incluyendo esofágicas Engrosamiento ungueal, mudan pero vuelven a crecer Pueden tener dientes al nacimiento
EAS con pigmentación moteada	Hiperpigmentación reticular, especialmente en brazos y tronco Queratosis puncada y queratoderma

EAS, epidermólisis ampollosa simple.

De Paller AS, Mancini AJ, editors: *Hurwitz clinical pediatric dermatology*, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 13.2, p. 319.**Fig. 673.5** Ampolla grande en el pie de un paciente con epidermólisis ampollosa simple localizada (Weber-Cockayne).

distróficas y crecen de nuevo incluso cuando se desprenden, y la dentición es normal. Las ampollas curan sin cicatriz o esta es mínima y sin milios. La principal complicación es la infección secundaria. La tendencia a formar ampollas disminuye con la edad y el pronóstico a largo plazo es bueno. Las ampollas se deben drenar mediante punción, pero la cubierta se deja intacta para proteger la piel subyacente. Las erosiones se deben recubrir con un apósito semipermeable. Es beneficioso un cuidado de la herida rápido y protección de las áreas sometidas a presión. Es importante vigilar los signos de infección que deben ser tratados precozmente.

La **EAS localizada (antes Weber-Cockayne)** afecta principalmente a las manos y los pies, y suele manifestarse cuando el niño comienza a caminar; el inicio se puede retrasar incluso hasta la pubertad o el comienzo de la vida adulta, cuando se utiliza calzado más pesado o los pies se someten a mayores traumatismos. Las ampollas suelen estar limitadas a las manos y los pies ([fig. 673.5](#)); es raro que surjan en otras localizaciones como la zona dorsal de los brazos y la región pretibial. Esta enfermedad varía desde una incapacidad leve hasta ser invalidante en los momentos de exacerbación grave. El tratamiento es similar al descrito anteriormente.

Tabla 673.4 Clasificación y causas de las principales formas de epidermólisis ampollosa de la unión

TIPO	HERENCIA	DEFECTO GENÉTICO
EAU, generalizada grave (antes Herlitz)	AR	LAMA3, LAMB3, LAMC2/laminina 332
EAU, generalizada, intermedia (antes no-Herlitz)	AR	Mutaciones leves: laminina 332
EAU, generalizada, intermedia (antes no-Herlitz)	AR	COL17A1/colágeno tipo XVII
EAU, generalizada con atresia pilórica	AR	ITGA6, ITGB4/integrina $\alpha 6$ o $\beta 4$
EAU, generalizada, comienzo tardío	AR	COL17A1/colágeno tipo XVII
EAU, generalizada, con afectación respiratoria y renal	AR	ITGA3/integrina $\alpha 3$
EAU, localizada	AR	COL17A1/colágeno tipo XVII ITGA6, ITGB4/integrina $\alpha 6\beta 4$ Laminina 332
EAU con atresia pilórica	AR	ITGA6, ITGB4/integrina $\alpha 6$ o $\beta 4$
EAU, localizada, inversa	AR	COL17A1/colágeno tipo XVII
Síndrome LOC	AR	Laminina 332, cadena $\alpha 3$

AR, autosómico recesivo; EAU, epidermólisis ampollosa de la unión; LOC, laringo-onico-cutáneo.

De Paller AS, Mancini AJ, editores: *Hurwitz clinical pediatric dermatology*, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 13.3, p. 321.



Fig. 673.6 Vesículas agrupadas sobre una base eritematosa en una epidermólisis ampollosa simple de Dowling-Meara.

La **EAS de Dowling-Meara** (herpetiforme) se caracteriza por las ampollas agrupadas que recuerdan a las del herpes simple (fig. 673.6). Durante la lactancia las ampollas pueden ser grandes y extensas, y afectar a las membranas mucosas; también pueden desprenderse las uñas, formarse milios y producirse alteraciones leves de la pigmentación, sin cicatrices. Despues de los primeros meses de vida, las temperaturas elevadas no parecen exacerbar la formación de ampollas. Puede observarse hiperqueratosis e hiperhidrosis de las palmas y las plantas, aunque suelen mejorar con la edad. Es importante, particularmente en la infancia, mantener el estado nutricional y el tratamiento de las infecciones. El manejo del día a día puede implicar técnicas del cuidado de heridas como las que se describirán posteriormente.

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA DE LA UNIÓN

La **EAU de Herlitz** es una enfermedad autosómica recesiva potencialmente mortal (tablas 673.4 y 673.5). Las ampollas aparecen al nacer o durante el periodo neonatal, en especial en la zona perioral, el cuero cabelludo, las piernas, la zona del pañal y el tórax. Ocasionalmente las uñas se hacen distróficas y entonces con frecuencia se pierden de forma permanente. La afectación de las membranas mucosas puede ser grave, y en muchos de los niños afectados se ha descrito la ulceración del epitelio respiratorio, digestivo y genitourinario, aunque es menos frecuente que en la EAD recesiva grave. La curación es lenta y aparecen granulomas vegetantes que pueden persistir durante mucho tiempo. Las placas grandes, húmedas y erosionadas (fig. 673.7) actúan como una puerta de entrada para las bacterias, y la septicemia es una de las causas de mortalidad más frecuentes. En las zonas de ampollas recurrentes puede producirse una atrofia leve. Es característica la dentición defectuosa con pérdida precoz de los dientes como resultado de caries agresivas. Casi

Tabla 673.5 Características de las principales formas de la epidermólisis ampollosa de la unión

TIPO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
EAU, generalizada grave (antes Herlitz)	El 50% de los pacientes mueren durante los 2 primeros años de edad Las ampollas cicatrizan con cicatrices atróficas pero sin milios Ampollas y eritema periungueales y de las yemas de los dedos Ampollas en la mucosa oral y esofágica Afectación laringea y de las vías aéreas con ronquera temprana Posteriormente, granulación perioral con preservación de los labios Anoniquia Hipoplasia del esmalte dental, aumento de las caries Retraso del crecimiento Anemia
EAU, generalizada, intermedia (antes no-Herlitz)	Menos grave, pero manifestaciones similares a la de Herlitz, incluyendo afectación dental, ungueal y de la laringe Tejido de granulación poco frecuente Cicatrización perinasal Menor afectación de la mucosa Alopecia Anemia pero no tan grave como en la EAU, generalizada, grave
EAU, localizada	Ampollas localizadas sin cicatrización residual o tejido de granulación Afectación mucosa mínima Alteraciones dentales y ungueales como en la EAU, generalizada, grave
EAU, generalizada con atresia pilórica	Normalmente letal en periodo neonatal Ampollas generalizadas, que desembocan en cicatrices atróficas Se puede nacer con áreas grandes de aplasia cutánea Sin tejido de granulación Distrofia ungueal o anoniquia Atresia pilórica, malformaciones genitourinarias Orejas rudimentarias Hipoplasia del esmalte dental (en los supervivientes) Anemia variable, retraso del crecimiento, ampollas mucosas

EAU, epidermólisis ampollosa de la unión.

De Paller AS, Mancini AJ, editores: *Hurwitz clinical pediatric dermatology*, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 13.4, p. 321.

Tabla 673.6 Clasificación y causa de las principales formas de epidermólisis ampollosa distrófica

TIPO	HERENCIA	DEFECTO GENÉTICO
Dominante		
EAD dominante	AD	COL7A1/colágeno VII
Tipos menos frecuentes de EAD dominante: acra, pretibial, pruriginosa, solo ungueal, dermólisis ampollosa del recién nacido	AD	COL7A1/colágeno VII
EAD recesiva, generalizada grave	AR	COL7A1/colágeno VII
EAD recesiva, generalizada intermedia	AR	COL7A1/colágeno VII
EAD recesiva, inversa	AR	COL7A1/colágeno VII
Tipos menos frecuentes de EAD recesiva: localizada, pretibial, pruriginosa, centrípeta, dermólisis ampollosa del recién nacido	AR	COL7A1/colágeno VII

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; EAD, epidermólisis ampollosa distrófica.

De Paller AS, Mancini AJ, editors: *Hurwitz clinical pediatric dermatology*, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 13.5, p. 323.**Fig. 673.7** Tejido de granulación y ausencia de cicatrización en la epidermólisis ampollosa de la unión.

siempre presentan retraso del crecimiento y anemia resistente. Además de la infección, otras causas habituales de muerte son la caquexia y la insuficiencia circulatoria. La mayoría de los pacientes muere durante los 2-3 primeros años de vida.

La **EAU no-Herlitz** engloba a un grupo heterogéneo de enfermedades. La formación de ampollas puede ser grave en el periodo neonatal, dificultando la diferenciación con la EAU tipo Herlitz. Pueden apreciarse todos los hallazgos observados en el tipo Herlitz, pero suelen ser más leves. La **EAU no-Herlitz generalizada (antes EA generalizada benigna atrófica)** se incluye como una variante de la EAU no-Herlitz. Otra variante de la EAU no-Herlitz se asocia con atresia pilórica.

En el estudio con microscopía óptica de todos los tipos de EAU se aprecia una ampolla subepidérmica y el microscopio electrónico muestra que el plano de separación se encuentra en la lámina lúcida, entre la membrana plasmática de las células basales y la lámina basal. En las microfotografías electrónicas se aprecia que los hemidesmosomas están ausentes o muy disminuidos en la **EAU de Herlitz** y en algunas **EAU no-Herlitz**. El defecto se localiza en la laminina 332 (antes laminina 5 o epiligrina), una glucoproteína que se asocia a los filamentos de anclaje localizados por debajo de los hemidesmosomas. En la EAU no-Herlitz los defectos también se han descrito en otros componentes de los hemidesmosomas, como el colágeno de tipo XVII (BP180). En la **EAU con atresia pilórica** el defecto se localiza en la integrina $\alpha_6\beta_4$.

El tratamiento de la EAU es de soporte. La dieta tiene que aportar las calorías necesarias y se administran *suplementos de hierro*. Las infecciones requieren un tratamiento precoz. Si el paciente no responde al tratamiento con hierro o eritropoyetina se deben administrar transfusiones de concentrados de hematíes. Es clave seguir de forma estricta los regímenes de cuidado de las heridas. Los regímenes de cuidado de las heridas actuales incluyen vendas no adherentes muy específicas para niños con fragilidad cutánea crónica. Los injertos cutáneos de tejido artificial (piel artificial que deriva de queratinocitos y fibroblastos humanos) pueden ser beneficiosos.

Tabla 673.7 Características de las formas principales de epidermólisis ampollosa distrófica

TIPO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Distrófica dominante	Inicio al nacimiento o en la infancia temprana Las ampollas predominan en el dorso de las manos, codos, rodillas, y piernas inferiores Milios asociados con las cicatrices Algunos de los pacientes desarrollan lesiones similares a cicatrices, especialmente en el tronco El 80% tienen distrofia ungueal
Distrófica recesiva, grave generalizada	Presente al nacimiento Ampollas ampliamente distribuidas, cicatrización, milios Deformidades: seudosindactilia, contracturas articulares Afectación grave de las membranas mucosas, uñas, alopecia Retraso del crecimiento, malnutrición Anemia Dientes moteados, con caries Osteoporosis, pubertad retrasada, cardiomiopatía, glomerulonefritis, amiloidosis renal, nefropatía IgA Predisposición a cáncer escamoso de la piel y en las zonas con importantes cicatrices
Distrófica recesiva, generalizada intermedia	Ampollas generalizadas desde el nacimiento con milios, cicatrices Menor anemia, retraso del crecimiento, afectación mucosa pero más alteración esofágica con la edad avanzada

IgA, inmunoglobulina A.

De Paller AS, Mancini AJ, editors: *Hurwitz clinical pediatric dermatology*, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 13.6, p. 323.

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA DISTRÓFICA

Todas las formas de EAD son consecuencia de mutaciones en el colágeno VII, un componente esencial de las fibrillas de anclaje que unen la membrana basal y la epidermis suprayacente a la dermis ([tablas 673.6 y 673.7](#)). En todos los tipos de EAD la ampolla es subepidérmica. El tipo y la localización de la mutación determinan la gravedad del fenotipo.

La **EAD dominante** es el tipo de EAD más frecuente. El espectro de la EAD dominante es variado. Las ampollas pueden estar presentes al nacer y a menudo son limitadas y se presentan de modo característico sobre las prominencias óseas acrales. Las lesiones curan con rapidez, con formación de cicatrices blandas y arrugadas, milios y alteraciones de la pigmentación ([fig. 673.8](#)). Las anomalías ungueales y la pérdida de las uñas son frecuentes. En muchos casos la formación de ampollas es leve, provoca escasa restricción de la actividad y no influye en el crecimiento y el desarrollo. La afectación de las mucosas suele ser mínima.



Fig. 673.8 Cicatriz con formación de milios sobre la rodilla en la epidermólisis ampollosa distrófica dominante.



Fig. 673.9 Cicatrización grave de las manos y las rodillas en la epidermólisis ampollosa distrófica recesiva.

La EAD recesiva grave generalizada (antes EAD recesiva de Hallopeau-Siemens) es la forma más incapacitante de EA, aunque el espectro clínico es variable. Algunos pacientes tienen ampollas, cicatrices y milios de predominio en las manos, los pies, los codos y las rodillas (fig. 673.9). Otros presentan erosiones y ampollas extensas al nacer que comprometen seriamente su cuidado y alimentación. La afectación de las mucosas es frecuente y puede impedir la nutrición, incluso en los niños mayores, cuyo crecimiento puede estar retrasado. Durante la infancia, la calidad de vida se puede ver comprometida por las erosiones y estenosis esofágicas, cicatrices de la mucosa bucal, contracturas en flexión de las articulaciones secundarias a la cicatrización de los tejidos, desarrollo de carcinomas epidermoides cutáneos y fusión de los dedos (fig. 673.10). Los carcinomas escamosos y las infecciones son las principales causas de morbilidad y mortalidad.

Aunque la piel se torna menos sensible a los traumatismos con la edad en los pacientes con EAD recesiva, las deformidades progresivas e irreversibles complican el tratamiento y el pronóstico global es desfavorable. Se deben evitar los alimentos que traumáticos la mucosa bucal o esofágica. Si se forman cicatrices esofágicas se administra una dieta semilíquida y pueden ser necesarias las dilataciones del esófago. La escisión de las estenosis o la interposición de colon pueden ser precisas para mejorar la obstrucción esofágica. En los lactantes, la afectación orofaríngea grave puede requerir dispositivos de alimentación especiales como tubos de gástrostomía. Para reducir la morbilidad se trata la anemia con hierro, se administra antibioterapia intermitente para las infecciones secundarias y se realizan intervenciones quirúrgicas periódicas para liberar los dedos. Los vendajes de nueva generación, que incluyen vendajes no adhesivos elaborados en silicona, son clave del tratamiento y el mantenimiento diario de la barrera cutánea para reducir los traumatismos sobre la piel y fomentar la cicatrización. Existen nuevos compuestos para tratar el prurito, reducir la inflamación, y luchar contra la infección, particularmente con péptidos antimicrobianos, ayudar en fomentar que la cicatrización de las heridas sea más efectiva cuando se usan los vendajes, así como reducir la morbilidad.

A parte del cuidado de las heridas y del cuidado de las comorbilidades en la EA, el desarrollo de nuevas tecnologías ofrece un amplio despliegue de



Fig. 673.10 Deformidad en manopla de la epidermólisis ampollosa distrófica recesiva.

opciones terapéuticas prácticas e hipotéticas para los pacientes con EA. Los injertos de piel artificial con queratinocitos y fibroblastos pueden ser beneficiosos. Están siendo prometedores los injertos de piel a los que se somete a modificaciones genéticas. Las células madre pluripotenciales, extraídas de áreas de la propia piel del paciente con mosaicismo reversible, proporcionan opciones personalizadas para el tratamiento de los pacientes afectados. Se está tratando de realizar un tratamiento génico transdérmico con fibroblastos alógenos y aporte de colágenos funcionales, como otras formas de terapia de recambio proteico. El trasplante alógénico de progenitores hematopoyéticos también puede ser beneficioso, igual que la inducción de las células madre pluripotenciales.

SÍNDROME DE KINDLER

El síndrome de Kindler, que se suele considerar un subtipo especial de EA, muestra rasgos de EA, como la aparición de ampollas congénitas, y de poiquilodermia congénita, como se observa en los síndromes de Rothmund-Thomson y Bloom (v. cap. 675), que incluyen fotosensibilidad, poiquilodermia congénita y atrofia cutánea progresiva. Las ampollas suelen aparecer en áreas acras durante la lactancia o primera infancia y se producen por traumatismos. La fotosensibilidad puede cursar como un aumento de la sensibilidad a las quemaduras solares. Tanto la formación de ampollas como la fotosensibilidad pueden mejorar mucho con la edad, pero los cambios de poiquilodermia pueden ser progresivos. Se han descrito cambios esclerodermoides y las alteraciones de las uñas de manos y pies además de alteraciones dentales.

El síndrome de Kindler es autosómico recesivo y se debe a mutaciones del gen *KIND1* (llamado también *FERMT1*), que codifica la kindrina 1, una proteína que parece regular las interacciones entre la matriz extracelular y los filamentos de actina. Se ha demostrado que las ampollas se producen en el seno de la epidermis, en la zona de la membrana basal y por debajo de esta última. Debido a que es frecuente confundir el síndrome de Kindler con una EA, al menos inicialmente, se puede confirmar el diagnóstico mediante microscopía electrónica, tinción con anticuerpos contra la kindrina 1 de la piel o detección de mutaciones del gen *KIND1*.

El tratamiento es parecido al descrito para la EA y se centra en reducir los traumatismos sobre la piel, un cuidado meticoloso de las heridas y el tratamiento de las infecciones cutáneas. Además, las medidas de evitar el sol resultan beneficiosas, porque pueden reducir la velocidad de aparición de la poiquilodermia.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

673.5 Pénfigo

Joel C. Joyce

PÉNFIGO VULGAR

Etiología y patogenia

El PV es un trastorno ampollo autoinmune infrecuente causado por anticuerpos circulantes contra la desmogleína III que provocan despegamiento suprabasal y, como consecuencia, formación de ampollas. La desmogleína III es una glucoproteína de 30 kDa que se une a la placoglobina, una proteína de los desmosomas. Las desmogleínas son una subfamilia de las cadherinas, unas moléculas de adherencia celular.

Manifestaciones clínicas

El PV suele aparecer por primera vez en forma de úlceras orales dolorosas, que puede ser el único signo de la enfermedad durante semanas o meses. Posteriormente, surgen ampollas flácidas grandes sobre piel no eritematosa, con mayor frecuencia en la cara, el tronco, las zonas de presión, las ingles y las axilas. El **signo de Nikolsky** está presente. La rotura de las lesiones y su aumento de tamaño en la periferia provocan zonas dolorosas y desnudas con escasa tendencia a curar. Cuando se produce la curación no deja cicatriz, pero es frecuente que persista una hiperpigmentación. En los lugares donde se han roto las ampollas, en especial en los pliegues cutáneos, aparecen lesiones granulomatosas malolientes y verrugosas; cuando ese patrón es muy pronunciado, resulta más adecuado denominar a esta entidad *pénfigo vegetante*. Debido a que puede provocar con rapidez malnutrición, deterioro y muerte, es esencial el diagnóstico precoz. El **PV neonatal** aparece durante la vida intrauterina por el paso transplacentario de anticuerpos maternos antidesmogleína a partir de mujeres con PV activo, aunque también puede ocurrir cuando la madre está en remisión. Los títulos maternos elevados antes del parto y el aumento de la actividad de la enfermedad materna se correlacionan con un pronóstico fetal desfavorable e incluso con su fallecimiento.

Anatomía patológica

La biopsia de una ampolla pequeña y reciente mostrará una ampolla suprabasal (intraepidérmica) con células epidérmicas acantolíticas sueltas que han perdido las uniones intercelulares y, por consiguiente, su contacto entre sí. La tinción de inmunofluorescencia con anticuerpos IgG origina un patrón característico de inmunofluorescencia directa («alambre de gallinero»), tanto de la piel afectada como de la sana. En muchos casos, el título de anticuerpos IgG contra la desmogleína en suero se correlaciona con el curso clínico de la enfermedad, por lo que las determinaciones seriadas tienen valor predictivo.

Diagnóstico diferencial

El PV se debe distinguir del EM, el PA, el SSJ y la NET.

Tratamiento

La enfermedad se trata inicialmente con metilprednisolona por vía sistémica a 1-2 mg/kg/día. Para el mantenimiento se han utilizado azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo y metotrexato. La administración de IGIV en ciclos puede resultar beneficiosa en los pacientes que no responden a los corticosteroides. Se puede llegar a conseguir un excelente control de la enfermedad, pero las recaídas son frecuentes. Se ha empleado con éxito en niños.

PÉNFIGO FOLIÁCEO

Etiología y patogenia

El pénfigo foliáceo está causado por anticuerpos circulantes contra una zona de 50 kDa de una glucoproteína desmosómica de 160 kDa, la desmogleína I, que provoca despegamiento subcorneal que desencadena erosiones superficiales. Es una enfermedad extremadamente rara que se caracteriza por la aparición de ampollas subcorneales; el lugar de separación en la epidermis es más alto que en el PV.

Manifestaciones clínicas

Las ampollas son superficiales y se rompen con rapidez, formando erosiones rodeadas de eritema que curan dejando costras y descamación (fig. 673.11). El **signo de Nikolsky** está presente. Las lesiones se localizan en el cuero cabelludo, la cara, el cuello y la zona superior del tronco. Las lesiones de las mucosas son mínimas o están ausentes. Suele haber prurito, dolor y una sensación de quemazón. El curso clínico es variable, aunque en general es más benigno que en el PV. El **fogo selvagem** (pén-



Fig. 673.11 Erosiones superficiales del pénfigo foliáceo.

figo foliáceo endémico) es endémico en algunas regiones de Brasil y es idéntico al pénfigo foliáceo tanto clínica como histopatológica e inmunológicamente. Recientemente se ha demostrado que los anticuerpos contra la desmogleína 1 de los pacientes con *fogo selvagem* reaccionan de forma cruzada con las proteínas de la saliva de la mosca de la arena (especie *Lutzomyia*), lo que sugiere un estímulo ambiental para esta enfermedad autoinmune.

Anatomía patológica

El hallazgo de una ampolla acantolítica intraepidérmica en las capas altas de la epidermis es diagnóstico de pénfigo. Resulta imprescindible seleccionar una ampolla de poco tiempo de evolución. La tinción de IF con anticuerpos IgG revela un patrón característico de tinción intercelular similar al del PV pero más elevado en la epidermis.

Diagnóstico diferencial

Cuando las lesiones son generalizadas, la erupción puede simular una dermatitis exfoliativa o cualquier enfermedad ampollosa crónica, mientras que las placas eritematosas localizadas recuerdan a la dermatitis seborreica, la psoriasis, el impétigo, el eczema o el lupus eritematoso.

En la enfermedad localizada, los corticosteroides tópicos de potencia muy elevada aplicados dos veces al día pueden ser suficientes para conseguir la remisión. Cuando el trastorno es generalizado, la remisión a largo plazo se obtiene habitualmente administrando tratamiento con metilprednisolona por vía sistémica (1 mg/kg/día). A veces se utiliza dapsona (25-100 mg/día).

PENFIGOIDE AMPOLLOSO

Etiología y patogenia

El PA está causado por anticuerpos circulantes contra los antígenos del PA, de 230 y 180 kDa, lo que desencadena ampollas subepidérmicas. La proteína de 230 kDa (BP230) forma parte de los hemidesmosomas, mientras que el antígeno de 180 kDa (BP180, conocido actualmente como colágeno de tipo XVII) se localiza tanto en el hemidesmosoma como en la zona superior de la lámina lícida y es una proteína colágena transmembranosa.

Manifestaciones clínicas

Las ampollas del PA aparecen en brotes sobre una piel normal, eritematosa, eczematosa o urticariforme. Suelen localizarse en las zonas de flexión de las extremidades, las axilas, las ingles y la región central del abdomen. Los lactantes suelen tener afectadas las palmas, las plantas y la cara con mayor frecuencia que los niños mayores. Las lesiones varían notablemente en tamaño, son tensas y están llenas de un líquido seroso que puede ser hemorrágico o turbio. Las lesiones orales surgen con menor frecuencia y son menos graves que en el PV. Las lesiones se pueden acompañar de prurito, sensación de quemazón y edema subcutáneo, pero es raro que existan síntomas constitucionales.

Anatomía patológica

El material de la biopsia tiene que tomarse de una ampolla de poco tiempo de evolución que haya surgido sobre una zona eritematosa. En la histopatología se aprecian una ampolla subepidérmica y un infiltrado inflamatorio en la dermis, en el que predominan los eosinófilos. En la ampolla o la piel perilesional se puede ver, mediante IF directa, una banda de Ig (normalmente IgG) y C3. En alrededor del 70% de los pacientes, la IF indirecta es positiva

y se demuestran anticuerpos IgG contra la membrana basal; sin embargo, los títulos no se correlacionan con el curso clínico.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Es raro que aparezca PA en los niños, pero ha de tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de cualquier enfermedad ampollosa crónica. En el diagnóstico diferencial hay que considerar el EM ampolloso, el pénfigo, la dermatosis IgA lineal, los exantemas medicamentosos ampollosos, la dermatitis herpetiforme (DH), la infección por herpes simple y el impétigo ampolloso; todos ellos se pueden diferenciar por la evaluación histológica, los estudios de IF y los cultivos. Las ampollas del PA son tensas y grandes y se pueden distinguir de las del PV, que son más pequeñas y flácidas.

Tratamiento

El PA localizado se puede controlar con corticosteroides tópicos de potencia muy elevada aplicados dos veces al día. Cuando la enfermedad es generalizada suele precisar tratamiento con metilprednisolona por vía sistémica (1 mg/kg/día). La doxiciclina tiene algunos beneficios, pero no es tan efectiva como la prednisona. Es poco frecuente que se precise tratamiento con otros inmunosupresores, como azatioprina o micofenolato de mofetilo. Los casos refractarios se han tratado con rituximab, pero la enfermedad suele remitir de forma permanente en un año en la mayor parte de los niños.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

673.6 Dermatitis herpetiforme

Joel C. Joyce

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

En la DH, los anticuerpos IgA se dirigen contra la transglutaminasa epidermica (transglutaminasa 3). El 100% de los pacientes con DH padece una **enteropatía sensible al gluten (enfermedad celiaca)**, aunque la mayoría están asintomáticos y tienen escasos síntomas gastrointestinales (v. cap. 364.2). La gravedad de la enfermedad cutánea y la respuesta a la dieta exenta de gluten no se correlacionan con la gravedad de la inflamación intestinal. En el 70-90% de los casos de DH se encuentran anticuerpos contra el endomisio del músculo liso. El 90% de los pacientes con DH expresa HLA-DQ2. Los pacientes con DH que no presentan HLA-DQ2 frecuentemente expresan HLA-DQ8.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DH se caracteriza por pápulas y vesículas agrupadas, simétricas, intensamente pruriginosas, tensas, eritematosas y punzantes. La erupción es polimorfa e incluye lesiones eritematosas, urticiformes, papulosas, vesiculosas y ampollosas. Las localizaciones predilectas son las rodillas, los codos, los hombros, los glúteos, la frente y el cuero cabelludo; las mucosas suelen estar respetadas. En las palmas y las plantas pueden surgir lesiones hemorrágicas. Cuando el prurito es intenso es posible que el único signo visible consista en excoriaciones (fig. 673.12).



Fig. 673.12 Excoriaciones múltiples alrededor de los codos en la dermatitis herpetiforme.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En las papilas dérmicas hay ampollas subepidérmicas compuestas predominantemente de neutrófilos. La presencia de IgA granular en el estudio de inmunofluorescencia directa a nivel de la zona superior de las papilas dérmicas es diagnóstica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La DH puede parecerse a otras enfermedades ampollosas crónicas, así como a escabiosis, urticaria papulosa, picaduras de insectos, dermatitis de contacto y eczema papuloso.

TRATAMIENTO

Los pacientes con DH responden en semanas o meses a la dieta exenta de gluten. La administración por vía oral de dapsona (0,5-2,0 mg/kg/día en dos o tres dosis, la dosis máxima inicial en adultos es 50 mg/día aumentando progresivamente la dosis hasta alcanzar el control con hasta 300 mg/dosis) alivia rápidamente el prurito, pero debe utilizarse con precaución debido a los posibles efectos secundarios (metahemoglobinemias, hemólisis y síndrome de hipersensibilidad [síndrome por sulfonas]). Puede que la dapsona sola no alivie la inflamación intestinal de la enfermedad celiaca. Las medidas antipruriginosas locales también resultan útiles. La biopsia de yeyuno está indicada para diagnosticar la enteropatía sensible al gluten, puesto que las manifestaciones cutáneas pueden preceder a la malabsorción. La enfermedad es crónica y debe mantenerse la dieta sin gluten o la dapsona de forma indefinida para evitar recaídas.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

673.7 Dermatosis por inmunoglobulina A lineal (dermatosis ampollosa crónica de la infancia)

Joel C. Joyce

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La dermatosis IgA lineal es un trastorno heterogéneo en el que existen anticuerpos dirigidos contra múltiples抗ígenos. Se ha declarado como el trastorno ampolloso autoinmune más frecuente en niños. Está causada por anticuerpos circulantes IgA, habitualmente contra LABD97 y LAD-1, que son proteínas de degradación de BP180 (colágeno tipo XVII). Esta dermatosis también puede presentarse como una erupción medicamentosa. La mayoría de los casos de dermatosis IgA lineal de origen medicamentoso se relaciona con la vancomicina, aunque se han visto implicados los anti-convulsivantes, la ampicilina, la ciclosporina y el captoperil.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es una dermatosis rara, más habitual en la primera década de la vida, con una incidencia máxima durante la edad preescolar. Las lesiones consisten en múltiples ampollas grandes, tensas y llenas de un líquido claro o



Fig. 673.13 Erosiones sobre una base eritematosa tras la pérdida del techo de una ampolla en la dermatosis inmunoglobulina A lineal.



Fig. 673.14 Ampollas en roseta alrededor de una costra central, típicas de la dermatosis inmunoglobulina A lineal (dermatosis bullosa crónica de la infancia).

hemorrágico, de distribución simétrica. Las ampollas suelen acumularse en grupos y aparecen sobre una base normal o eritematosa urticariforme. Las zonas predilectas son los genitales y los glúteos (fig. 673.13), la zona perioral y el cuero cabelludo. Las ampollas, con forma de huevo frito o en collar de perlas, pueden adoptar una disposición anular o en roseta en torno a una costra central (fig. 673.14). Se pueden formar placas eritematosas de bordes delimitados por ampollas que afectan extensiones importantes. El prurito puede estar ausente o ser muy intenso, y puede o no haber síntomas constitucionales.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las ampollas subepidérmicas están llenas de un infiltrado mixto de células inflamatorias. Se pueden ver abscesos de neutrófilos en la zona superior de las papilas dérmicas, que son indistinguibles de los de la DH. El infiltrado puede tener muchos eosinófilos, lo que remeda al PA. Para conseguir un diagnóstico definitivo de dermatosis IgA lineal se precisan estudios de IF directa, en los que la piel lesional o perilesional muestra un depósito lineal de IgA y a veces de IgG y C3 en la unión dermoepidérmica. Los estudios de microscopía inmunoeléctronica localizan los inmunorreactantes en la sublámina densa, aunque también se ha constatado un patrón combinado en la sublámina densa y la lámina lúcida.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Mediante estudios histológicos y de IF, la erupción se puede distinguir del pénfigo, el PA, la DH y el EM. Las tinciones de Gram y los cultivos descartan el diagnóstico de impétigo ampolloso.

TRATAMIENTO

Muchos casos de dermatosis IgA lineal responden favorablemente a la dapsona oral (v. tratamiento de la DH) o la sulfapiridina. También se han empleado otros antibióticos, como eritromicina y dicloxacilina, pero la respuesta a menudo es transitoria. Los niños que no responden a la dapsona se pueden beneficiar del tratamiento con metilprednisolona por vía oral (1 mg/kg/día) o con una combinación de estos fármacos. La evolución normal es de 2-4 años, aunque algunos niños manifiestan una enfermedad persistente o recurrente; típicamente no hay secuelas a largo plazo. En ocasiones muy infrecuentes se produce una nefropatía IgA como complicación.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 674 Enfermedades eczematosas

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

Las enfermedades cutáneas son un amplio grupo de erupciones cutáneas que se caracterizan por eritema, edema y prurito. Las lesiones agudas muestran eritema, descamación, exudación y formación de microvesículas en la epidermis. Las lesiones crónicas suelen estar engrosadas, son secas y desquamativas, con marcas toscas de la piel (liquéfication) y alteraciones de la pigmentación. En los niños surgen muchos tipos de eczema, de los que el más frecuente es la **dermatitis atópica** (v. cap. 170), aunque en la infancia también son relativamente comunes la dermatitis seborreica, la dermatitis irritativa o alérgica de contacto, el eczema numular y el eczema palmaroplantar agudo (dishidrosis).

Una vez que se establece el diagnóstico de eczema es importante seguir clasificándolo de una forma más específica para tratarlo adecuadamente. Los datos pertinentes de la anamnesis a menudo aportan la clave. En algunos casos, el curso posterior y las características del exantema permiten su clasificación. Los cambios histológicos son relativamente inespecíficos, pero todos los tipos de dermatitis eczematosas se caracterizan por la existencia de edema intraepidérmico, que se denomina espongiosis.

674.1 Dermatitis de contacto

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

Este tipo de eczema, conocido como dermatitis de contacto, se puede subdividir en dermatitis irritativa, en la que como resultado de daños inespecíficos de la piel se produce una inflamación inmediata, y dermatitis alérgica de contacto, en la que el mecanismo es una reacción de hipersensibilidad retardada. La dermatitis irritativa es más habitual en los niños, en especial durante los primeros años de vida. La frecuencia de las reacciones alérgicas aumenta cuando madura el sistema inmune.

DERMATITIS IRRITATIVA DE CONTACTO

La dermatitis irritativa de contacto puede ser consecuencia del contacto prolongado o repetitivo con varios irritantes físicos, químicos o mecánicos, tales como saliva, heces, orina, perfumes, detergentes, tintes, henna, plantas, orugas, materiales abrasivos y el roce.

Puede resultar difícil diferenciar la dermatitis irritativa de contacto de la dermatitis atópica o la dermatitis alérgica de contacto. Para encontrar claves sobre el factor etiológico es necesario realizar una anamnesis minuciosa y considerar la localización de las lesiones, la edad del niño y las sustancias con las que han podido entrar en contacto. La tendencia a presentar dermatitis irritativa varía de forma considerable entre los niños; algunos responden a una agresión mínima, lo que dificulta la identificación del agente responsable mediante la anamnesis. Los niños con una dermatitis atópica tienen más tendencia a desarrollar una dermatitis irritativa por contacto como factor exacerbante. La dermatitis irritativa de contacto suele resolverse cuando se retira el estímulo y tras un tratamiento temporal con corticosteroides tópicos (v. cap. 665). La educación del paciente y los padres respecto a las causas de la dermatitis de contacto es crucial para que el tratamiento sea satisfactorio.

La **dermatitis asociada a la sequedad cutánea** se debe a procesos de humedad-sequedad repetitivos, como sucede al morderse los labios (fig. 674.1), chuparse el pulgar, lavarse con frecuencia las manos o sudar en exceso. La piel afectada está eritematosa y con fisuras localizadas en el área de exposición. El tratamiento de la dermatitis asociada a la sequedad cutánea se inicia eliminando esta conducta lesiva de humedad-descocación. Las cremas hidratantes aplicadas cada 12 horas reducen la pérdida de agua transepitelial y recuperan los lípidos de la piel, mejorando la hidratación. Se suele necesitar un corticosteroide tópico para tratar la inflamación.

La **dermatosis plantar juvenil** afecta fundamentalmente a niños pre-puberes con hiperhidrosis, que emplean calzado sintético oclusivo. Puede aparecer prurito o dolor en las superficies de carga de los pies, que adquieren un aspecto fisurado o brillante (fig. 674.2). La dermatosis plantar juvenil suele mejorar mediante la aplicación inmediata de una crema emoliente



Fig. 674.1 Dermatitis irritativa de contacto perioral debida al hábito de chuparse los labios.



Fig. 674.2 Lesión rojiza descamativa de la dermatosis plantar juvenil.

cuando se quitan los zapatos y calcetines o inmediatamente después del baño. Los casos con inflamación intensa pueden necesitar un corticosteroide tópico de potencia intermedia o alta durante un corto periodo de tiempo (1-2 semanas).

DERMATITIS DEL PAÑAL

La **dermatitis del pañal** es cualquier exantema que aparece en la región del pañal, aunque la más frecuente es la dermatitis irritativa del pañal. El aumento del pH en esta región y la actividad sinérgica de las enzimas urinarias y fecales contribuyen a la inflamación, que rompe la barrera cutánea normal y aumenta la sensibilidad a otros irritantes y gérmenes. Otros factores que contribuyen son la oclusión, el rozamiento y el uso de toallitas de limpieza y otros preparados tópicos. Una defecación frecuente o demasiado suelta predispone al lactante al desarrollo de dermatitis del pañal, que cursa con eritema y descamación, a menudo con lesiones papulovesiculosas o ampollosas, fisuras y erosiones (fig. 674.3) y que pueden adoptar un patrón salteado o confluyente. Los pliegues genitocrurales suelen estar respetados, porque las áreas cóncavas quedan relativamente protegidas. Puede cursar con pápulas planas e hipertróficas crónicas y nódulos infiltrantes. La **infección por cándidas** representa típicamente un proceso secundario y se caracteriza por una piel dolorosa, de color rojo intenso, con numerosas pustulas de 1-2 mm y pápulas satélite, con afectación de áreas cóncavas y convexas. Las molestias pueden ser notables debido a la inflamación intensa. Cuando los eczemas son persistentes o recalcitrantes, a pesar de las medidas terapéuticas habituales, hay que considerar la posibilidad de que exista dermatitis alérgica de contacto, dermatitis seborreica, psoriasis, candidiasis, dermatitis atópica, maltrato infantil y otras enfermedades más raras, como histiocitosis de células de Langerhans, deficiencias nutricionales y acrodermatitis enteropática.

La dermatitis del pañal suele responder a tratamientos sencillos; algunos lactantes tienen predisposición a padecer dermatitis del pañal y el tratamiento se puede complicar. El daño debido al exceso de humedad de la piel y al contacto prolongado con las heces y la orina se evita cambiando con frecuencia el pañal y también con períodos de descanso en los que se deja de emplear el pañal. La piel se debe limpiar con un paño mojado en agua templada y escurrido. Se debe evitar el lavado excesivo porque puede



Fig. 674.3 Dermatitis del pañal erosiva, grave.

dar lugar a la aparición de resquebrajamiento cutáneo y puede empeorar la dermatitis. Existen pañales que contienen materiales superabsorbentes que ayudan a mantener un ambiente relativamente seco. El tratamiento de primera línea de la dermatitis del pañal consiste en la aplicación de una barrera protectora (ungüento o crema) que contenga vaselina u óxido de zinc en cada cambio de pañal. El sucralfato tópico es una barrera eficaz con cierta actividad antibacteriana, que se puede emplear en casos recalcitrantes. Los corticosteroides no halogenados de baja potencia, como la hidrocortisona al 2,5%, pueden emplearse durante períodos de tiempo cortos (3-5 días). Está indicado el tratamiento con un fármaco tópico contra las cándidas en caso de existir una infección secundaria por este germen. Se considera en general que los fármacos tópicos con triamcinolona-nistatina y dipropionato de betametasona-clotrimazol son inadecuados para la dermatitis del pañal en lactantes por la elevada potencia del corticosteroide. Cuando se emplean múltiples fármacos tópicos, el último que se debe aplicar es la barrera protectora. Cuando la dermatitis del pañal no responde a la prevención y el tratamiento tópico, se deben plantear otras causas no asociadas al pañal.

DERMATITIS ALÉRGICA DE CONTACTO

La **dermatitis alérgica de contacto** es frecuente en niños y se debe plantear en todos los casos de niños con un eczema recalcitrante. La dermatitis alérgica de contacto es infradiagnosticada en niños con dermatitis atópica, y se ha publicado que afecta hasta un 41-77% de todos los niños de los Estados Unidos. Se trata de una reacción de hipersensibilidad mediada por linfocitos T, que se desencadena por el contacto de un antígeno con la superficie cutánea. El antígeno penetra en la piel, donde se conjuga con una proteína cutánea y el complejo hapteno-proteína se transporta a los ganglios linfáticos regionales por las células de Langerhans presentadoras de antígenos. En los ganglios se desencadena una respuesta inmunológica primaria que se generaliza, debido probablemente a la disseminación de linfocitos T sensibilizados. La sensibilización precisa varios días y, cuando tiene lugar un nuevo estímulo antigenético, se manifiesta como una dermatitis alérgica de contacto. Si se encuentran demasiados antígenos y entran en la circulación también se puede producir una reacción generalizada, como sucede por consumo. Una vez que ha sucedido la sensibilización, cada nuevo contacto antigenético desencadena una respuesta inflamatoria a las 8-12 horas; la sensibilización contra un antígeno concreto suele durar muchos años.

La dermatitis alérgica de contacto aguda es una dermatitis eczematoso-eritematosa, intensamente pruriginosa. En los casos agudos puede ser edematoso y vesiculoampolloso. La enfermedad crónica tiene las características de un eczema de larga evolución: liquenificación, descamación, fisuras y alteraciones de la pigmentación. Distinguir la dermatitis alérgica de contacto



Fig. 674.4 Lesiones lineales por hiedra venenosa.



Fig. 674.5 Dermatitis crónica periumbilical por níquel.

de otros trastornos eczematosos puede ser un desafío, especialmente con la dermatitis irritante de contacto, que puede ser clínicamente idéntica. La distribución de la lesión suele dar pistas para el diagnóstico. Los sensibilizantes que se transportan por vía aérea suelen afectar a áreas expuestas, como la cara y los brazos. La bisutería, los agentes tópicos, los zapatos, las ropas, los tatuajes de henna, las plantas e incluso los protectores para el asiento del vátter provocan dermatitis en las zonas donde contactan. Es esencial la realización por parte de los cuidadores de una evaluación cuidadosa de las exposiciones ambientales, las costumbres culturales, la actividad diaria, exposición a animales, pendientes en las orejas, tatuajes, y uso de productos de higiene en el paciente. Otros diagnósticos potenciales que considerar incluyen el virus herpes simple, impétigo, celulitis y dermatoftosis.

La **dermatitis por plantas del género *Rhus*** (hiedra venenosa, zumaque venenoso y encina venenosa), una respuesta al alergeno de la planta urushiol, es la variante más frecuente de dermatitis alérgica de contacto. A menudo es vesiculoampollosa y se identifica por la disposición lineal de las vesículas en los lugares donde las hojas de las plantas han contactado con la piel (fig. 674.4). Cuando se rompen las vesículas cutáneas el líquido de estas no disemina la erupción; el antígeno retido en la piel, en la ropa o bajo las uñas de los dedos puede iniciar nuevas placas de dermatitis si no se retira mediante el lavado con agua y jabón. La dermatitis llamada «mancha negra» por hiedra venenosa es una variante rara debida a la oxidación del urushiol concentrado que se queda sobre la piel y se manifiesta como pápulas pequeñas no confluentes de color negro brillante (similares a esmalte) rodeadas de edema y eritema. El antígeno también puede ser transportado por animales en su pelaje. La sensibilización a una planta lleva una reacción cruzada con las otras. La resolución espontánea ocurre en 1-3 semanas y la complicación más frecuente es la infección bacteriana secundaria por la flora normal de la piel. Evitar la exposición y lavarse de forma exhaustiva tras exponerse son las claves de la prevención. Las cremas de barrera y los compuestos de arcilla orgánica, como el bentonita, pueden ser eficaces cuando se aplican antes de una exposición anticipada.

La **dermatitis por níquel** aparece por el contacto con la bisutería, los cierres metálicos de las prendas de vestir o incluso los teléfonos móviles. El cierre de los pantalones con frecuencia produce dermatitis periumbilical (fig. 674.5). Algunos niños son extremadamente sensibles al níquel y, a veces, pequeñas cantidades que se encuentran en joyas de oro desencadenan las lesiones. La localización más frecuente de las lesiones causadas por joyas son los lóbulos de las orejas en relación con pendientes que contienen níquel. La

realización temprana de las perforaciones de las orejas aumenta el riesgo de sensibilización y se recomienda no hacerla hasta los 10 años de edad. Las pruebas de parche para detectar la sensibilidad al níquel son poco fiables en lactantes y niños menores de 1 año y solo se deberían realizar ante una elevada sospecha clínica.

La **dermatitis por calzado** afecta habitualmente al dorso o las plantas de los pies y los dedos y respeta los espacios interdigitales; por lo general es simétrica. Otras formas de dermatitis alérgica de contacto, a diferencia de la dermatitis irritativa, no suelen afectar a las palmas ni a las plantas. Los alergenos más comunes son los antioxidantes y los aceleradores del caucho del calzado, los adhesivos y las sales de cromo presentes en los tintes del cuero o el calzado. La sudoración excesiva con frecuencia desprende estas sustancias de su fuente.

Las prendas de vestir contienen numerosos sensibilizantes, entre los que figuran tintes, fijadores para los tintes, cierres, terminados de fábrica, fibras, resinas y sustancias de limpieza. Existe la posibilidad de que los tintes se fijen poco a la ropa y se desprendan hacia la superficie con el sudor, porque pueden estar parcialmente tratados con resinas de formaldehído. Las prendas elásticas son una causa frecuente de dermatitis y se han publicado casos de alergia por contacto a la «etiqueta» de tinta de las prendas infantiles sin etiqueta. La exposición a otros objetos elaborados en tela, como los asientos de seguridad infantiles para el coche, pueden inducir también reacciones parecidas a las descritas con las prendas de vestir.

Los fármacos tópicos y los cosméticos pueden pasar desapercibidos como alergenos, en especial cuando se han utilizado para tratar una dermatitis preexistente. Los fármacos responsables con mayor frecuencia son la neomicina, los antihistamínicos tópicos, los anestésicos tópicos, los perfumes, los corticosteroides tópicos, la oxibenzona y el octocrileno en los protectores solares químicos, los conservantes, los colorantes en los tatuajes temporales y la etilendiamina, un estabilizante que está presente en muchos productos. Todos los cosméticos pueden producir una dermatitis facial; la afectación de los párpados es característica de la sensibilización al esmalte de uñas.

Muchos antibióticos tópicos contienen neomicina sulfato en su fórmula y es frecuente que los niños se expongan a edades tempranas. Es una de las causas más frecuentes de dermatitis por contacto alérgica y el uso combinado de productos que contienen neomicina y otros antibióticos, antifúngicos o corticosteroides puede inducir una correactividad a estas sustancias no relacionadas químicamente.

Como se ha mencionado previamente, el diagnóstico de la dermatitis alérgica por contacto se suele basar en la anamnesis; sin embargo, las pruebas con parche pueden ser útiles, sobre todo en niños mayores. La base fundamental del tratamiento de la dermatitis alérgica por contacto es identificar el agente responsable y evitarlo. El tratamiento de primera línea de una erupción aguda son los ungüentos de corticosteroides de potencia media tópicos, durante 2-3 semanas y también el control sintomático mediante emolientes/lociones hidratantes no sensibilizantes y libres de fragancias, vendajes húmedos y antihistamínicos sedantes que faciliten el sueño. Se emplean corticosteroides sistémicos cuando se ve afectado más del 10% de la piel (0,5-1 mg/kg de prednisona durante 7-10 días, que se reducen en 7-10 días más). Los cuadros de dermatitis alérgica por contacto más crónicos se tratan con corticosteroides tópicos de potencia baja o intermedia. La terapia mediante desensibilización solo está indicada en ocasiones excepcionales. Los inhibidores de la calcineurina tópicos, como el tacrolimus, pueden ser un agente alternativo económico a los corticoesteroides potentes en pacientes seleccionados.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

674.2 Eczema numular

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

El eczema numular se caracteriza por la aparición de placas eczematosas con una forma similar a monedas, intensamente pruriginosas, que suelen afectar a las superficies extensoras de las extremidades ([fig. 674.6](#)), los glúteos y los hombros, respetando la cara. Las placas son relativamente pequeñas, húmedas, vesiculosas, ligeramente descamativas y a veces exudativas; cuando se hacen crónicas son gruesas y liquenificadas y pueden aclararse en el centro. La etiología no está clara, aunque posiblemente represente una forma atípica de una dermatitis atópica. Los brotes suelen ser esporádicos, aunque pueden precipitarse por xerosis, irritantes, alergenos o infecciones ocultas por estafilococos. A menudo se confunden con la tiña del cuerpo, pero las placas del eczema numular carecen de un borde elevado y bien delimitado, no hay hongos en la preparación con hidróxido de potasio (KOH) y con frecuencia sangran o supuran cuando se rascan. El tratamiento de primera línea incluye emolientes, vendajes húmedos y corticosteroides tópicos de potencia elevada. Los apósitos impregnados de esteroides pueden tratar y simultáneamente actuar como barrera de protección de estas placas eczematosas circunscritas. La administración de un antihistamínico oral, sobre todo uno sedante, puede ser de ayuda durante la noche. Los antibióticos están indicados cuando existe infección secundaria.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

674.3 Pitiriasis alba

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

La pitiriasis alba se da fundamentalmente en niños y produce placas hipopigmentadas, mal delimitadas, redondas u ovales ([fig. 674.7](#)). Pueden presentar

un eritema leve y una ligera descamación. Las lesiones surgen en la cara, el cuello, la zona superior del tronco y las partes proximales de los brazos, y son más llamativas en las zonas de piel más oscura o cuando la piel circundante se pone morena. El prurito es mínimo o está ausente. La etiología es desconocida, pero las lesiones parecen empeorar con la sequedad y a menudo se consideran una forma leve de dermatitis atópica. La pitiriasis alba suele diagnosticarse erróneamente como un vitílico, una tiña versicolor o una tiña del cuerpo. Las lesiones mejoran y empeoran, pero al final desaparecen y la pigmentación normal suele tardar meses en recuperarse. La aplicación de una hidratante o emoliente puede mejorar la enfermedad, y evitar la exposición solar y el uso diario de protección solar puede ayudar a reducir el aspecto de las lesiones existentes permitiendo el aclaramiento natural de la piel adyacente no afectada. Si el prurito es molesto, o si las lesiones están activas con eritema y costra fina, se puede aplicar un corticosteroide tópico de baja potencia o un inhibidor de la calcineurina.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

674.4 Líquen simple crónico

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

El líquen simple crónico es un trastorno secundario de la piel producido por un rascado o roce excesivo. Se caracteriza por una placa crónica, pruriginosa, eczematosa y bien delimitada, que suele estar liquenificada e hiperpigmentada ([fig. 674.8](#)). Todas las áreas afectadas son accesibles al rascado y las localizaciones más frecuentes son la zona posterior del cuello, los genitales, el dorso de los pies, las muñecas y los tobillos. Aunque el inicio puede ser una lesión transitoria, como una picadura de insecto, el traumatismo por la fricción y el rascado son los responsables de la persis-



Fig. 674.7 Lesiones hipopigmentadas parcheadas de bordes difusos características de la pitiriasis alba.



Fig. 674.6 Placa vesiculosa pequeña de dermatitis numular.



Fig. 674.8 Placa engrosada de liquen simple crónico.

tencia de la placa. El liquen simple crónico se puede ver en otras dermatosis eczematosas crónicas como la dermatitis atópica, típicamente cuando no está bien controlada. Para conseguir la curación es necesario controlar el prurito y a veces cubrir la lesión para evitar el rascado. A menudo un corticosteroide tópico de alta potencia bajo oclusión es útil y agiliza la resolución. El tratamiento de segunda línea incluye añadir gel de ácido salicílico al 6% al corticosteroide tópico.

674.5 Eczema palmoplantar agudo (eczema dishidrótico, dishidrosis, pónfolix)

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

El eczema palmoplantar agudo es una enfermedad ampollosa recurrente, a veces estacional, de las manos y los pies; se observa en todos los grupos de edad, aunque es infrecuente durante la lactancia. La patogenia es desconocida, aunque los posibles factores predisponentes incluyen los antecedentes de atopía, la exposición a alergenos (especialmente metales) o irritantes por contacto o el tratamiento con inmunoglobulinas i.v. La enfermedad se caracteriza por brotes recurrentes de pequeñas vesículas profundas que recuerdan a la tapioca, intensamente pruriginosas y que pueden coalescer en ampollas tensas (fig. 674.9). Las localizaciones predilectas son las palmas, las plantas y las zonas laterales de los dedos de las manos y los pies. Las lesiones primarias no son inflamatorias y están llenas de un líquido claro que, a diferencia del sudor, tiene un pH fisiológico y contiene proteínas. Es frecuente la maceración e infección secundaria por rascado. La fase crónica se caracteriza por placas engrosadas y fisuradas, que ocasionan molestias considerables y distrofia ungual. Aunque el eczema palmoplantar agudo se ve frecuentemente en pacientes con hiperhidrosis, el examen histológico revela una reacción eczematoso alrededor de los conductos sudoríparos, sin ninguna alteración estructural y funcional de los propios conductos sudoríparos. El diagnóstico se hace a partir de las manifestaciones clínicas. Este trastorno se puede confundir con la dermatitis alérgica de contacto, que suele afectar a las zonas dorsales en lugar de las palmares, y con la dermatofitosis, que se distingue mediante una preparación con KOH de la cubierta de una vesícula y con cultivos adecuados.

El eczema palmoplantar agudo responde a vendajes húmedos, uso liberal de emolientes y aplicación de ungüento de corticosteroide tópico potente dos veces al día durante 2-4 semanas. La piel que tiene exudación se beneficia si se sumerge dos veces al día en una solución astringente como el subacetato de aluminio. El tratamiento de segunda línea es el ungüento de tacrolimus al 0,1% tópico. La enfermedad grave puede necesitar corticosteroides orales que se reducen durante 2 semanas o incluso fototerapia como UVA psoraleno o altas dosis de UVA1. El control del estadio crónico es difícil; los lubricantes que contienen un queratolítico suave, junto con un corticosteroide fluorado tópico potente, pueden ser de utilidad. La infección bacteriana secundaria se trata de forma sistémica con un antibiótico adecuado. Los pacientes tienen que ser informados de que la recurrencia es probable y de que deben proteger

las manos y los pies de los factores perjudiciales, como el exceso de sudor, los productos químicos, los jabones ásperos y el clima adverso. Desafortunadamente, es imposible prevenir las recurrencias o predecir su frecuencia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

674.6 Dermatitis seborreica

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA

La dermatitis seborreica es una enfermedad inflamatoria crónica, más frecuente durante la infancia y la adolescencia, con un curso paralelo a la distribución, el tamaño y la actividad de las glándulas sebáceas. La causa es desconocida, al igual que la función de las glándulas sebáceas en esta enfermedad. Se ha implicado a *Malassezia furfur* como agente etiológico, aunque no está claro si la dermatitis se debe a la acción del propio hongo, de sus productos metabólicos o a una respuesta exagerada del huésped. En la adolescencia la dermatitis seborreica ocurre típicamente tras la pubertad, lo que sugiere la posible implicación de las hormonas sexuales.

También se desconoce si la dermatitis seborreica infantil y la del adolescente son la misma entidad o enfermedades diferentes. No existen pruebas que demuestren que los niños que padecen dermatitis seborreica infantil sufrirán dermatitis seborreicas en la adolescencia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Esta enfermedad puede empezar en el primer mes de vida y típicamente se resuelve de forma espontánea al año. La descamación difusa o focal y las costras en el cuero cabelludo a veces se denominan costra láctea (fig. 674.10) y pueden constituir la manifestación inicial y a veces la única. Se observa una dermatitis papuloeritematosa, grasienda y descamativa, en general no pruriginosa en los lactantes, que afecta a la cara, el cuello, las zonas retroauriculares, las axilas, el ombligo y la zona del pañal. La dermatitis puede ser parcheada y focal o generalizada y afectar a casi todo el cuerpo (fig. 674.11). Son habituales los cambios de pigmentación postinflamatorios, en especial en los lactantes negros. Cuando la descamación es considerable, la enfermedad se parece a la psoriasis y, a veces, es difícil distinguirla de esta. La posibilidad de que coexista dermatitis atópica se debe considerar cuando existe una dermatitis húmeda aguda con prurito, y los dos cuadros a menudo son clínicamente indistinguibles en las fases iniciales. Una dermatitis similar a la seborreica, con diarrea crónica y retraso del crecimiento puede reflejar una alteración sistémica del sistema inmunitario. Un patrón seborreico crónico, que responde inadecuadamente al tratamiento, puede ser resultado de una infiltración por histiocitos cutáneos en los lactantes con histiocitosis de células de Langerhans. La dermatitis seborreica es una manifestación cutánea frecuente del SIDA en los adultos jóvenes y se caracteriza por la aparición de escamas gruesas y grasiendas en el cuero cabelludo, así



Fig. 674.9 Lesiones vesiculosas palmares de un eczema dishidrótico con ampollas de gran tamaño.



Fig. 674.10 Costra láctea en un lactante.

como de placas eritematosas hiperqueratósicas extensas en la cara, el tórax y los genitales.

Durante la adolescencia, la dermatitis seborreica se encuentra más localizada y puede estar limitada al cuero cabelludo y las zonas intertriginosas. También se puede ver una blefaritis marginal y afectación del conducto auditivo externo. Las alteraciones del cuero cabelludo pueden variar desde una descamación generalizada hasta costras localizadas gruesas, grasiestas y amarillentas con eritema subyacente. La pérdida de pelo es frecuente y puede haber o no un prurito intenso. Cuando la dermatitis es grave, el eritema y la descamación aparecen en la línea de implantación del pelo, las zonas mediales de las cejas y los pliegues nasolabiales y retroauriculares. En las axilas, la región inguinal, la línea interglútea y el ombligo pueden surgir placas eritematosas descamativas. En las extremidades, las placas seborreicas pueden ser más eczematosas y menos eritematosas y delimitadas. A diferencia de la dermatitis seborreica del lactante, la que afecta a los adolescentes no suele ser autorresolutiva y evoluciona de forma crónica recidivante.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial comprende la psoriasis, la dermatitis atópica, la dermatofitosis, la histiocitosis de las células de Langerhans y la candidiasis. Es frecuente que haya infecciones bacterianas y candidiasis secundarias.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de la dermatitis seborreica del lactante suele ser conservador, dado el carácter autolimitado del proceso. Los emolientes, el aceite hidratante para niños, los champús suaves no farmacológicos y el uso suave de un cepillo para eliminar la descamación suelen ser medidas eficaces. Las lesiones persistentes pueden tratarse con corticosteroides tópicos de baja potencia cuando se inflaman (aplicación una vez diaria durante una semana) y con un antifúngico tópico (p. ej., crema de ketoconazol al 2% dos veces diarias). Los champús antifúngicos, como el de ketoconazol al 2%, se deben emplear con cuidado porque pueden ser irritantes.

El tratamiento de primera línea de los niños y adolescentes con dermatitis seborreica del cuero cabelludo son los champús antifúngicos que se deben aplicar varias veces a la semana e incluso de forma diaria (sulfuro de selenio, ketoconazol, ciclopirox, piritiona de zinc, ácido salicílico o alquitran). En las lesiones inflamadas pueden aplicarse corticosteroides tópicos de potencia intermedia, como champús de fluocinolona al 0,01%, que se puede aplicar una vez diaria durante 2-4 semanas. Las lesiones localizadas fuera del cuero cabelludo pueden tratarse con una crema de corticosteroide tópico (baja potencia para las lesiones faciales y potencia media en otras áreas) y también con antifúngicos tópicos, como crema de ketoconazol al 2% o champú de ketoconazol al 2% como jabón corporal o facial. El tratamiento de segunda línea de la dermatitis seborreica incluye los inhibidores de la calcineurina tópicos y agentes queratolíticos, como la urea. Los casos graves en adultos pueden mejorar con antifúngicos orales; sin embargo, no se han realizado estudios en niños. Cuando se consigue controlar la enfermedad aguda, los champús antifúngicos aplicados una vez a la semana son eficaces para reducir el riesgo de recaída.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.



Fig. 674.11 Dermatitis seborreica generalizada.

Capítulo 675

Fotosensibilidad

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

El término fotosensibilidad hace referencia a una reacción cutánea anómala a la radiación UV, tanto luz solar o artificial. El espectro de la luz UV contiene UVA (320-400 nm de longitud de onda), UVB (290-320 nm de longitud de onda) y UVC (100-290 nm de longitud de onda). La radiación transmitida de menos de 300 nm se absorbe en gran medida en la epidermis, mientras que la que tiene una longitud de onda mayor se transmite a través de la dermis tras una absorción variable por la melanina epidérmica. La sensibilidad de los niños a la radiación UV es variable, según el tipo de piel (es decir, la cantidad de pigmento; tabla 675.1).

REACCIÓN POR QUEMADURA SOLAR AGUDA

La quemadura solar es la reacción de fotosensibilidad que se ve con mayor frecuencia en los niños. La quemadura solar está producida principalmente por la radiación UVB. La luz solar contiene mucha más radiación UVA que UVB, pero se precisa una mayor cantidad de radiación UVA que de UVB para ocasionar una quemadura solar. El bronzeado inmediato se debe a que la radiación UVA induce un oscurecimiento fotooxidativo de la melanina existente y su transferencia desde los melanocitos a los queratinocitos. Este efecto se prolonga habitualmente durante unas horas y no es fotoprotector. Los efectos provocados por los UVB surgen entre 6 y 12 horas después de la exposición inicial y alcanzan su valor máximo a las 24 horas. Entre ellos cabe citar enrojecimiento, dolor, edema y formación de ampollas (fig. 675.1). Las quemaduras solares graves producen síntomas sistémicos, como fiebre, náuseas y cefalea. Las especies reactivas de oxígeno generadas por los UVB inducen lesiones en la membrana de los queratinocitos y están involucradas en la patogenia de la quemadura solar. Una parte de la vasodilatación que



Fig. 675.1 Quemadura solar. Eritema grave, bien delimitado.

Tabla 675.1 Fototipos cutáneos

TIPO DE PIEL DE FITZPATRICK	ANTECEDENTES DE QUEMADURAS SOLARES Y BRONCEADOS
I	Siempre se quema con facilidad; no se broncea
II	Normalmente se quema; se broncea mínimamente
III	A veces se quema; bronceado gradual de tonalidad marrón claro
IV	Raramente se quema; siempre se broncea
V	Se quema muy raramente; se broncea con intensidad de tonalidad marrón oscuro
VI	Nunca se quema; pigmentación negra

se ve en el eritema inducido por UVB está mediada por las prostaglandinas E₂, E₃ y F_{2A}. Otras citocinas inflamatorias inducidas por UVB incluyen las interleucinas 1, 6 y 8 y el factor de necrosis tumoral α . Las quemaduras solares agudas son un proceso autolimitado, que se resuelve en una semana con descamación sin dejar cicatriz. La síntesis de melanina diferida como consecuencia de la radiación UVB comienza 2-3 días después de la exposición solar y dura entre varios días y unas cuantas semanas. Esta síntesis diferida de melanina implica la formación de nueva melanina en los melanocitos, la transferencia de melanina desde los melanocitos a los queratinocitos, el aumento de tamaño y la arborización de los melanocitos y la activación de los melanocitos quiescentes y el oscurecimiento de la piel («ponerse moreno»). Este efecto reduce la sensibilidad de la piel a presentar eritema inducido por radiación UV. La intensidad de la protección que se consigue depende del tipo de piel de cada persona. Entre los efectos adicionales y las posibles complicaciones de la exposición solar figuran el incremento del grosor del estrato córneo, así como la recurrencia o exacerbación del herpes simple labial, el lupus eritematoso y muchas otras enfermedades (tabla 675.2).

Las quemaduras solares agudas se tratan de forma conservadora con compresas frías, aloe vera y loción de calamina. Los analgésicos orales, como el ibuprofeno y el paracetamol, pueden reducir el eritema y el dolor. Los corticosteroides tópicos solo resultan útiles en la fase aguda y en general no se deberían emplear como tratamiento de las quemaduras solares cuando se ha producido el máximo nivel de eritema (~24 horas). Los preparados que contienen anestésicos tópicos son relativamente ineficaces y potencial-

mente perjudiciales, ya que pueden producir una dermatitis de contacto. Un emoliente suave, como una simple vaselina, es eficaz en la fase descamativa.

Las secuelas a largo plazo de la exposición solar crónica e intensa no se observan a menudo en los niños, pero la mayoría de los individuos recibe más del 50% de la dosis UV de toda su vida antes de los 20 años. Por tanto, los pediatras desempeñan un papel esencial en la educación de los pacientes y sus padres sobre los efectos perjudiciales, el riesgo de malignización y los daños cutáneos irreversibles que derivan de la exposición prolongada al sol y las radiaciones bronzeadoras. El envejecimiento prematuro, la elastosis senil, las queratosis actínicas, los carcinomas espinocelulares y basocelulares y los melanomas aparecen con mayor frecuencia en la piel dañada por el sol. En especial, las quemaduras solares con ampollas durante la infancia y la adolescencia aumentan significativamente el riesgo de melanoma maligno. La mejor protección contra la radiación solar consiste en evitarla. Entre estas medidas se incluyen reducir el tiempo de exposición al sol del mediodía (de 10 de la mañana a 4 de la tarde), protegerse en la sombra y usar ropa protectora y sombreros de ala ancha. La protección se puede potenciar mediante un amplio abanico de productos que sirven de filtros solares. Los filtros solares físicos (óxido de zinc, dióxido de titanio) bloquean la radiación UV, mientras que los protectores químicos (ácido paraaminobenzoico [PABA], ésteres de PABA, salicilatos, benzofenonas, avobenzona, cinamatos, y ecamulse) absorben la radiación perjudicial. La mayor parte de las pantallas solares químicas solo resultan eficaces para las longitudes de onda del UVB, pero las benzofenonas y los dibenzofenonas aportan protección contra UVA y UVB; el ecamuse es una pantalla solar contra UVA. Los estabilizadores como el octocrieno y el 2,6-dietylnaftalato aumentan el tiempo de función de las pantallas solares químicas. Las pantallas solares de amplio espectro son productos combinados que absorben el UVA y el UVB y se debería recomendar a las familias que empleen los productos que vienen etiquetados como de «amplio espectro» con un factor de protección solar (FPS) de al menos 30 y que los vuelvan a aplicar de forma generosa al menos cada 2 horas mientras estén en el exterior y siempre después de nadar. Los lactantes menores de 6 meses no deberían ser expuestos a la luz solar directa, aunque se les pueden aplicar pantallas solares físicas con un FPS de 15 sobre regiones pequeñas de la piel cuando no sea posible evitar la exposición solar. El FPS se define como la dosis mínima de luz solar necesaria para producir un eritema cutáneo tras aplicar un filtro solar, dividido por la dosis requerida sin la utilización del filtro. El FPS se aplica solo a la protección contra radiación UVB. No existe un sistema de medida para la protección contra los UVA en Estados Unidos, salvo la clasificación como «amplio espectro».

REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD

Los fotosensibilizantes asociados a una longitud de onda concreta (típicamente UVA) de la luz provocan una dermatitis que se puede clasificar como una reacción fototóxica o fotoalérgica. El contacto con el producto fotosensibilizante puede ser externo con la piel, o interno (por vía enteral o parenteral) o bien puede ser sintetizado por el huésped en respuesta a la administración de un fármaco.

Las **reacciones fotoalérgicas** únicamente aparecen en un pequeño porcentaje de las personas expuestas al fotosensibilizante y la luz y precisan de un intervalo de sensibilización. La dermatitis surge a las 24 horas de la reexposición al fotosensibilizante y la luz. Típicamente los pacientes presentan una erupción eczematosa en las áreas expuestas al sol respetando detrás de las orejas, debajo de la barbilla, y debajo de la ropa. La dermatitis fotoalérgica consiste en una reacción de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T en la que el fármaco actúa como hapteno, se combina con una proteína cutánea y forma la sustancia antigénica. Las reacciones fotoalérgicas tienen una morfología variable y pueden ocurrir en localizaciones parcialmente cubiertas y en piel expuesta a la luz. Algunos de los fármacos y productos químicos principales que ocasionan reacciones de hipersensibilidad se enumeran en la tabla 675.2.

Las **reacciones fototóxicas** aparecen en todos los individuos que acumulan una cantidad apropiada de un fármaco o una sustancia química fotosensibilizante en la piel. La radiación UV excita al agente a un estado capaz de producir lesiones celulares o tisulares mediante la formación de especies reactivas del oxígeno. No se precisa sensibilización previa. La dermatitis surge horas después de la exposición a una radiación de longitud de onda de 285-450 nm. Las lesiones se limitan a las zonas expuestas al sol y a menudo confieren el aspecto de una quemadura exagerada, aunque también pueden ser urticiformes o ampollosas. Se produce hiperpigmentación postinflamatoria. Todos los fármacos que causan reacciones fotoalérgicas también pueden producir dermatitis fototóxica cuando se administran en cantidades suficientemente altas. Varios fármacos y contactantes más provocan reacciones fototóxicas (v. tabla 675.2). La hiperpigmentación postinflamatoria se desarrolla rápidamente y puede ser el signo de presentación. El contacto con plantas que contienen furocumarina produce un cuadro

Tabla 675.2 Reacciones cutáneas ante la luz solar

QUEMADURA SOLAR

Erupciones fotoalérgicas por fármacos:

- Fármacos sistémicos entre los que figuran tetraciclinas, psoralenos, clorotiazidas, sulfamidas, barbitúricos, griseofulvina, tiazidas, quinidina y fenotiazinas
- Fármacos tópicos como derivados del alquitrán, psoralenos, salicilanilidas halogenadas (jabones), aceites de perfumes (p. ej., aceite de bergamota), filtros solares (p. ej., ácido paraaminobenzoico [PABA], cinamatos, benzofenonas)

Erupciones fototóxicas por fármacos:

- Fármacos sistémicos: ácido nalidíxico, furosemida, antiinflamatorios no esteroideos (naproxeno, piroxicam) y dosis altas de fármacos que producen erupciones fotoalérgicas
- Los fármacos tópicos incluyen 5-fluorouracilo, furcumárinas (lima, limón, zanahoria, perejil, apio, eneldo, nabo) y dosis altas de fármacos que producen erupciones fotoalérgicas

Enfermedades genéticas con fotosensibilidad:

- Xeroderma pigmentario
- Síndrome de Bloom
- Síndrome de Cockayne
- Síndrome de Rothmund-Thomson
- Tricotiodistrofia
- Síndrome de Smith-Lemli-Optiz
- Síndrome de Kindler

Errores congénitos del metabolismo:

- Protoporfirias, porfirias
- Enfermedad de Hartnup y pelagra

Enfermedades infecciosas asociadas a fotosensibilidad:

- Infección recurrente por herpes simple
- Exantemas víricos (fotodistribución marcada; p. ej., varicela)

Enfermedades cutáneas exacerbadas o desencadenadas por la luz:

- Líquen plano
- Enfermedad de Darier
- Lupus eritematoso incluido el neonatal
- Dermatomiositis
- Psoriasis
- Eritema multiforme
- Dermatitis atópica
- Enfermedad de Hailey-Hailey

Protección deficiente debido a ausencia de pigmento:

- Vitílico
- Albinismo oculocutáneo
- Fenilketonuria
- Síndrome de Chédiak-Higashi
- Síndrome de Hermansky-Pudlak
- Síndrome de Waardenburg
- Piebaldismo

denominado **fitofotodermatitis**. La variante más frecuente de esta entidad en niños se debe al zumo de lima, que produce una hiperpigmentación con un patrón lineal en áreas expuestas al sol y que se debe a gotas del zumo o contacto con las manos manchadas.

El diagnóstico de las reacciones fotosensibles causadas por fármacos o sustancias químicas se basa en un alto índice de sospecha combinado con una distribución compatible y el antecedente de la aplicación o ingestión de un fotosensibilizante conocido. Las pruebas de fotosensibilidad o parches son útiles cuando se dispone de ellas. El tratamiento de primera línea de la fotoalergia y la fotosensibilidad incluye suspender el agente responsable y aplicar buenas normas de protección solar, incluida la evitación del sol. Las reacciones fotoalérgicas se tratan igual que la dermatitis por contacto con aplicación de un corticosteroide tópico para aliviar el prurito. En las reacciones graves puede requerirse el tratamiento con corticosteroides sistémicos durante 2-3 semanas. Las reacciones fototóxicas se tratan igual que las quemaduras, con medidas para aumentar la comodidad, como compresas frías, emolientes y analgésicos orales.

PORFIRIAS

Véase el capítulo 110.

Las porfirias son un grupo de enfermedades congénitas o adquiridas provocadas por anomalías en una enzima específica de la vía de biosíntesis del grupo hemo. Algunas cursan con fotosensibilidad como una característica constante. La patogenia de la fotosensibilidad en la porfuria depende del depósito de un exceso de porfirinas en la piel; la radiación UV excita a estas moléculas y produce lesiones celulares y tisulares mediante la producción de especies reactivas del oxígeno. Los signos y síntomas pueden ser insignificantes durante el invierno, cuando la exposición solar es mínima.

La **porfuria eritropoyética congénita (enfermedad de Günther)** es una enfermedad rara autosómica recesiva, que afecta a la enzima uroporfirinógeno III sintasa. Puede producir hidropsia fetal, pero es más típico que debute durante los primeros meses de vida como anemia hemolítica y una sensibilidad extrema a la luz, la cual induce lesiones ampollosas graves y repetitivas que producen cicatrices mutilantes (fig. 675.2). En las zonas expuestas al sol aparecen con frecuencia **hiperpigmentación**, hiperqueratosis, vesículas y fragilidad, además de diversos cambios ungueales. El tratamiento con luz de un neonato afectado que presenta ictericia puede inducir de forma inadvertida las manifestaciones cutáneas. Otras características adicionales consisten en **hirsutismo** en las zonas de afectación leve, **alopecia** cicatricial en las regiones muy afectadas, orina de color rosado o rojizo, dientes marrones (eritrodoncia), esplenomegalia y úlceras corneales. La analítica revela cantidades elevadas de uroporfirina I y coproporfirina I en la orina, el plasma y los eritrocitos y de coproporfirina I en las heces. Los dientes y la orina de los pacientes afectados muestran una fluorescencia rojo-rosada bajo la lámpara de Wood como consecuencia de la presencia de porfirinas. La **porfuria hepatoeritropoyética**, una entidad diferenciada, tiene hallazgos cutáneos que recuerdan mucho a los de la porfuria eritropoyética congénita; este cuadro es muy poco frecuente y suele debutar en la primera infancia. Se comenta de forma más detallada en el capítulo 110.

La **protoporfiria eritropoyética** puede heredarse con un carácter autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado a X y suele afectar a la enzima ferroqulelatasa (FECH), la enzima final en la vía de síntesis del hemo. Los síntomas se desarrollan en la primera infancia y se manifiesta como dolor intenso, sensación de hormigueo o prurito unos 30 minutos



Fig. 675.2 Ulceraciones costrosas en un lactante con porfiria eritropoyética congénita.

después de la exposición al sol y se sigue de eritema, edema, urticaria o síntomas sistémicos leves; estas manifestaciones agudas se resuelven por completo en pocos días. La ausencia de vesículas diferencia la protoporfiria eritropoyética de las demás porfirias cutáneas. Entre los cambios ungueales se encuentran la opacificación de la lámina ungual, la onicolisis, el dolor y la sensibilidad. La exposición recurrente a la radiación solar produce una dermatitis eczematosa crónica sutil con una piel engrosada y liquenificada, en especial sobre las articulaciones de los dedos de las manos (fig. 675.3A) y ligeras cicatrices en la cara (v. fig. 675.3B). No se produce pigmentación, hipertrosis, fragilidad cutánea ni mutilaciones. Son frecuentes los cálculos biliares; sin embargo, la afectación hepática grave se describe en menos de un 5% de los casos. Se detecta la protoporfirina en el plasma, los eritrocitos y las heces. La **protoporfiria ligada al X** es un trastorno similar a la protoporfiria eritropoyética, pero es debida a una mutación en la ácido 5-aminolevúlico sintasa (la primera enzima y controladora de la producción de la síntesis del hemo) y, a parte, no tiene sobrecarga de hierro o anemia asociada.

Las longitudes de onda de la luz responsable de las reacciones cutáneas en la porfiria están en el orden de los 400 nm (luz UVA). Los cristales de las ventanas, incluidas las ventanillas de los coches, que transmiten longitudes de onda >320 nm y no son protectores y las luces fluorescentes domésticas pueden resultar patógenas. Los pacientes deben evitar la exposición solar directa, llevar ropa protectora y utilizar filtros solares que bloquen la luz UVA de forma eficiente. La afamelanotida, un análogo de la hormona estimulante de melanocitos alfa, se está utilizando cada vez más en el tratamiento de la protoporfiria eritropoyética y de la protoporfiria ligada al X, y está actualmente bajo investigación por la FDA. Este fármaco sirve para aumentar la pigmentación de la piel aumentando la producción de melanina por los melanocitos, dando lugar a un aumento de la tolerancia a UV. Los betacarotenos orales también aportan ciertos beneficios fotoprotectores. Los síntomas cutáneos de la porfiria son típicamente constantes durante toda la vida, y las infecciones secundarias por bacterias suelen complicar la evolución del proceso. No parece que las porfirias cutáneas aumenten el riesgo de desarrollar tumores cutáneos malignos. Las recomendaciones para los diagnósticos adicionales y el tratamiento de las porfirias se resumen en el capítulo 110.

La **seudoporfiria** es una reacción similar a la porfiria caracterizada por eritema, ampollas, y cicatrices en la piel expuesta al sol en pacientes con artritis idiopática juvenil que están tomando fármacos antiinflamatorios no esteroideos.



Fig. 675.3 Protoporfiria eritropoyética. **A**, Engrosamiento eritematoso sobre las articulaciones de las falanges metacarpianas. **B**, Costras y cicatrices lineales.

MILIO COLOIDE

El milio coloide es una enfermedad rara y asintomática que aparece en la cara (nariz, labio superior y zona superior de las mejillas) y se puede extender al dorso de las manos y el cuello. Se manifiesta como una erupción difusa de pápulas pequeñas de color marfil o amarillo, firmes y agrupadas. Las lesiones aparecen antes de la pubertad sobre una piel que, salvo por esto, es normal, a diferencia de la variante del adulto que surge sobre piel dañada por el sol. El inicio puede ocurrir tras una quemadura solar aguda o la exposición solar a largo plazo. La mayoría de los casos alcanzan la gravedad máxima en torno al tercer año y permanecen estables posteriormente, aunque la enfermedad puede remitir de forma espontánea después de la pubertad. En general no se necesita tratamiento.

HIDROA VACCINIFORME

La hidroa vacciniforme es una enfermedad vesiculoampollosa de etiología poco clara, aunque se ha relacionado con las infecciones crónicas o latentes por el virus de Epstein-Barr o los trastornos linfoproliferativos. Comienza en la primera infancia y puede remitir en la pubertad. La incidencia máxima tiene lugar en la primavera y el verano. Pocas horas después de la exposición solar aparecen unas máculas eritematosas pruriginosas en los pabellones auriculares, la nariz, los labios, las mejillas y el dorso de las manos y los antebrazos. Las lesiones evolucionan para formar pápulas dolorosas y pruriginosas, así como vesículas y ampollas hemorrágicas, que recuerdan a las vesículas de la varicela. Se pueden umbilicar, ulcerar y formar costras, que terminar por curarse dejando cicatrices deprimidas y telangiectasias. Los rasgos asociados son infrecuentes, aunque incluyen fiebre, malestar e hipersensibilidad a las picaduras de mosquito, conjuntivitis y otros síntomas oculares. La erupción se debe diferenciar de la protoporfiria eritropoyética, en la que son raras las vesículas. Se han reproducido sus lesiones típicas mediante la exposición repetida a radiación UVA o UVB. El tratamiento de primera línea incluye evitar el sol, pantallas solares de amplio espectro y otras costumbres para protegerse del sol. Otros posibles tratamientos incluyen corticosteroides tópicos de potencia intermedia para las lesiones inflamadas y ciclos cortos de UVB de banda estrecha (UVB-BE), betacarotenos, hidroxichloroquina o antivirales, como el aciclovir.

URTICARIA SOLAR

La urticaria solar es una enfermedad rara inducida por la radiación UV o la luz visible. Este trastorno está mediado por anticuerpos de tipo inmunglobulina E contra un fotoalergeno anormal presente en los pacientes afectados (tipo I) o a un fotoalergeno normal de la piel (tipo II), lo que provoca una desgranulación de los mastocitos y liberación de histamina. Las lesiones urticariales clásicas son habones pruriginosos eritematosos en la piel expuesta al sol (fig. 675.4), que aparecen entre 5 y 10 minutos después de la exposición solar y desaparecen en 24 horas. Las reacciones graves que afectan a regiones extensas de la piel pueden asociarse a síntomas sistémicos o anafilaxia. El diagnóstico se establece con la anamnesis o mediante pruebas de fotosensibilidad. El tratamiento de primera línea incluye antihistamínicos H₁ orales asociados a protección o evitación de la exposición solar. Las opciones terapéuticas en segunda línea incluyen corticosteroides tópicos u orales, fotodesensibilización con UVB-BE, omalizumab o inmunoglobulinas intravenosas.



Fig. 675.4 Urticaria tras 5 minutos de exposición a radiación ultravioleta A artificial.

ERUPCIÓN POLIMORFA LUMÍNICA

La erupción polimorfa lumínica (EPL) es una reacción de fotosensibilidad frecuente, que aparece más a menudo en las mujeres. El primer episodio acontece típicamente durante la primavera tras el primer episodio de exposición solar prolongada de la temporada. El inicio de la erupción se retrasa varias horas o días respecto a la exposición solar y dura desde días hasta semanas. La EPL suele resolverse cuando se mantiene la exposición solar durante la primavera y el verano. Las zonas afectadas tienden a ser simétricas y son características para cada paciente, e incluyen algunas, pero no todas, las zonas de piel expuestas o poco cubiertas de la cara, el cuello, la zona superior del tórax y la región distal de las extremidades. Las lesiones presentan diferentes morfologías, pero suelen ser pápulas o papulovesículas eritematosas, agrupadas, de 2 a 5 mm y pruriginosas o placas edematosas >5 cm de diámetro. Estas lesiones no dejan cicatrices. Una variante de EPL denominada **erupción primaveral juvenil** afecta de forma típica a las orejas de los chicos afectados cada primavera, y otra llamada **EPL papulosa puntiforme** se caracteriza por lesiones puntiformes que afectan a personas de piel oscura. La mayoría de los casos suponen sensibilidad a la radiación UVA, si bien algunos son inducidos por UVB. Posiblemente la EPL se deba a una reacción de hipersensibilidad tardía a un antígeno fotoinducido de la piel en pacientes con una predisposición genética. Las pruebas de fotoexposición y la biopsia cutánea (que muestra espongiosis epidérmica e infiltrados linfocitarios superficiales y profundos) ayudan en el diagnóstico. Entre las medidas terapéuticas figuran la prevención, que se basa en la evitación del sol, las ropas protectoras y los filtros solares de amplio espectro. Los corticosteroides tópicos (de baja potencia para las lesiones faciales y de potencia alta para todas las demás localizaciones) pueden emplearse para las erupciones leves. Los abordajes de segunda línea incluyen la fototerapia profiláctica con UVB-BE o hidroxichloroquina a principios de la primavera y glucocorticoides sistémicos en ciclos cortos para los brotes graves.

PRURIGO ACTÍNICO

El prurigo actínico, que se suele clasificar como una variante de EPL, es una fotodermatitis crónica familiar que se hereda de modo autosómico dominante y es más frecuente en los indígenas de América del Norte y Sudamérica. Los antígenos leucocitarios comunes (HLA) DRB1*0407 (60-70%) y DRB1*0401 (20%) se asocian fuertemente al prurigo actínico. La mayor parte de los pacientes son mujeres y sensibles a la radiación UVA. El primer episodio suele tener lugar en la primera infancia entre varias horas y 2 días después de una exposición solar intensa. Las lesiones papulonodulares son muy pruriginosas, eritematosas y costras. Las áreas predilectas son la cara (fig. 675.5), el labio inferior, la zona distal de las extremidades y, en los casos graves, los glúteos. Las lesiones de la cara pueden curar con cicatrices deprimidas o lineales. Las lesiones se cronifican a menudo, sin períodos de curación total y se convierten en placas eczematosas liquenificadas que, de manera secundaria, se pueden infectar. Entre las características asociadas que distinguen esta enfermedad de otras fotoerupciones y de la dermatitis atópica destacan la queilitis, la conjuntivitis y la alopecia traumática de la mitad externa de las cejas. El prurigo actínico es una enfermedad crónica que suele persistir durante la vida adulta, aunque puede mejorar de forma espontánea al final de la segunda década de la vida. Evitar la exposición solar, las ropas protectoras y los filtros solares de amplio espectro ayuda a prevenir la erupción. Los corticosteroides tópicos de potencia intermedia o alta y los antihistamínicos mitigan el prurito y la inflamación. Las erupciones agudas graves pueden necesitar glucocorticoides orales. El tratamiento con UVB-BE desde la primavera mejora la tolerancia a la luz solar durante el



Fig. 675.5 Pápulas excoriadas eritematosas del prurigo actínico.

verano, aunque puede inducir los síntomas en algunos casos. La talidomida a dosis de 50-100 mg/día es muy efectiva, pero su uso está limitado por la toxicidad, sobre todo las malformaciones congénitas graves cuando se administra a gestantes.

SÍNDROME DE COCKAYNE

El síndrome de Cockayne es un infrecuente trastorno autosómico recesivo. Debuta al año de edad y se caracteriza por la aparición de eritema facial con una distribución en mariposa después de la exposición solar. Entre las características tardías destacan la pérdida del panículo adiposo y la formación de una piel delgada, atrófica e hiperpigmentada, sobre todo en la cara. Otros rasgos asociados son crecimiento retardado, enanismo, microcefalia, disfunción neurológica progresiva (causada por leucodistrofia), retraso mental, demencia progresiva, facies característica (aspecto envejecido, nariz puntiaguda, ojos hundidos, orejas grandes y prominentes), extremidades largas, manos y pies desproporcionadamente grandes, fríos y cianóticos, caries dentales, marcha inestable con temblor, limitación de la movilidad articular, sordera progresiva, cataratas, degeneración retiniana, atrofia óptica, disminución de la sudoración y de la formación de lágrimas y aparición prematura de canas. Las complicaciones incluyen diabetes y alteraciones hepáticas o renales. Se produce una desmielinización extensa y difusa del sistema nervioso central y periférico y los pacientes suelen morir por una vasculopatía ateromatosa o por infecciones (sobre todo neumonías) antes de la tercera década. Existen dos tipos de síndrome de Cockayne. El **tipo I** (gen CSA) es menos grave que el **tipo II** (gen CSB). Los pacientes pueden tener un solapamiento entre síndrome de Cockayne y xeroderma pigmentoso, que fenotípicamente es más similar a los pacientes con síndrome de Cockayne, y es debido a mutaciones en los genes XPB, XPD, o XPG. La fotosensibilidad del síndrome de Cockayne es consecuencia de una capacidad disminuida para reparar el daño generado por la radiación UV mediante la escisión de nucleótidos, especialmente en las regiones de transcripción activas del ADN. La etiología de los rasgos neurológicos y de otro tipo no está clara, aunque algunas evidencias sugieren una mitocondriopatía. Este síndrome se diferencia de la progeria (v. cap. 109) por la presencia en el síndrome de Cockayne de fotosensibilidad y las anomalías oculares y del xeroderma pigmentoso en que los pacientes con síndrome de Cockayne no desarrollan pigmentación solar inducida o aumento del riesgo de cánceres cutáneos. El diagnóstico se establece con pruebas genéticas y mediante la realización de distintas pruebas sobre los cultivos de fibroblastos. La clave del tratamiento de la fotosensibilidad en el síndrome de Cockayne es evitar el sol de forma estricta y medidas protectoras.

XERODERMA PIGMENTOSO

El xeroderma pigmentoso es una enfermedad autosómica recesiva infrecuente que se origina por un defecto en la reparación tras la escisión de los nucleótidos. Se han identificado ocho grupos genéticos, cada uno de los cuales se diferencia por un defecto en la reparación del ADN (xeroderma pigmentoso A a G) o en la replicación del ADN lesionado (xeroderma pigmentoso V [variante]). La longitud de onda de la luz que provoca los daños del ADN oscila entre los 280 nm y los 340 nm. Las alteraciones cutáneas se aprecian primero durante la etapa de lactante o la primera infancia en las zonas expuestas al sol, aunque las lesiones pueden aparecer en otros lugares, incluido el cuero cabelludo. Las lesiones de la piel consisten en eritema, descamación, ampollas, costras, efélides (pecas), telangiectasias, queratosis (fig. 675.6), carcinomas basocelulares y espinocelulares y melanomas malignos. Es interesante que, aunque la mayor parte de los pacientes sufren reacciones por quemadura solar aguda exageradas tras una exposición UV mínima, hasta la mitad de los pacientes no las sufren y pueden presentar en su lugar una aparición progresiva de pecas. Esta diferencia en la presentación depende del subtipo genético. Entre las manifestaciones oculares figuran fotofobia, lagrimeo, blefaritis, simblefaron, queratitis, opacidad corneal, tumores palpebrales y posibilidad de evolución a ceguera. Aproximadamente el 20% de los pacientes presenta anomalías neurológicas, como deterioro cognitivo y sordera neurosensorial.

Esta enfermedad es sumamente incapacitante y la esperanza de vida de los pacientes se encuentra a menudo disminuida. Las familias afectadas deben recibir consejo genético. El xeroderma pigmentoso se puede detectar en cultivos celulares de líquido amniótico o el análisis del ADN de muestras de vellosidades coriónicas. Este diagnóstico se puede confirmar también mediante pruebas en fibroblastos cutáneos en cultivo o estudios genéticos tras el nacimiento. Los niños afectados deben protegerse completamente del sol, utilizar prendas protectoras, gafas y filtros solares opacos de amplio espectro. La luz emitida por algunos fluorescentes y la luz que pasa a través de los cristales de las ventanas (incluidas las ventanillas de los coches) también resultan perjudiciales, por lo que se recomienda usar filtros en ellas. Es



Fig. 675.6 Despigmentación y queratosis actínica en un niño con xeroderma pigmentoso.



Fig. 675.7 Poiquilodermia en el brazo de un lactante con síndrome de Rothmund-Thomson.

imprescindible detectar y extirpar precozmente las neoplasias malignas y se puede emplear isotretinoína oral para prevenir los cánceres de piel distintos del melanoma. La media de edad a la muerte de estos pacientes es de 32 años. Existe solapamiento entre los distintos subtipos de xeroderma pigmentoso y el síndrome de Cockayne y la tricotiodistrofia.

SÍNDROME DE ROTHMUND-THOMSON

El síndrome de Rothmund-Thomson también se conoce como **poiquilodermia congénita**, debido a las anomalías tan llamativas que surgen en la piel (fig. 675.7). Se hereda de modo autosómico recesivo. En aproximadamente el 65% de los pacientes se encuentran mutaciones del gen RECQL4, que codifica una ADN helicasa implicada en la reparación y replicación del ADN y los telómeros. El resto de mutaciones que dan lugar al síndrome de Rothmund-Thomson son desconocidas. Los cambios cutáneos se aprecian a edades tan tempranas como los 3 meses de edad y debutan en la cara. Se forman placas eritematosas y edematosas con una distribución en alas de mariposa y que también afectan a la frente, los pabellones auriculares, el cuello, la zona dorsal de las manos, las regiones extensoras de los brazos y los glúteos. Estas se sustituyen gradualmente por **poiquilodermia** (placas reticuladas, atróficas, hiperpigmentadas e hipopigmentadas y telangiectásicas). Los pacientes desarrollan una hiperqueratosis palmoplantar. En muchos casos existe hipersensibilidad a la luz y la exposición al sol induce la formación de ampollas. Sin embargo, las zonas afectadas no se correlacionan estrechamente con las fotoexpuestas. Es frecuente que se acompañe de estatura baja, manos y pies pequeños, cejas, pestañas, vello púbico y axilar escasos, pelo ralo, fino y con canas prematuras o alopecia, uñas distróficas, diversas malformaciones esqueléticas y dentarias e hipogonadismo. Una de las alteraciones más características es el aumento de incidencia de cataratas bilaterales subcapsulares juveniles. En la mayoría de los casos el desarrollo mental es normal. En las zonas expuestas al sol pueden aparecer queratosis y, más adelante, carcinomas espinocelulares extensos. La asociación más temida es con el osteosarcoma, que se presenta en el 30% de los pacientes con síndrome de Rothmund-Thomson y mutaciones RECQL4. Las pruebas genéticas facilitan el diagnóstico. El tratamiento de las lesiones dermatológicas consiste en evitar el sol y usar cremas protectoras, y se ha

demostrado que las lesiones telangiectásicas responden al tratamiento con láser con colorante pulsado. Cuando no se desarrollan tumores malignos, la esperanza de vida es normal.

SÍNDROME DE BLOOM

El síndrome de Bloom se hereda con carácter autosómico recesivo y es más frecuente entre los judíos asquenazies. Se debe a una mutación del gen *BLM/RECQL3*, que codifica una ADN helicasa. Los pacientes son sensibles a la radiación UV y su tasa de roturas cromosómicas y de intercambios entre cromátidas hermanas se encuentra aumentada. Durante la lactancia se forma un eritema y telangiectasias en alas de mariposa en la cara tras la exposición solar. Puede aparecer una erupción ampollosa en los labios y un eritema telangiectásico en las mejillas, las manos, y los antebrazos. Las manchas café con leche y las máculas hipopigmentadas son otras posibles manifestaciones. El retraso del crecimiento intrauterino conduce a una estatura baja, conocido como «enanismo proporcionado», y una facies característica, con una nariz y pabellones auriculares prominentes y una cara pequeña y estrecha. La inteligencia es de normal a normal baja. Todos los pacientes padecen inmunodeficiencia, que puede manifestarse como infecciones oculares o pulmonares recurrentes. La malabsorción digestiva, el reflujo gastroesofágico y el hipogonadismo son comunes. En los niños afectados hay una tendencia inhabitual a presentar tanto neoplasias malignas linforreticulares como tumores sólidos (sobre todo cutáneos), que pueden producir la muerte durante la infancia o los primeros años de la edad adulta. El diagnóstico se suele confirmar mediante el análisis de intercambio de cromátidas hermanas. Las únicas medidas eficaces para reducir la enfermedad cutánea son evitar el sol y protegerse de este.

ENFERMEDAD DE HARTNUP

Véase el capítulo 103.05.

La enfermedad de Hartnup es un error congénito del metabolismo infrecuente con herencia autosómica recesiva. Los aminoácidos neutros, como el triptófano, no se transportan a través del epitelio cilíado del intestino y los riñones, debido a una mutación del gen *SLC6A19*, que codifica el transportador, lo que ocasiona un déficit en la síntesis de nicotinamida y un **síndrome pelagroide** fotoinducido. La orina contiene cantidades aumentadas de aminoácidos monoamino monocarboxílicos, lo que distingue esta enfermedad de la pelagra de origen dietético. Los signos cutáneos, que preceden a los neurológicos, suelen aparecer durante los primeros meses de vida en forma de erupción eczematosa, a veces vesiculoampollosa, en la cara y las extremidades con una fotodistribución en guantes y calcetines. Puede haber hiperpigmentación e hiperqueratosis que empeoran por la exposición a la radiación solar. A veces surgen brotes episódicos desencadenados por episodios febriles, exposición solar, estrés emocional y carencias nutricionales. En la mayoría de los casos el desarrollo mental es normal, pero algunos pacientes manifiestan inestabilidad emocional y ataxia cerebelosa episódica. Los síntomas neurológicos son completamente reversibles. La administración de nicotinamida y la protección de la luz solar conlleven una mejoría de los síntomas cutáneos y neurológicos.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

activación de las células dendríticas por autoantígenos y liberan citocinas, como el interferón γ, el factor de necrosis tumoral e interleucina 12 (IL-12), IL-17, IL-22 e IL-23, que reclutan a los linfocitos T. Cuando estos se activan, liberan citocinas que inducen una proliferación y diferenciación anormal de los queratinocitos epidérmicos, con el consiguiente aumento de la producción de citocinas, que contribuye a la perpetuación de este ciclo. La psoriasis tiene una base genética compleja y multifactorial. La historia familiar de psoriasis se presenta en ~ 50% de los pacientes, típicamente un familiar de primer grado. El principal gen implicado en la psoriasis (*PSORS1*) es el antígeno leucocitario humano (HLA) CW*0602, que codifica una proteína del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I implicada en el reconocimiento de los autoantígenos. Se han identificado muchos otros genes de susceptibilidad para la psoriasis.

Los factores que contribuyen a la aparición/rebrote de la enfermedad en algunos pacientes son las infecciones bacterianas y víricas, los traumatismos, el estrés emocional o físico, el consumo de tabaco o la exposición pasiva al humo de este y algunos fármacos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se trata de una enfermedad cutánea crónica y frecuente, que se hace evidente por primera vez durante las dos primeras décadas de la vida. La **psoriasis en placas**, que es la forma más frecuente (>80%), se caracteriza por pápulas eritematosas que confluyen formando placas de bordes bien delimitados e irregulares (fig. 676.1A-D). Si no se alteran por el tratamiento aparece una escama gruesa plateada o blanca amarillenta (que recuerda a la mica) (v. fig. 676.1A). La retirada de la escama puede provocar un sangrado puntado (**signo de Auspitz**). El **fénomeno de Koebner** consiste en la aparición de nuevas lesiones en los lugares de traumatismos y es una característica muy útil para el diagnóstico. Las lesiones surgen en cualquier localización, aunque los sitios predilectos son el cuero cabelludo, las rodillas, los codos, la zona umbilical, la zona superior del pliegue interglúteo, los genitales y el conducto auditivo. La afectación ungual es un signo diagnóstico útil y se caracteriza por depresiones puntiformes en la lámina ungueal, un despegamiento de esta (onicólisis), una coloración subungueal amarilla marrónacea y una acumulación de restos subungueales (v. fig. 676.1G, H, y M). Las placas suelen ser asintomáticas, pero el prurito es más frecuente en niños que en adultos.

La **psoriasis en gotas** es una variante que predomina en los niños y se caracteriza por la aparición aguda de muchas lesiones pequeñas ovales o redondeadas menores de 1,5 cm, que morfológicamente son idénticas a las placas de psoriasis de mayor tamaño (fig. 676.1N-Q). Las localizaciones más afectadas son el tronco, la cara y las zonas proximales de las extremidades. El inicio tiene lugar frecuentemente unas semanas después de una **infección estreptocócica**, como la faringitis; se deben obtener cultivos faríngeos y títulos serológicos. La psoriasis en gotas también se ha visto después de una infección estreptocócica perianal, infecciones víricas, quemaduras solares y suspensión de un tratamiento con corticosteroides por vía sistémica o inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) α. La evolución varía desde una resolución espontánea hasta una enfermedad crónica.

La **psoriasis pustulosa** es una enfermedad autoinflamatoria multisistémica caracterizada por episodios recidivantes caracterizados por fiebre de aparición brusca, con malestar, afectación extracutánea y un exantema eritematopustuloso difuso. Puede asociarse en algunos pacientes a una psoriasis en placas y está implicada una producción no regulada de citocinas como consecuencia de mutaciones en los genes *IL36RN*, *AP1S3*, y *CARD14* en un subconjunto de pacientes.

La psoriasis es infrecuente en lactantes, pero puede ser grave y recalcitrante y plantea dificultades diagnósticas. El exantema del pañal psoriásico es una presentación frecuente en niños menores de 2 años. Otras formas infrecuentes son la eritrodermia psoriásica (que afecta a >90% de la superficie corporal), la psoriasis pustulosa localizada o generalizada, la psoriasis lineal, la psoriasis palmoplantar y la psoriasis inversa (que afecta a las regiones del intertrigo).

Los niños pueden desarrollar también artritis juvenil psoriásica, con o sin lesiones cutáneas. La psoriasis puede ser desencadenada por un trauma leve (*piercings*, tatuajes), quemaduras solares o químicas, fármacos (beta-bloqueantes, AINE), o infección por VIH. Condiciones comórbidas incluyen artritis, enfermedad de Crohn, depresión y enfermedad de hígado graso no alcohólico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas. En el diagnóstico diferencial de las lesiones en placas hay que incluir la dermatitis numular, la tiña del cuerpo, la dermatitis seborreica, los síndromes de artritis postinfecciosas y la pitiriasis rubra pilaris. Las lesiones del cuero cabelludo se confunden con la dermatitis seborreica, la dermatitis atópica o la tiña

Capítulo 676

Enfermedades de la epidermis

676.1 Psoriasis

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

La psoriasis afecta al 2-4% de la población de los Estados Unidos, y la psoriasis pediátrica constituye aproximadamente un tercio de todos los casos.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La psoriasis es una enfermedad autoinmune inflamatoria caracterizada por inflamación y proliferación de queratinocitos. En la dermis se produce la



Fig. 676.1 Manifestaciones clínicas de la psoriasis. Las placas típicas eritematosas con escamas plateadas (**A**) pueden estar dispersadas (**B**, psoriasis anular) y cubrir grandes áreas de piel (**C**, psoriasis geográfica) o afectar a la totalidad de la superficie corporal (**D**, eritrodermia psoriásica). La afectación del cuero cabelludo puede estar acompañada de alopecia no cicatrizante (**E**). La artritis psoriásica afecta hasta el 30% de todos los pacientes (**F**, articulación interfalángica del pulgar). Los cambios ungueales son frecuentes y van desde un punteado hasta una decoloración amarillenta o marrón (**G**) o a una distrofia completa (**H**). La psoriasis inversa afecta a las regiones del intertrigo y está normalmente desprovista de escamas (**I**). La psoriasis pustulosa puede producirse como una forma generalizada (**J** y **K**) o localizada (**L**, tipo palmoplantar y **M**, tipo acrodermatitis continua supurativa). En niños, el inicio de la psoriasis en gotas puede ir precedido de una infección estreptocócica del tracto respiratorio superior (**N**) y afectar a cualquier parte del cuerpo (**O-Q**). (De Boehncke WH, Schön MP: Psoriasis. Lancet 386:983–992, 2015. Fig. 1, p. 984.)

de la cabeza. Las lesiones iniciales pueden afectar la zona del pañal y ser semejantes a la dermatitis seborreica, la dermatitis eczematoidea del pañal, la infección perianal por estreptococos, la candidiasis o la dermatitis alérgica de contacto. La psoriasis en gotas puede confundirse con exantemas virales, sífilis secundaria, pitiriasis rosada y pitiriasis liquenoide crónica (PLC). La psoriasis ungueal debe distinguirse de la onicomicosis, el liquen plano y otras causas de onicodistrofia.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Cuando hay dudas en el diagnóstico el examen histopatológico de las lesiones no tratadas puede ser útil. Los cambios característicos de la psoriasis incluyen paraqueratosis, acantólisis, crestas alargadas, infiltrado de neutrófilos en la epidermis, que en ocasiones conforman microabscesos, vasos dilatados en la dermis e infiltrados de linfocitos en la dermis.

TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico depende de la edad del niño, el tipo de psoriasis, las localizaciones afectadas y la extensión de la enfermedad. Se tiene que evitar, en la medida de lo posible, todo traumatismo físico o químico de la piel para prevenir las lesiones causadas por la respuesta de Koebner. El tratamiento de la psoriasis debe considerarse como un proceso que consta de cuatro niveles. La eficacia varía con cada terapia (tabla 676.1).

El **primer nivel** consiste en la aplicación de **tratamiento tópico**. Los fármacos tópicos de primera línea para el cuerpo incluyen emolientes, análogos de la vitamina D (calcipotrieno o calcitriol, aunque este último causa menos irritación en niños) y preparaciones de corticosteroides de potencia intermedia a alta (v. cap. 665). Existe un compuesto comercial que contiene calcipotrieno y dipropionato de betametasona (un corticosteroide tópico de alta potencia) y que se fabrica en forma de ungüento y solución. El compuesto menos potente que sea eficaz debe aplicarse dos veces al día. Las opciones tópicas de segunda línea para las lesiones corporales incluyen retinoides (tazaroteno), compuestos con alquitran, antralina y queratolíticos (ácido salicílico o urea). Las lesiones faciales o intertriginosas pueden tratarse con corticosteroides tópicos de baja potencia y/o análogos de vitamina D o inhibidores de calcineurina como fármacos ahorreadores de corticosteroides. En las lesiones del cuero cabelludo, las aplicaciones de solución salina y fenol, seguidas de un champú de alquitran, son eficaces para desprender las escamas. Cuando la descamación disminuye se puede utilizar un corticosteroide de potencia elevada o muy elevada en espuma, solución, loción o gel. Las lesiones ungueales son difíciles de tratar de forma tópica y el primer abordaje es un corticosteroide tópico de potencia alta en el pliegue ungueal proximal.

El **segundo nivel** es la **fototerapia**. La radiación ultravioleta B de banda estrecha (311 nm; UVB-BE) es una alternativa efectiva y bien tolerada en

Tabla 676.1 Terapias antipsoriásicas

	EFICACIA (%)*	NIVEL DE EVIDENCIA	COMENTARIO
Glucocorticoides [†]	60	1	Atrofia cutánea si se usan a largo plazo
Derivados de la vitamina D [†]	45	1	El tratamiento tópico a largo plazo más seguro
Inhibidores de la calcineurina [†]	30	2/3	Reservado para zonas localizadas como la cara o áreas del intertrigo
Exposición a radiación ultravioleta B	70	2	Según tiempo consumido; la dosis acumulada puede causar efectos adversos
Psoraleno más exposición a radiación ultravioleta	90	2	Según tiempo consumido; la dosis acumulada puede causar efectos adversos (incluyendo neoplasias)
Acitretina	15	2	Evitar en mujeres jóvenes, no recomendada como monoterapia a bajas dosis
Ciclosporina	45	1	Se usa normalmente durante unos pocos meses (nefotoxicidad)
Metrotrexato	50	2	Efectivo también en artritis psoriásica
Ésteres de ácido fumárico	50	2	Fármaco oral, disponible solo en Alemania
Apremilast	30	1	Fármaco oral novedoso, efectivo también en artritis psoriásica
Adalimumab	70	1	El biológico más ampliamente utilizado para esta indicación
Etanercept	50	1	También considerado como apropiado para uso intermitente
Infliximab	80	1	Inicio de acción muy rápido; recomendado para psoriasis pustulosa generalizada (fuera de indicación)
Ustekinumab	70	1	Solo 4 inyecciones por año durante el tratamiento a largo plazo
Secukinumab	80	1	Los pacientes suelen alcanzar la completa resolución de los síntomas cutáneos

*Proporción estimada de pacientes que alcanzarán al menos una disminución del 75% en el índice de gravedad y área de la psoriasis desde su estadio basal hasta el final de la terapia a corto plazo.

[†]Terapias tópicas, las cuales como monoterapia solo pueden tratar la psoriasis leve.

De Boehncke WH, Schön MP: Psoriasis. *Lancet* 386:983–992, 2015 (Table 1, p. 989).

pacientes pediátricos con psoriasis en placas y en gotas pobemente controlada con tratamientos tópicos. La radiación con láser UVB de excimeros (308 nm) puede utilizarse en el tratamiento de placas localizadas resistentes. La exposición a la luz solar suele ser eficaz en los casos de psoriasis menos graves.

El **tratamiento sistémico** constituye el **tercer nivel**, que no suele ser necesario salvo en niños con psoriasis moderada-grave, refractaria o generalizada. El metotrexato (0,2-0,7 mg/kg una vez a la semana) es el fármaco sistémico de primera línea en niños; otras opciones son los retinoides orales (0,5-1,0 mg/kg/día) y la ciclosporina (3-5 mg/kg/día). Los retinoides orales pueden combinarse con la fototerapia con cuidado, aunque puede ser necesario reducir las dosis por los efectos fotosensibilizantes de la medicación. Para la psoriasis generalizada pustulosa o en gotas también se deben considerar los retinoides orales.

El **cuarto nivel** de tratamiento es la **terapia biológica**. Los inhibidores del TNF- α , como el etanercept, el infliximab y el adalimumab se han utilizado para la psoriasis pediátrica, aunque solo el etanercept tiene la aprobación de la FDA. Un estudio ha informado de la mejoría significativa de las lesiones psoriásicas a las 12 semanas con un 57 frente a un 11% de los pacientes que recibieron etanercept o placebo, respectivamente, alcanzando un 75% de mejoría en el índice de gravedad y área de la psoriasis (PASI-75, una medida para evaluar la gravedad de la psoriasis). Otro agente biológico potencial con utilidad en la psoriasis pediátrica es el ustekinumab, un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la interacción entre las IL-12 e IL-23 y sus receptores en la superficie celular. Otro estudio se ha realizado con 110 pacientes adolescentes para determinar la eficacia y seguridad del tratamiento con ustekinumab. El 78,4 y el 80,6% de los adolescentes, respectivamente, que recibieron la mitad de la dosis estándar y la dosis estándar completa alcanzaron un PASI-75 a las 12 semanas, comparado con el 10,8% de los pacientes que recibieron placebo. Los inhibidores biológicos del IL-17 como el secukinumab e ixekizumab, y una molécula inhibitoria pequeña llamada apremilast también se usan para la psoriasis pediátrica. Los inhibidores de la interleucina 23 pueden tener un papel en el tratamiento de la enfermedad grave.

PRONÓSTICO

El pronóstico es mejor en los niños que presentan una enfermedad limitada. La psoriasis es una enfermedad para toda la vida que se caracteriza por un

curso con remisiones y exacerbaciones. Como complicación extracutánea destacan la artritis y diversos trastornos oculares. Las enfermedades metabólicas y cardiovasculares también son más frecuentes en los pacientes con psoriasis. Por ejemplo, se ha observado correlación entre el aumento del grado de obesidad y el síndrome metabólico asociado (hiperglucemia, hiperlipidemia, e hipertensión) y la gravedad de la psoriasis. Los pacientes con psoriasis muestran también una mayor frecuencia de accidente cerebral vascular, infarto de miocardio y otras enfermedades vasculares en épocas posteriores de la vida adulta. Un mecanismo propuesto para esta asociación es el estado proinflamatorio inducido por la psoriasis y por estos trastornos, aunque no está claro el sentido de la causalidad. Además, los niños que sufren de psoriasis tienen un riesgo mayor de tomar medicaciones psicotrópicas para la ansiedad o depresión, y tienen más probabilidades de declarar una deficiencia en la calidad de vida debido a su enfermedad crónica.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

676.2 Pitiriasis liquenoide

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

En el término pitiriasis liquenoide se incluye un espectro de trastornos, que van desde la pitiriasis liquenoide aguda (PLA) hasta la pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (PLEVA; enfermedad de Mucha-Habermann) y la PLC. La denominación de pitiriasis liquenoide como aguda o crónica hace referencia más al aspecto morfológico de las lesiones que a la duración de la enfermedad. No existe correlación entre el tipo de lesión al inicio y la duración de la enfermedad. Muchos pacientes manifiestan lesiones agudas y crónicas de forma simultánea y, ocasionalmente, se aprecia una transición de las lesiones de una a otra forma. Como resultado, algunos autores proponen usar pitiriasis liquenoide como el diagnóstico general en lugar de diferenciar entre PLC y PLEVA. Una variante poco frecuente, la enfermedad de Mucha-Habermann ulceronecrótica febril (EMHUNF) es un subtipo de PLEVA más grave y que puede amenazar la vida.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Hay dos teorías principales acerca de la etiología de la pitiriasis liquenoide. La primera defiende la aparición de una hipersensibilidad ante una infección en individuos genéticamente predispuestos. La segunda afirma que representa una proliferación monoclonal de linfocitos T en un contexto de discrasía de los linfocitos T cutáneos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La pitiriasis liquenoide es más frecuente entre la segunda y tercera década de la vida; aproximadamente el 30% de los casos surge antes de los 20 años con picos de incidencia a los 5 y 10 años de edad. La erupción global persiste durante meses o años y al final muestra tendencia a la remisión.

La PLC debutá de forma gradual con numerosas pápulas generalizadas de color pardo o rojizo, de 3-5 mm, que están cubiertas por una escama grisácea delgada (fig. 676.2). Las lesiones pueden ser asintomáticas o provocar un mínimo prurito y ocasionalmente se tornan vesiculosa, hemorrágicas, costrosas o sobreinfectadas. Cada pápula se aplana en 2-6 semanas y adquiere una coloración marrón y finalmente deja una mácula hiperpigmentada o hipopigmentada. Es poco frecuente que deje cicatriz. Se suelen encontrar diversos estadios de las lesiones en el tronco y las extremidades y en general respetan la cara, las palmas y las plantas, el cuero cabelludo y las mucosas.

La PLEVA se manifiesta con la aparición súbita de numerosas pápulas de 2 a 3 mm con un centro vesiculopustuloso y posteriormente purpúrico, cubiertas de una costra hemorrágica o necrótica adherida oscura y rodeadas de un halo eritematoso (fig. 676.3). Puede haber síntomas constitucionales, tales como fiebre, malestar, cefalea y artralgias durante 2-3 días tras el inicio. Las lesiones se distribuyen de forma difusa por el tronco y las extremidades, como en la PLC. Cada lesión cura en unas pocas semanas, dejando a veces una cicatriz varioliforme; los brotes sucesivos de pápulas dan lugar al característico aspecto polimorfo con lesiones en diferentes estadios de evolución.

La EMHUNF se manifiesta como fiebre alta y nódulos ulceronecróticos de hasta unos pocos centímetros de diámetro, que se distribuyen habitualmente en la parte anterior del tronco y las superficies flexoras de las extremidades



Fig. 676.2 Placas extensas con escamas finas de pitiriasis liquenoide crónica.



Fig. 676.3 Lesión necrótica con halo eritematoso de pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda.

superiores. La histopatología de las lesiones es congruente con PLEVA. Pueden aparecer ampollas hemorrágicas, úlceras mucosas, artritis, miocarditis, vasculitis, molestias abdominales, alteraciones hematológicas (anemia megaloblástica, pancitopenia, y coagulación intravascular diseminada) y sobreinfección de las lesiones cutáneas por *Staphylococcus aureus*. Estos pacientes pueden tener antecedentes previos de un diagnóstico de PLEVA. Mientras no haya un tratamiento estandarizado y haya casos de muertes, típicamente las lesiones ulceronecróticas curan en pocas semanas dejando cicatrices hipopigmentadas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En el estudio histológico la PLC muestra una capa córnea engrosada y parakeratósica, espongiosis epidérmica, un infiltrado perivasicular superficial de macrófagos y linfocitos de predominio CD8, que se puede extender a la epidermis, y en la dermis papilar un pequeño número de eritrocitos extravasados.

Las anomalías histológicas apreciadas en la PLEVA y la EMHUNF reflejan una naturaleza más grave. Se ve edema intercelular e intracelular en la epidermis, que puede derivar en una degeneración de los queratinocitos. Otras características consisten en un infiltrado mononuclear denso perivascular, tumefacción de las células endoteliales y extravasación de eritrocitos en la epidermis y la dermis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de la pitiriasis liquenoide hay que considerar la psoriasis en gotas, la pitiriasis rosada, los exantemas medicamentosos, la sífilis secundaria, los exantemas víricos, la papulosis linfomatoides y el liquen plano. El curso crónico de la pitiriasis liquenoide ayuda a descartar la pitiriasis rosada, los exantemas víricos y algunos exantemas medicamentosos. Para distinguirla del resto de enfermedades en el diagnóstico diferencial resulta útil una biopsia cutánea.

TRATAMIENTO

En general, la pitiriasis liquenoide se debe considerar una enfermedad benigna que no influye en la salud del niño. Cuando el paciente está asintomático, un lubricante para retirar la descamación excesiva constituye todo el tratamiento necesario. Cuando se necesita tratamiento, los fármacos de primera línea son antibióticos antiinflamatorios orales, como eritromicina (30-50 mg/kg/día durante 2-3 meses). Los esteroides tópicos (de potencia intermedia, aplicados dos veces al día) y los inhibidores de la calcineurina tópicos pueden ayudar a controlar el prurito y la inflamación, pero no modifican el curso de la enfermedad. La fototerapia (UVB-BE) es la segunda línea de tratamiento. El metotrexato debería reservarse para los casos con síntomas graves. La infrecuente EMHUNF debe ser tratada dentro del hospital; inicialmente puede requerir el uso de corticosteroides sistémicos, metotrexato, inmunoglobulina intravenosa o ciclosporina y cuando se consigue estabilizar o mejorar al paciente se puede cambiar a algunos de los tratamientos descritos antes.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

676.3 Queratosis pilosa

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

La queratosis pilosa es una erupción papulosa relativamente frecuente que se produce por la formación de tapones de queratina en los folículos pilosos. Muestra una herencia autosómica dominante con una penetración variable. Las zonas típicas de afectación son las caras extensoras de las extremidades superiores y los muslos, las mejillas y los glúteos. Las lesiones son parecidas a la piel de gallina; son pápulas foliculares, descamativas y no inflamatorias que no tienden a confluir. En general son asintomáticas, aunque pueden ser pruriginosas. A veces, la irritación de los tapones foliculares ocasiona un eritema que rodea las pápulas queratósicas (fig. 676.4). Un subgrupo de pacientes presenta queratosis pilosa asociada con telangiectasias faciales y uleritema ofriogénico, un trastorno cutáneo poco frecuente que se caracteriza por la presencia de pápulas queratósicas e inflamatorias faciales, las cuales pueden producir cicatrices, atrofia y alopecia. Las lesiones de la queratosis pilosa se asocian y acentúan con la piel seca, por lo que son más evidentes durante el invierno. La queratosis pilosa es más frecuente en los pacientes con dermatitis atópica y durante la infancia y el inicio de la edad adulta, y tienden a desaparecer en la tercera década de vida. El tratamiento es opcional. Entre las medidas orientadas a mejorar el prurito destaca la hidratación de la piel



Fig. 676.4 Tapones foliculares queratósicos rodeados de eritema en la queratosis pilosa.



Fig. 676.5 Medallón heráldico rodeado de lesiones de pitiriasis rosada.

con emolientes suaves. Las aplicaciones regulares de crema de urea al 10-40% o una crema o loción de un alfahidroxíaco como el ácido láctico pueden mejorar el aspecto de la queratosis pilosa, pero pueden agravar el prurito y la irritación. El tratamiento puede mejorar el proceso, pero no curarlo.

676.4 Líquen espinuloso

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

El líquen espinuloso es un trastorno infrecuente que aparece principalmente en niños y es más habitual en los varones. La etiología es desconocida. Las lesiones son placas irregulares y bien delimitadas de tapones foliculares queratósicos a modo de espinas. Las placas aparecen en cualquier localización del cuerpo y a menudo se distribuyen de manera simétrica por el tronco, los codos, las rodillas y las superficies extensoras de las extremidades. Aunque a veces son eritematosas o pruriginosas, las lesiones suelen tener el mismo color de la piel y son asintomáticas.

El tratamiento no suele ser necesario. En los pacientes a los que les preocupa el defecto estético se pueden prescribir hidratantes con urea (10-40%), que suelen ser eficaces para aplanar las proyecciones. En general, las placas desaparecen espontáneamente tras varios meses o años.

676.5 Pitiriasis rosada

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

La pitiriasis rosada es un trastorno papuloescamatoso benigno común que afecta frecuentemente a adolescentes y adultos jóvenes de 15-30 años de edad. La enfermedad se ve más frecuentemente en invierno, y es generalmente autolimitada.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología de la pitiriasis rosada es desconocida, aunque se sospecha la intervención de un virus, con el foco actual en los herpesvirus humanos 6 y 7. Un dato a favor del origen infeccioso es la tendencia a aparecer en cúmulos de casos (familiares), la presencia de un pródromo y de una variación estacional, y recaídas frecuentes, aunque el exantema en sí mismo no parece ser contagioso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es una erupción benigna y habitual que aparece con mayor frecuencia en los niños y adultos jóvenes. Aunque se puede preceder de pródromos, como fiebre, malestar, artralgias y faringitis, es raro que los niños se quejen de estos síntomas. El **medallón heráldico** suele preceder al exantema generalizado y puede encontrarse en cualquier región del cuerpo. Su tamaño suele ser superior al de las demás lesiones y varía entre 1 y 10 cm de diámetro y presenta una forma anular y un borde elevado con escamas finas y adherentes. Aproximadamente 5-10 días después de su aparición comienza una erupción simétrica y generalizada que afecta al tronco y la zona proximal de las extre-

midades (fig. 676.5). En la forma inversa de pitiriasis rosada se produce una afectación preferencial de la cara, el cuero cabelludo y la zona distal de las extremidades. Las lesiones surgen en brotes durante varios días. Las lesiones típicas son ovales o redondeadas, <1 cm de diámetro, ligeramente elevadas y de coloración entre rosada y marrón. La lesión desarrollada está cubierta por una escama que confiere a la piel un aspecto arrugado. Algunas lesiones se aclaran centralmente, lo que provoca una descamación en collar, adherida solo en la periferia. Entre las variantes infrecuentes figuran lesiones papulosas (más frecuente en niños de raza negra), vesiculosa, urticariaformes, hemorrágicas, anulares de gran tamaño y mucosas. El eje longitudinal de cada lesión se alinea siguiendo las líneas cutáneas; esta característica hace que en la espalda adquiera un patrón denominado **en árbol de Navidad**. Este seguimiento de las líneas de la piel es más apreciable en los pliegues axilares anterior y posterior y las regiones supraclaviculares. Las lesiones suelen ser asintomáticas, pero pueden presentar un prurito entre leve e intenso. La erupción dura entre 2 y 12 semanas y se resuelve sola. Cuando se resuelve, puede dejar una hiperpigmentación o hipopigmentación postinflamatoria intensa, sobre todo en personas de piel oscura. Estos cambios desaparecen en las semanas o meses siguientes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El medallón heráldico se puede confundir con la tiña corporal, un error que se puede evitar si se realiza un examen al microscopio de una preparación del raspado de las lesiones con hidróxido de potasio. La erupción generalizada es parecida a numerosas enfermedades, entre las que la sífilis secundaria es la más importante. Los exantemas medicamentosos, los exantemas víricos, la psoriasis en gotas, la PLC y la dermatitis numular también se confunden con la pitiriasis rosada.

TRATAMIENTO

El tratamiento no es necesario en los pacientes con pitiriasis rosada que están asintomáticos. Si la descamación es notable, puede resultar suficiente la aplicación de un emoliente suave. El prurito se puede controlar con lociones hidratantes que contengan mentol o alcanfor o con un antihistamínico oral para favorecer la sedación, en especial durante la noche, momento en el que el prurito puede ser molesto. En algunos casos se precisa un corticosteroide tópico de potencia intermedia para aliviar el prurito. La exposición a la luz natural y la fototerapia con UVB-BE pueden reducir la duración y gravedad de la enfermedad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

676.6 Pitiriasis rubra pilaris

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología de la pitiriasis rubra pilaris es desconocida. Durante la infancia se han visto casos hereditarios de transmisión autosómica dominante o recesiva, aunque la mayoría son esporádicos. Algunos estudios indican que el TNF- α está implicado en el desarrollo de la enfermedad, pero otras hipótesis

alternativas sobre posibles factores causales incluyen una alteración del metabolismo de la vitamina A, traumatismos, infecciones, inmunosupresión y exposición a la luz UV.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Esta infrecuente dermatosis inflamatoria muestra una variabilidad bien reconocida en la presentación y evolución clínica. A menudo tiene un inicio insidioso con eritema y descamación difusa del cuero cabelludo, que resulta indistinguible de la dermatitis seborreica, y con hiperqueratosis palmoplantar gruesa (*fig. 676.6A*). También son frecuentes las lesiones en los codos y las rodillas (*v. fig. 676.6B*) y algunos pacientes desarrollan una eritrodermia generalizada. La lesión primaria característica es una pápula firme, cupuliforme, diminuta y de coloración rosada a rojiza que tiene un tapón queratósico central ubicado en un folículo piloso. Estas pápulas confluyen formando grandes placas anaranjadas eritematosas y bien delimitadas, recubiertas por una zona de descamación, en cuyo interior se aprecian zonas de piel normal. Las pápulas típicas en el dorso de las primeras falanges son palpables con facilidad. En la cavidad oral se pueden encontrar placas o pápulas grises, que se parecen a las del liquen plano. En las uñas hay cambios distróficos que se parecen a los de la psoriasis. Las lesiones suelen provocar prurito. En los niños el pronóstico de resolución final es relativamente bueno.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre el diagnóstico diferencial cabe citar la ictiosis, la dermatitis seborreica, la queratodermia palmoplantar y la psoriasis.

HISTOLOGÍA

La biopsia cutánea contribuye a diferenciar esta enfermedad de la psoriasis y la dermatitis seborreica. Muestra tapones foliculares, acantosis epidérmica, infiltrados perivasculares, un patrón en damero de ortoqueratosis y parakeratosis y una granulosa intacta.

TRATAMIENTO

Es difícil evaluar los diferentes regímenes terapéuticos debido a que la pitiriasis rubra pilaris tiene un curso caprichoso, con exacerbaciones y remisiones. La aplicación de lubricantes resulta útil en los casos leves. Los fármacos tópicos, como corticosteroides de potencia media a alta, los queratolíticos (urea, ácido salicílico), los análogos de vitamina D (calcipotrieno), los retinoides (tazaroteno, tretinoína) y el alquitran se pueden administrar combinados con fármacos sistémicos en la enfermedad diseminada o como monoterapia en la forma localizada. Cuando se necesita un tratamiento adicional, se administran retinoides orales (isotretinoína 1 mg/kg/día o



Fig. 676.6 Pitiriasis rubra pilaris. A, Hiperqueratosis palmar anaranjada. B, Lesiones en el codo.

acitretina 0,5-1 mg/kg/día) como fármacos de primera línea y el metotrexato se reserva como fármaco de segunda línea. Entre las opciones de tercera línea destacan los inhibidores biológicos de TNF- α , la ciclosporina, la azatioprina y la fototerapia con UVB-BE.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

676.7 Enfermedad de Darier (queratosis folicular)

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La enfermedad de Darier es un trastorno genético poco frecuente que se hereda de forma autosómica dominante y se debe a mutaciones del gen ATP2A2. Este gen codifica una bomba de calcio celular, SERCA2, cuya disfunción determina la pérdida de adhesión entre las células epidérmicas y una queratinización anormal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio tiene lugar habitualmente al final de la infancia y persiste durante toda la vida. Las lesiones típicas consisten en pápulas verrugosas pequeñas, firmes y de color carnosos, que no siempre presentan una distribución folicular. En último término, adquieren unas costras grasientas, amarillentas y malolientes, que confluyen para formar grandes placas vegetantes de tonalidad marrón grisácea (*fig. 676.7*). Normalmente se hallan afectados el cuero cabelludo, la cara, el cuello, los hombros, el tórax, la espalda, las axilas, las flexuras de las extremidades y las ingles con una distribución simétrica. En la mucosa labial, la lengua, la mucosa bucal, la faringe, la laringe y la vulva aparecen pápulas, fisuras, costras y úlceras. La hiperqueratosis palmoplantar y la distrofia ungual con hiperqueratosis subungueal y la presencia de bandas longitudinales rojas y blancas son características variables. Puede haber prurito intenso, infección secundaria, olor pestilente y agravamiento de las lesiones con la exposición solar. Se han reconocido varios estímulos que exacerbaban el proceso: sudor, exposición a la luz UV, calor, roce, cirugías e infecciones; por eso, la enfermedad de Darier sigue un curso crónico recidivante, que suele empeorar en el verano.

HISTOLOGÍA

Los signos histológicos son diagnósticos. La hiperqueratosis con formación de tapones de queratina, la separación intraepidérmica (acantólisis) con formación de hendiduras suprabasales y células epidérmicas disqueratósicas son rasgos característicos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La enfermedad de Darier se puede confundir principalmente con la dermatitis seborreica, la acantosis nigricans, las verrugas planas juveniles o la enfermedad de Hailey-Hailey.



Fig. 676.7 Pápulas coalescentes en una gran placa en la espalda de un paciente con enfermedad de Darier.

TRATAMIENTO

El tratamiento es inespecífico y se inicia con emolientes y evitando los estímulos desencadenantes. El tratamiento de primera línea de los casos leves/localizados incluye corticosteroides de potencia baja a media; el tratamiento de segunda línea son los retinoides tópicos. Otros tratamientos posibles incluyen fármacos queratolíticos tópicos (urea, ácido láctico), lavados con antisépticos (triclosán, gluconato de clorhexidina o blanqueamiento) o inhibidores de la calcineurina. La enfermedad más grave/generalizada se trata con isotretinoína o acitretina oral (0,5-1 mg/kg/día durante 3-4 meses). Las infecciones secundarias son comunes y se deben tratar de forma adecuada. Los tratamientos más novedosos que se están investigando actualmente son los anticuerpos anti-IL-6, inhibidores de la ciclooxygenasa 2 (COX2) y miglustat (un inhibidor de la enzima glucosilceramida sintasa).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

676.8 Líquen nítido

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología del líquen nítido es desconocida, pero se ha relacionado con alteraciones del sistema inmune.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se trata de una erupción papulosa poco frecuente, crónica y benigna que se caracteriza por la aparición de diminutas pápulas (1-2 mm) firmes, brillantes, de superficie plana y tamaño uniforme. Con frecuencia las pápulas son del color de la piel normal, aunque pueden ser rosadas o rojizas. En los individuos de raza negra suelen estar hipopigmentadas (fig. 676.8). Entre las localizaciones predilectas figuran los genitales, el abdomen, el tórax, los antebrazos, las muñecas y las zonas internas de los muslos. Las lesiones pueden ser escasas o numerosas y formar placas extensas; si se examinan cuidadosamente se pueden ver pápulas de distribución lineal en un trayecto de raspado (fenómeno de Koebner), lo que constituye un dato útil para el diagnóstico dado que aparece únicamente en algunas enfermedades. El líquen nítido se presenta en todos los grupos de edad, pero es más prevalente en niños en edad escolar y adultos jóvenes. Los pacientes suelen estar asintomáticos y no hay manifestaciones constitucionales, aunque el prurito puede ser grave. Las lesiones se pueden confundir con las del líquen plano, y ambos procesos pueden coexistir.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La queratosis pilosa generalizada también se confunde con el líquen nítido, pero la localización folicular de las pápulas y la ausencia del fenómeno de Koebner en la primera permiten su distinción. Las verrugas planas, cuando son pequeñas y de tamaño uniforme, recuerdan en algunas ocasiones al líquen nítido.



Fig. 676.8 Pápulas uniformes, ligeramente hipopigmentadas, del líquen nítido.

HISTOLOGÍA

Aunque el diagnóstico es clínico, a veces está indicado realizar una biopsia. Las pápulas del líquen nítido constan de nidos bien delimitados de linfocitos e histiocitos en la zona superior de la dermis, abrazados por unas crestas interpapilares epidérmicas con forma de garra.

TRATAMIENTO

El curso del líquen nítido se prolonga durante meses o años, aunque las lesiones tienden a involucrar completamente. No se necesita tratamiento, pero pueden emplearse corticosteroides tópicos de potencia intermedia o elevada para el prurito.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

676.9 Líquen estriado

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Se cree que el líquen estriado se produce por una combinación de predisposición genética con un patrón en mosaico en la piel (siguiendo las líneas de Blaschko) y un desencadenante infeccioso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El líquen estriado es una erupción benigna y autolimitada que consiste en una banda lineal continua o discontinua de pápulas con una distribución que sigue las líneas de Blaschko. La lesión esencial consiste en una pápula hipopigmentada o rosada, de superficie plana y cubierta de una fina escama. Estas pápulas confluyen formando múltiples bandas o placas. Las pápulas se van sustituyendo de forma gradual por máculas hipopigmentadas, que pueden ser la lesión inicial en algunos casos. La erupción evoluciona a lo largo de días o semanas en un niño por lo demás sano, permanece estable durante semanas o meses y desaparece sin secuelas habitualmente en 2 años. Suelen ser asintomáticas, aunque algunos niños refieren prurito. Cuando están afectados el pliegue ungueal proximal y la matriz puede haber distrofia ungueal (fig. 676.9).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El líquen estriado se puede confundir con otras enfermedades. La placa inicial, hasta que adquiere la forma lineal, se parece a una de eczema papuloso o un líquen nítido. El líquen plano lineal y la psoriasis lineal se suelen acompañar de lesiones individuales típicas en otras localizaciones. El nevo epidérmico lineal es una lesión permanente que a menudo se torna más hiperqueratósica e hiperpigmentada que las del líquen estriado.

TRATAMIENTO

El tratamiento no es necesario y en general no resulta muy eficaz. Cuando el prurito constituye un problema en un paciente con un líquen estriado, se puede mitigar con un corticosteroide tópico de potencia intermedia o un inhibidor de la calcineurina tópico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.



Fig. 676.9 Líquen estriado con distrofia ungueal.

676.10 Líquen plano

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La causa del líquen plano es desconocida, pero se postula que es el resultado de una agresión inmune a la piel por linfocitos T citotóxicos. La causa es desconocida, pero la granzima B, la perforina y la granulisina se encuentran elevadas de manera importante en la piel afectada de líquen plano. Puede existir una predisposición genética y otros estímulos desencadenantes propuestos incluyen la exposición a metales, algunos fármacos, las hepatopatías, las vacunas (sobre todo la hepatitis B) y las infecciones (sobre todo por virus de la hepatitis C).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es una enfermedad infrecuente en los niños pequeños y más aún en los mayores. Se observa con mayor frecuencia en niños del subcontinente indio y de origen afroamericano. La forma clásica de líquen plano es el subtipo más frecuente en niños y suele debutar de forma eruptiva aguda. Las lesiones erupcionan de forma explosiva, muy parecida a un exantema vírico, y se diseminan hasta afectar a la mayor parte de la superficie corporal. La lesión elemental es una pápula poligonal violácea bien delimitada, con unas líneas delgadas blancas finas en la superficie (líneas de Wickham) o escamas. Las pápulas pueden confluir para formar grandes placas (fig. 676.10). Son intensamente pruriginosas y el rascado desencadena la aparición de nuevas pápulas (fenómeno de Koebner), de manera que se aprecian líneas de lesiones. Las localizaciones predilectas son las caras flexoras de las muñecas, los antebrazos, las zonas internas de los muslos y los tobillos.

También hay formas de líquen plano hipertrófico, lineal, ampolloso, atrófico, anular, folicular, erosivo, ulceroso y actínico en niños. Las lesiones típicas de las mucosas son pápulas blanquecinas puntiformes, que coalescen para formar patrones reticulados y enrejados en la mucosa oral. Es frecuente encontrar úlceras erosivas en la mucosa oral, que también pueden afectar al tubo digestivo. La afectación ungual puede ocasionar distrofia ungual. La enfermedad puede persistir durante meses o años, si bien acaba por producirse una resolución espontánea en la mayoría de los casos. Tras la resolución de las lesiones suele quedar una hiperpigmentación intensa durante un periodo prolongado.

HISTOLOGÍA

Los hallazgos histopatológicos son específicos. Se observa hiperqueratosis, acantosis irregular, hipergranulosis en forma de cuña, queratinocitos apoptóticos en la parte inferior de la epidermis y superior de la dermis y degeneración de células basales con un infiltrado linfocitario en banda en la unión dermoepidérmica. Con frecuencia se ve incontinencia pigmentaria. Está indicado realizar una biopsia cuando el diagnóstico no está claro.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en aliviar el prurito y disminuir las lesiones cutáneas. El tratamiento de primera línea con un corticosteroide tópico de alta potencia aplicado dos veces al día es eficaz para la enfermedad localizada en el tronco o las extremidades; las lesiones de la cara o los genitales pueden tratarse con esteroides de potencia baja o intermedia. Otras alternativas a los



Fig. 676.10 Pápulas violáceas, poligonales y planas del líquen plano.

corticosteroides tópicos son los inhibidores de la calcineurina o los análogos de la vitamina D. Las lesiones más gruesas pueden necesitar inyecciones de corticosteroides intralesionales. A menudo se añaden antihistamínicos orales (hidroxicina) para el prurito. Se emplean ciclos cortos de glucocorticoides sistémicos o fototerapia (UVB-BE) como abordaje de segunda línea para los casos poco frecuentes que sufren lesiones diseminadas intratables. Otros fármacos con eficacia demostrada son los retinoides orales (acitretina), la dapsona, el metronidazol, la griseofulvina y el metotrexato.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

676.11 Poroqueratosis

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las poroqueratosis son un grupo de dermatosis poco comunes que se deben a un trastorno de la queratinización epidérmica. La etiología es desconocida excepto en la forma actínica diseminada que es secundaria a la exposición solar crónica. La hipótesis clásica propone una expansión periférica debido a la clonación de un querancito epidérmico mutante localizado en el lugar de la patología. Puede estar implicada la susceptibilidad genética con una transmisión autosómica dominante y la inmunosupresión (en particular el trasplante de órganos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las poroqueratosis es una enfermedad rara, crónica y progresiva de la queratinización. La lesión típica es una pápula o placa atrófica con un reborde de hiperqueratosis circundante, que se denomina lámina cornoide. Se han definido numerosas formas: placas solitarias, poroqueratosis lineal, lesiones hiperqueratósicas palmoplantares, lesiones eruptivas diseminadas y poroqueratosis actínica superficial. La **poroqueratosis clásica de Mibelli** es más habitual en los varones y surge en la infancia. Las localizaciones predominantes son las extremidades, la cara, los genitales, las mucosas, las palmas y las plantas. La lesión primaria consiste en una pápula queratósica pequeña que crece periféricamente, de manera que el centro se deprime y el borde forma una pared elevada o collarate (fig. 676.11). La configuración de la placa puede ser redondeada, ovalada o polícílica. El borde elevado está dividido por un pequeño surco por el que asoman diminutas proyecciones cornificadas. La zona central atrófica es amarillenta, gris o marrón y esclerótica, lisa y seca, mientras que el borde hiperqueratósico es gris oscuro, marrón o negro. La **poroqueratosis lineal** es más frecuente también en la infancia y sigue típicamente la distribución de las líneas de Blaschko. La enfermedad es lentamente progresiva, así como relativamente asintomática, aunque algunos pacientes refieren prurito o dolor.

HISTOLOGÍA

La biopsia cutánea se considera innecesaria en general, pero muestra la característica lámina cornoide (un tapón de células del estrato córneo con núcleos retenidos) que es la responsable del reborde lineal constante de estas lesiones. Falta la capa granulosa por debajo de la lámina cornoide.



Fig. 676.11 Gran placa de poroqueratosis de Mibelli con borde elevado y centro hundido.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial se engloban las verrugas, los nevos epidérmicos, el liquen plano, el granuloma anular, la tiña corporal, el eczema numular, la pitiriasis rosada y la elastosis perforante serpiginosa.

TRATAMIENTO

Ningún tratamiento es uniformemente eficaz, de forma que las decisiones terapéuticas dependen sobre todo del tamaño de la lesión, la localización, los síntomas y las preferencias del paciente. La mayor parte de las lesiones son asintomáticas y no necesitan ninguna intervención; sin embargo, cuando es preciso tratamiento se han empleado opciones farmacológicas (análogos tópicos de la vitamina D, retinoides tópicos, 5-fluorouracilo tópico, imiquimod tópico o retinoides orales [exclusivamente en casos graves]), tratamientos destructivos (crioterapia con nitrógeno líquido, electrodesección y curetaje o diversos tipos de láser) y extirpación quirúrgica. En general se debe empezar probando fármacos tópicos menos agresivos. Siempre se debería recomendar una buena protección solar para reducir el riesgo de malignización.

PRONÓSTICO

Típicamente, el curso de la poroqueratosis es lentamente progresivo, con un aumento en el tamaño y el número de las lesiones del individuo. En algunos casos se puede producir una resolución espontánea, mientras que de manera infrecuente las lesiones de poroqueratosis pueden sufrir una transformación maligna y desembocar en un carcinoma espinocelular. Las lesiones con alto riesgo parecen que son las más duraderas (una media de duración de 33,5 años), mayor tamaño, y de localización en las extremidades.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

676.12 Síndrome de Gianotti-Crosti (acrodermatitis papulosa)

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La patogenia del síndrome de Gianotti-Crosti, también conocido como acrodermatitis papulosa, no está aclarada, pero se ha postulado que se deba a una reacción inmunológica a infecciones víricas o inmunizaciones. Históricamente se ha asociado sobre todo a la infección por el virus de Epstein-Barr, el virus de la hepatitis B (principalmente en países que no aplican programas de vacunación generales durante la infancia), el virus Coxsackie A16 y el virus parainfluenza, además de otras muchas vacunaciones infantiles.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La erupción característica es benigna y afecta principalmente a niños menores de 5 años aproximadamente una semana después de una enfermedad viral. Los casos suelen ser esporádicos, pero se han descrito epidemias. Las lesiones cutáneas son pápulas de pequeño tamaño, monomorfas, de color rojo pardo o cobrizo, firmes y con un tamaño de entre 1 y 10 mm (fig. 676.12), aunque existe una variabilidad importante de las lesiones entre distintos pacientes. A menudo, las pápulas parecen vesículas, aunque



Fig. 676.12 Múltiples pápulas rojas y planas del síndrome de Gianotti-Crosti.

cuando se abren no se obtiene líquido. A veces se tornan hemorrágicas. En las extremidades se pueden ver pápulas en distribución lineal (**fenómeno de Koebner**) tras un traumatismo local menor. Las pápulas aparecen en brotes y pueden ser muy abundantes y coalesce formando placas, lo que determina una erupción simétrica en la cara, las orejas, las nalgas y los miembros, incluidas las palmas y plantas. El tronco está relativamente respetado, al igual que el cuero cabelludo y las mucosas. En ocasiones la erupción se acompaña de fiebre y malestar, con pocos síntomas constitucionales más. La infección viral subyacente puede causar signos y síntomas como adenopatías generalizadas y hepatomegalia en los casos con viremia de hepatitis B. La erupción se resuelve espontáneamente, aunque puede tardar hasta 2 meses. Puede persistir cierta pigmentación residual, pero no cicatrices.

HISTOLOGÍA

La biopsia cutánea en el síndrome de Gianotti-Crosti es inespecífica y se caracteriza por un infiltrado mononuclear perivasculares dérmicos, una tumefacción del endotelio capilar y espongiosis y paraqueratosis epidérmica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El síndrome de Gianotti-Crosti se puede confundir con otros exantemas víricos, el eritema infeccioso, el liquen plano, el eritema multiforme y la púrpura de Henoch-Schönlein.

TRATAMIENTO

Las lesiones son típicamente asintomáticas y se resuelven de forma espontánea, por lo que no necesitan tratamiento. Cuando existe, se puede aliviar el prurito aplicando emolientes o una loción de calamina. Los corticosteroides tópicos de potencia intermedia pueden aliviar el prurito, pero no modifican la evolución de la enfermedad. Los antihistamínicos sedantes a la hora de acostarse también pueden ser útiles.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

676.13 Acantosis nigricans

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

Véase también el capítulo 60.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las lesiones cutáneas pueden ser genéticas por mutaciones en los genes de los receptores de los factores de crecimiento de fibroblastos o adquirida como manifestación de resistencia a la insulina. En los casos familiares, la acantosis nigricans se hereda de forma autosómica dominante y se desarrolla en la lactancia. La resistencia a la insulina, con hiperinsulinismo compensador, puede hacer que la insulina se une y active los receptores del factor de crecimiento seudoinsulínico, lo que estimula el crecimiento epidérmico y fibroblástico. Las causas frecuentes de resistencia a la insulina en niños son la obesidad y la diabetes mellitus, y más del 60% de los niños con un índice de masa corporal superior al 98% presenta acantosis nigricans. Otras patologías endocrinas también están implicadas como causas potenciales subyacentes como el hipogonadismo pituitario, el síndrome de Cushing, el síndrome de ovarios poliquísticos, la enfermedad tiroidea, y la acromegalia, así como ciertos fármacos (insulina, anticonceptivos orales y otras hormonas sexuales, ácido nicotínico, corticoesteroides y heroína). En las formas paraneoplásicas (infrecuentes en los niños) los factores de crecimiento secretados por el tumor inducen la acantosis nigricans.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La acantosis nigricans se caracteriza por la aparición de placas hiperqueratósicas, hiperpigmentadas y aterciopeladas simétricas con una exacerbación de las líneas de la piel en áreas de intertrigo. Las localizaciones más frecuentes son la parte posterior del cuello y las axilas (fig. 676.13), aunque también se describen en los pliegues inframamarios, las ingles, la zona interna de los muslos y la región anogenital. Antes de aparecer estas placas, los pacientes perciben que la piel afectada está como «sucia», pero no consiguen limpiarla. Las lesiones cutáneas son asintomáticas salvo que se maceran e infecten de forma secundaria. La acantosis nigricans es más frecuente en niños afroamericanos, nativos americanos e hispanos. La gravedad clínica y las características histopatológicas de la acantosis nigricans se correlacionan de forma positiva con el grado de hiperinsulinismo y obesidad. El **diagnóstico diferencial** incluye la papilomatosis confluyente y reticulada, la enfermedad de Addison, pelagra y eritrasma.



Fig. 676.13 Hiperpigmentación aterciopelada axilar en acantosis nigricans.



Fig. 677.1 Aspecto típico de un bebé colodión.

HISTOLOGÍA

Las alteraciones histológicas fundamentales son papilomatosis e hiperqueratosis en lugar de acantosis o un exceso de formación de pigmento. Puede identificarse un ligero infiltrado inflamatorio dérmico.

TRATAMIENTO

El tratamiento trata de curar el trastorno subyacente. La acantosis nigricans en los niños obesos se asocia a factores de riesgo de alteraciones en la homeostasis de la glucosa, por lo que se debe asesorar a las familias sobre las causas y las consecuencias de dichas alteraciones para motivarles a modificar su estilo de vida a fin de disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus. En los pacientes obesos con acantosis nigricans, la reducción del peso debe ser el objetivo principal. Si se sospecha de un fármaco o de una neoplasia, generalmente la retirada del agente o tratamiento del cáncer lo解决. La aparición de lesiones cutáneas responde mal al tratamiento médico local; algunos pacientes se benefician del uso de queratolíticos tópicos (crema de urea al 40% o crema de lactato de amonio al 12%) y de fármacos que inhiben la proliferación de queratinocitos (análogos de la vitamina D y retinoides tópicos).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 677

Trastornos de la queratinización

Kari L. Martin

ALTERACIONES DE LA CORNIFICACIÓN

Las alteraciones mendelianas de la cornificación (ictiosis) son un grupo destacado de enfermedades hereditarias que se caracterizan clínicamente por patrones de descamación e histopatológicamente por hiperqueratosis. Se distinguen por su modo de herencia, características clínicas, defectos asociados y hallazgos histológicos (tablas 677.1 y 677.2). En este momento se está realizando un gran esfuerzo para clasificar mejor la correlación entre genotipo y fenotipo de estas enfermedades. Las dos categorías principales de la enfermedad ictiásica se diferencian en si la afectación se limita a la piel o si tiene asociaciones sindrómicas.

BEBÉ COLODIÓN

El bebé colodión no es una entidad única sino un fenotipo neonatal que aparece con mayor frecuencia en bebés que muestran ictiosis laminar (IL) o eritrodermia ictiosiforme congénita (EIC). Más raramente, un bebé colodión evoluciona a otras formas de ictiosis o a la enfermedad de Gaucher y, en un pequeño número, se convierten en bebés sanos sin ningún tipo de enfermedad cutánea crónica.

En el momento del nacimiento, los bebés colodión se encuentran recubiertos por una membrana gruesa y tensa semejante a un pergamino oleoso o colodión (fig. 677.1), que se desprende más adelante. Los neonatos afectados tienen ectropión (eversión de los párpados lejos del globo ocular), pabellones auriculares y nariz aplastadas y labios fijos en configuración anular. El pelo puede estar ausente o perforar el recubrimiento córneo anormal. La membrana se rompe con los movimientos respiratorios iniciales y poco después del nacimiento se empieza a descamar en forma de grandes láminas. El ingreso del neonato en una unidad de cuidados intensivos y un entorno muy húmedo y la aplicación de lubricantes no oclusivos facilita el desprendimiento de la membrana. El desprendimiento total puede tardar varias semanas y en algunas zonas se puede formar una nueva membrana.

La morbilidad y la mortalidad neonatal se deben a infecciones cutáneas, neumonía aspirativa (de material escamoso), hipotermia o deshidratación hipernatrémica por la pérdida transcutánea excesiva de líquidos como resultado del aumento de la permeabilidad de la piel. La evolución es impredecible y el pronóstico exacto depende de la identificación de la ictiosis asociada de base.

ICTIOSIS NO SINDRÓMICAS

Ictiosis vulgar

Etiología y patogenia

La ictiosis vulgar se debe a mutaciones autosómicas dominantes o recesivas en el gen de la filagrina. Esta es un filamento-agregado proteico que condensa los filamentos de queratina del citoesqueleto, provocando el colapso de las células granulares en las clásicas células escamosas aplanadas. Las mutaciones en la filagrina conducen a la ausencia o reducción importante de gránulos de queratohialina.

Manifestaciones clínicas

La ictiosis vulgar constituye el trastorno de la queratinización *más frecuente*, con una incidencia aproximada de 1/250 nacidos vivos. El inicio suele tener lugar en el primer año de vida. En la mayoría de los casos es leve, y solo se aprecia una ligera aspereza de la superficie cutánea. La descamación es más importante en las caras extensoras de las extremidades, en especial en las piernas (fig. 677.2). Las flexuras están respetadas y el abdomen, el cuello y la cara se encuentran relativamente libres de enfermedad. No es raro observar queratosis pilosa, en especial en los brazos y los muslos, pliegues acentuados e hiperqueratosis de las palmas y las plantas y atopia. La descamación es más pronunciada durante los meses de invierno y puede desaparecer completamente si el tiempo es caluroso. No existen alteraciones asociadas en el pelo, los dientes, las mucosas u otros órganos.

Tratamiento

La descamación disminuye con la aplicación diaria de emolientes o lubricantes que contengan urea (10-40%), ácido salicílico o un alfa hidroxácido, por ejemplo, ácido láctico (5-12%).

Ictiosis ligada al cromosoma X

Etiología y patogenia

La ictiosis ligada al cromosoma X supone un déficit de sulfatasa esteroidea que hidroliza el sulfato de colesterol y otros esteroides sulfatados a colesterol. El sulfato de colesterol se acumula en el estrato córneo y en el plasma. En la epidermis este acúmulo provoca una desorganización de las capas

Tabla 677.1 Trastornos de la cornificación que suelen presentarse en las primeras semanas de vida

TRASTORNO	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	MUTACIÓN	MÉTODO DE DIAGNÓSTICO VISUAL
Ictiosis en arlequín	AR	Escama gruesa, tipo armadura, con fisuras	ABCA12	Clínico
Bebé colodión	AR generalmente	Membrana colodión brillante	Varias	Clínico
Ictiosis recesiva ligada al cromosoma X	Recesiva ligada al X	Membrana colodión Pueden existir alteraciones genitales	Sulfatasa esteroidea	Sulfato de colesterol plasmático
Ictiosis laminar	AR generalmente	Membrana colodión	Transglutaminasa 1 ABCA12 CYP4F22	Clínico
Eritrodermia ictiosiforme congénita	AR	Membrana colodión	Transglutaminasa 1 ALOX12B ALOXE3	Clínico
Ictiosis epidermolítica	AD	Escamas y ampollas	Queratinas 1, 10, 2e	Clínico e histológico
Ictiosis <i>hystrix</i>	AD	Placas de hiperqueratosis	Queratina 1, GJB2	Clínico
Descamación cutánea familiar	AR	Descamación superficial	Tipo A- CHST8 Tipo B pérdida de corneodesmina	Clínico e histológico
Síndrome de Sjögren-Larsson	AR	Engrosamiento cutáneo variable Retraso mental, del desarrollo Diplejia espástica Convulsiones «Puntos brillantes»	FAD	Clínico y cultivo de fibroblastos para FAD
Enfermedad por depósito de lípidos neutros	AR	Membrana colodión o eritrodermia ictiosiforme	CGI58	Frotis sanguíneo para neutrófilos polimorfonucleares vacuolados
Síndrome de Netherton (v. también tabla 677.2)	AR	Eritrodermia ictiosiforme	SPINK 5	Clínico; examen del pelo en la infancia tardía
		Pelo ralo, a menudo retraso del desarrollo	Desconocida	Clínico y microscopía del pelo, contenido de sulfuro en el pelo
Síndrome KID (queratitis con ictiosis y sordera)	Puede ser AD o AR	Piel curtida, eritroqueratodermatoso o gruesa, con pápulas punteadas	GJB2	Clínico; potenciales evocados auditivos
Síndrome CHILD (hemidiplasia congénita con eritrodermia ictiosiforme y defectos en las extremidades)	Dominante ligada al X	Alopecia Descamación cerosa, unilateral, amarillenta Hemidiplasia Defectos en las extremidades	NSDHL	Clínico
Síndrome de Conradi-Hünermann	Dominante ligada al X	Escama psoriasisiforme, gruesa, sobre eritroderma, dispuesta a lo largo de las líneas de Blaschko Aciortamiento proximal de las extremidades	ARSE	Clínico
Ictiosis folicular	Recesiva ligada al X, generalmente	Hiperqueratosis folicular marcada Alopecia Fotofobia	MBTPS2	Clínico
Síndrome CHIME (colobomas oculares, defectos cardíacos, dermatosis ictiosiforme, retraso mental y alteraciones auriculares)	AR	Placas eritematosas ictiósicas Defectos cardíacos, cara típica Colobomas retinianos	PIGL	Clínico
Enfermedad de Gaucher	AR	Membrana colodión Hepatoesplenomegalia	β -glucocerebrosidasa	Clínico; cultivos de fibroblastos

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; FAD, aldehído deshidrogenasa grasa.

De Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB: *Textbook of neonatal dermatology*, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 277.

lipídicas intercelulares, lo cual induce un defecto de la barrera y retrasa la degradación de los corneodesmosomas, que tiene como resultado una retención de corneocitos.

Manifestaciones clínicas

Al nacer puede existir exfoliación, pero habitualmente comienza a los 3-6 meses de vida. La descamación es más pronunciada en los laterales

del cuello, la parte inferior de la cara, las regiones preauriculares, la zona anterior del tronco y las extremidades, en especial las inferiores. Las flexuras del codo (fig. 677.3) y la rodilla suelen estar respetadas, pero en ocasiones presentan una afectación leve. Las palmas y las plantas pueden estar ligeramente engrosadas, aunque habitualmente están respetadas. La enfermedad empeora de modo progresivo en gravedad y extensión. No existe queratosis pilosa ni una mayor incidencia de atopia. En la infancia

Tabla 677.2 Diagnóstico diferencial del síndrome de Netherton: trastornos con ictiosis y alopecia (solo trastornos hereditarios)*

TRASTORNO	HERENCIA	GEN	CARACTERÍSTICAS QUE RECUERDAN AL SÍNDROME DE NETHERTON	DIFERENCIAS CON EL SÍNDROME DE NETHERTON
Síndrome SAM	AR Mutaciones con pérdida de función	DSG1	EIC con QPP, no membrana de colodión; fallo de medro; hipernatremia; defecto de barrera; IgE elevada; malabsorción; esofagitis eosinofílica; alergias alimentarias múltiples; infecciones recurrentes; hipotricosis; hipoalbuminemia	Pueden tener microcefalia, déficit de hormona de crecimiento, retraso del desarrollo, defectos cardíacos; dermatitis psoriasisiforme con acantólisis en áreas de la piel; ausencia de desmogleína
Déficit ADAM17	AR Mutaciones con pérdida de función	ADAM17	Eritrodermia psoriasisiforme/pústulas ampliamente distribuidas; fallo de medro; malabsorción; pelo corto, quebradizo; infecciones recurrentes	Diarrea sanguinolenta; cardiomiopatía/cardiomiositis
Déficit EGFR	AR Mutaciones con pérdida de función	EGFR	Pústulas con eritema, escamas y ampliamente distribuidas; alopecia; fallo de medro, diarrea acuosa, IgE elevada y eosinofilia, hipernatremia, hipoalbuminemia; bronquiolitis recurrente	Alteraciones cardiovasculares
Tricotiodistrofia	AR Mutaciones con pérdida de función	ERCC2, ERCC3, GTF2H5, C7Orf11	Ictiosis similar a EIC; pelo corto, frágil; visión por microscopio polarizado de defecto del tallo del pelo en «cola de tigre»	Pueden tener déficits intelectuales, disminución de la fertilidad, talla baja y fotosensibilidad
IHS (también llamada síndrome de ictiosis autosómica recesiva con hipotricosis)	AR Mutaciones con pérdida de función	ST14 (codifica la matriptasa); procesamiento anormal de la filagrina	Ictiosis generalizada, congénita con respeto de la cara, palmas, plantas; alopecia difusa no cicatrizable del cuero cabelludo, cejas, y pestañas desde el nacimiento, pero mejora a pelo escaso, rebelde durante la adolescencia y simple regresión de la línea frontal de pelo en la edad adulta	Pueden tener atrofoderma folicular e hipotricosis parcheada; fotofobia por alteraciones corneales; blefaritis; alteraciones dentales; visión del pelo al microscopio puede mostrar <i>pili torti</i> o <i>pili bifurcati</i>
IHCE (o síndrome NISCH)	AR Mutaciones con pérdida de función	CLDN1 (codifica la claudina 1, proteína estructural de la unión estrecha)	Escamas congénitas, generalizadas, predominantemente en las extremidades y el abdomen y respetando los pliegues cutáneos, palmas y plantas; pelo áspero, rizado con alopecia cicatricial frontotemporal	Hipoplasia congénita de los ductus biliares o colangitis esclerosante que deriva a una ictericia neonatal con hepatomegalia; oligodontia, y displasia del esmalte; el frotis de sangre periférica muestra eosinófilos pequeños y vacuolas de queranocitos sin contenido lípido

AR, autosómico recesivo; EIC, eritrodermia ictiosiforme congénita; Ig, inmunoglobulina; IHCE, ictiosis-hipotricosis-colangitis esclerosante; IHS, síndrome ictiosis-hipotricosis; NISCH, ictiosis-colangitis esclerosante neonatal; QPP, queratodermia palmoplantar; SAM, dermatitis grave-múltiples alergias- desgaste metabólico.

*El síndrome de Netherton se debe distinguir también de la dermatitis atópica grave y trastornos de inmunodeficiencias.



Fig. 677.2 Escamas sobre la región tibial anterior en la ictiosis vulgar.



Fig. 677.3 Respeto de la fosa antecubital en la ictiosis ligada al cromosoma X.

tardía o la adolescencia aparecen opacidades corneales profundas que no interfieren en la visión y que son marcadores útiles de la enfermedad, ya que pueden estar presentes en las mujeres portadoras. Algunos pacientes presentan delecciones de mayor tamaño en el cromosoma X que engloban genes vecinos, generando *síndromes de delección de genes contiguos*. Entre ellos están el síndrome de Kallmann (gen *KAL1*), que consiste en hipogo-

nadismo hipogonadotropo y anosmia, la condroplasia punteada ligada al cromosoma X (gen *ARSE*), la talla baja y el albinismo ocular. La tasa de cáncer de testículo puede estar elevada en pacientes en los que coexiste el síndrome de Kallmann. También hay un mayor riesgo de trastorno de déficit de atención e hiperactividad y autismo a causa de un defecto en un gen contiguo en la neuroliginina 4.

La actividad enzimática reducida de la sulfatasa esteroidea se puede detectar en fibroblastos, queratinoцитos y leucocitos y, de modo prenatal, en amniocitos y células de vellosidades coriónicas. En las familias afectadas, un varón con la enfermedad se puede detectar mediante un análisis de restricción enzimática del ADN celular de vellosidades coriónicas o amniocitos cultivados o por hibridación *in situ*, que identifica las delecciones del gen de la sulfatasa esteroidea prenatalmente en las células de las vellosidades coriónicas. Una deficiencia de sulfatasa esteroidea placentaria en las madres portadoras puede dar lugar a unas concentraciones urinarias y séricas bajas de estriol, un parto prolongado y una insensibilidad del útero a la oxitocina y las prostaglandinas.

Tratamiento

La aplicación diaria de emolientes y lubricantes con urea (10-40%) suele ser eficaz. Otras formas alternativas de tratamiento son el ácido láctico o glicólico (5-12%) en una base emoliente y el propilenglicol (40-60%) en agua con oclusión durante la noche.

ICTIOSIS CONGÉNITAS AUTOSÓMICAS RECESIVAS

Ictiosis en arlequín

Etiología y patogenia

La ictiosis en arlequín está producida por mutaciones en el gen *ABCA12*. Las mutaciones de este gen provocan una deficiencia en el transporte de lípidos y la actividad de *ABCA12* es necesaria para la producción de ceramidas de cadena larga, las cuales son esenciales para el desarrollo normal de la barrera cutánea.

Manifestaciones clínicas

Al nacer se aprecian en toda la superficie corporal unas placas córneas secundarias a un destacado engrosamiento y agrietamiento de la piel, lo que produce deformidades faciales y contracturas de los dedos. El ectropión y la quemosis graves originan un oscurecimiento de las órbitas, mientras que la nariz y los pabellones auriculares se aplatan y los labios se evierten y abren. El pelo y las uñas pueden estar ausentes. La movilidad de las articulaciones está restringida y las manos y los pies están fijos e isquémicos. Los neonatos afectados manifiestan dificultad respiratoria, succión inadecuada e infecciones cutáneas graves. La ictiosis en arlequín suele ser siempre mortal en el periodo neonatal, aunque con la administración de retinoides orales más pacientes sobreviven (aproximadamente un 80%) más allá de la lactancia y padecen una ictiosis grave similar a la ictiosis lamelar o la EIC no ampollosa cuando llegan a adolescentes o adultos. El pronóstico de los que tienen un genotipo heterocigoto compuesto es mejor.

Tratamiento

El tratamiento inicial consiste en la administración de líquidos abundantes para evitar la deshidratación por la pérdida de agua transepidermica y el uso de una incubadora con humidificación, pomadas emulsificantes, una higiene cuidadosa y retinoides orales. El diagnóstico prenatal se ha conseguido mediante fetoscopia, biopsia de la piel del feto y examen microscópico de células del líquido amniótico.

Ictiosis laminar y eritrodermia ictiosiforme congénita (eritrodermia ictiosiforme congénita no ampollosa)

La ictiosis laminar y la EIC (eritrodermia ictiosiforme congénita no ampollosa; ictiosis congénita autosómica recesiva no en arlequín [ICAR]) son los tipos más comunes de ictiosis que se heredan de forma autosómica recesiva. Ambos están presentes al nacer o poco tiempo después. La mayoría de los lactantes con estos tipos de ictiosis presenta eritrodermia y descamación; pero casi todos los bebés colodión acaban por padecer una de estas formas de ictiosis.

Etiología y patogenia

Se han identificado seis genes como causa de ICAR distinta de ictiosis en arlequín, el gen *TGM* (que codifica la transglutaminasa), el *ABCA12*, el *NIPAL4* (denominado también *ICHTHYIN*), el *CYP4F22* y los genes de las lipooxigenasas *ALOX12B* y *ALOXE3*. Las mutaciones de la transglutaminasa producen alteraciones en la cubierta córnea, mientras que los defectos de *ABCA12* provocan alteraciones en el transporte de los lípidos y los de *CYP4F22* producen gránulos laminares anormales. Posiblemente las lipooxigenasas intervienen en la formación de la barrera epidérmica porque afectan al metabolismo de los lípidos.



Fig. 677.4 Escamas generalizadas de la ictiosis laminar.



Fig. 677.5 Eritema y descamación importante en la eritrodermia ictiosiforme congénita.

Manifestaciones clínicas

Después de desprenderse la membrana colodión, en caso de estar presente, la ictiosis lamelar evoluciona formando grandes escamas rectangulares oscuras, de bordes despegados y centro adherido. La descamación suele ser prominente y afecta a la superficie corporal en su totalidad, incluidas las flexuras (fig. 677.4). Con frecuencia la cara está muy afectada, con ectropión y orejas pequeñas y aplastadas. Las palmas y las plantas suelen ser hiperqueratósicas. El pelo puede ser escaso y fino, pero los dientes y las mucosas son normales. A diferencia de la EIC, existe poco eritema.

En la EIC, la eritrodermia tiende a persistir y la descamación, aunque generalizada, es más fina y blanquecina que en la ictiosis lamelar (fig. 677.5). La hiperqueratosis es especialmente evidente en torno a las rodillas, los codos y los tobillos. Las palmas y las plantas presentan una hiperqueratosis uniforme. Los pacientes tienen un pelo ralo, alopecia cicatricial y distrofia ungual. En ninguna de las variantes se forman ampollas.

Tratamiento

El prurito puede ser intenso y responde escasamente al tratamiento anti-pruriginoso. El aspecto poco atractivo del niño y el mal olor generado por la colonización bacteriana de las escamas maceradas da lugar a problemas psicológicos graves. El ambiente húmedo en invierno y el aire acondicionado en verano disminuyen las molestias. La aplicación frecuente y en abundancia de emolientes y queratolíticos, tales como ácido láctico o glicólico (5-12%), urea (10-40%), tazaroteno (gel al 0,1%) y ácido retinoico (crema al 0,1%), puede reducir la descamación, aunque si se aplican sobre piel fisurada provocan escozor. Los retinoides orales ejercen un efecto beneficioso, pero no modifican el defecto subyacente, por lo que se deben administrar de modo indefinido. Los efectos a largo plazo de estos fármacos (efectos teratogénos y toxicidad ósea) pueden limitar su utilidad. El ectropión precisa una valoración oftalmológica y, a veces, reconstrucción plástica.

ICTIOSIS QUERATINOPÁTICAS

Ictiosis epidermolítica

(eritrodermia ictiosiforme ampollosa congénita; hiperqueratosis epidermolítica)

Etiología y patogenia

La ictiosis epidermolítica es una enfermedad autosómica dominante, que aparece como consecuencia de defectos en la queratina 1 o 10. Estas queratinas son necesarias para la formación de los filamentos intermedios de queratina en las células de las capas suprabasílares de la epidermis.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas comienzan al nacer con ampollas diseminadas y erosiones sobre una eritrodermia generalizada (fig. 677.6). En los neonatos puede haber una formación de ampollas recurrente y generalizada, lo que puede hacer que el diagnóstico se confunda con otras enfermedades ampollosas. Con el tiempo, la formación de ampollas cesa, desaparece el eritema y se desarrolla una hiperqueratosis generalizada. Las escamas son pequeñas, duras y verrugosas. En las flexuras articulares (fosas axilar, poplitéa y antecubital), el cuello y las caderas se forman surcos hiperqueratósicos paralelos. La queratodermia palmoplantar (QPP) se asocia a defectos en la queratina 1. El pelo, las uñas, la mucosa y las glándulas sudoríparas son normales. El mal olor secundario a infección bacteriana es frecuente y precisa tratamiento antibiótico.

Histopatología

Los hallazgos histopatológicos son diagnósticos en la ictiosis epidermolítica y consisten en hiperqueratosis, degeneración de la capa granulosa con un mayor número de gránulos de queratohialina, zonas claras en torno al núcleo y límites celulares indistinguibles de las células de la epidermis superior. En el microscopio electrónico, los filamentos intermedios de queratina forman agregados y numerosos desmosomas están unidos a un único queratinocito en lugar de conectar a queratinocitos adyacentes. Existen formas localizadas de la enfermedad que se parecen a los nevos epidérmicos o la QPP, pero que se distinguen de estas por las alteraciones histológicas características de la ictiosis epidermolítica.

Tratamiento

El tratamiento de la ictiosis epidermolítica es difícil. La morbilidad se incrementa en el periodo neonatal debido a la prematuridad, la sepsis y los desequilibrios hidroelectrolíticos. La colonización bacteriana de las escamas maceradas produce un olor desagradable característico que se puede controlar mediante el uso de limpiadores antibacterianos. Normalmente se precisa el uso de antibióticos orales de forma intermitente. Los queratolíticos suelen ser mal tolerados. Los retinoides orales originan mejorías significativas. El diagnóstico prenatal en las familias afectadas es posible mediante el examen del ADN extraído de células de vellosidades coriónicas o amniocitos, dado que se conoce la mutación específica en el progenitor afectado.



Fig. 677.6 Erosiones superficiales e hiperqueratosis en la hiperqueratosis epidermolítica.

OTRAS ICTIOSIS NO SINDRÓMICAS

Eritroqueratodermia variable

Etiología y patogenia

La eritroqueratodermia variable (EQV) es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en la conexina 31 y 30.3. Las conexinas son proteínas que forman las uniones comunicantes entre las células, las cuales permiten el transporte y la señalización entre células epidérmicas vecinas.

Manifestaciones clínicas

La EQV suele presentarse en los primeros meses de vida, progresando durante la infancia y se estabiliza en la adolescencia. Se caracteriza por la presencia de dos tipos de manifestaciones: placas hiperqueratósicas bien delimitadas (fig. 677.7A) y eritema transitorio figurado (v. fig. 677.7B). Las lesiones suelen tener una distribución generalizada pero escasa; las localizaciones más habituales son la cara, los glúteos, las axilas y las caras extensoras de las extremidades. Las palmas y las plantas pueden estar engrosadas, pero el pelo, los dientes y las uñas son normales.

Tratamiento

Se han descrito casos en los que el tratamiento tópico con gel de tazaroteno al 0,1% y retinoides orales ha sido efectivo para el tratamiento de la EQV.

Eritroqueratodermia simétrica progresiva

Etiología y patogenia

La eritroqueratodermia simétrica progresiva es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en el gen que codifica la loricrina. Esta es un componente fundamental de la cubierta epidérmica de las células cornificadas.

Manifestaciones clínicas

Este trastorno aparece durante la infancia en forma de grandes placas hiperqueratósicas, eritematosas, fijas, de bordes geográficos y ligeramente descarinadas, y las zonas afectadas predominantemente son las extremidades, los glúteos, la cara, los tobillos y las muñecas. La característica que distingue este trastorno de la EQV es la ausencia de variación en el eritema.



Fig. 677.7 Eritroqueratodermia variable. **A**, Placas fijas de hiperqueratosis. **B**, Lesiones eritematosas migratorias.

Tratamiento

La eritroqueratodermia simétrica progresiva es un trastorno muy poco frecuente, pero hay casos con buena respuesta a los retinoides tópicos y orales.

ICTIOSIS SINDRÓMICAS

Síndrome de Sjögren-Larsson

Etiología y patogenia

El síndrome de Sjögren-Larsson es un error congénito del metabolismo que se hereda con carácter autosómico recesivo y consiste en una alteración de la oxidación de los alcoholes grasos a causa del déficit de la lipoaldehído deshidrogenasa (*ALDH3A2*), la cual es un componente del complejo enzimático de la lipoalcohol-nicotinamida adenina dinucleótido oxidorreductasa (v. tabla 677.1).

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico del síndrome de Sjögren-Larsson consiste en ictiosis, alteraciones cognitivas y espasticidad. La ictiosis es generalizada, pero se acentúa en las flexuras y la zona inferior del abdomen. Se manifiesta con eritrodermia, descamación fina, grandes escamas en forma de placas e hiperqueratosis de coloración oscura. El grado de descamación varía mucho de un paciente a otro. La mayoría de los pacientes presenta hiperqueratosis palmoplantar. Los cambios cutáneos pueden ser idénticos a los otros tipos de ictiosis, por lo que el diagnóstico puede retrasarse a menudo hasta la aparición de los síntomas neurológicos. Son frecuentes el prurito intenso y la hipohidrosis. Un signo oftalmológico importante es la visualización de manchas brillantes en la zona de la fóvea. La mitad de los casos tiene degeneración retiniana primaria. Antes del año de edad se suele apreciar un retraso del desarrollo motor y del lenguaje y durante los 3 primeros años de vida se tornan evidentes una diplojia o tetraplejia espástica, epilepsia y discapacidad intelectual. Algunos pacientes caminan con la ayuda de muletas, pero la mayoría están confinados a una silla de ruedas. Este defecto se puede demostrar en fibroblastos cutáneos cultivados de los pacientes y los portadores y, de forma prenatal, en los cultivos de células de vellosidades coriónicas y amniocitos de los fetos afectados. Un abordaje diagnóstico más fácil consiste en la elevación urinaria del leucotrieno B4.

Tratamiento

El tratamiento es similar al de las otras formas de ictiosis; los inhibidores de la 5-lipooxigenasa se han utilizado para aliviar el prurito.

Síndrome de Netherton

Etiología y patogenia

El síndrome de Netherton es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente debida a mutaciones en el gen *SPINK 5*, que codifica un inhibidor de serina proteasa (*LEKT1*).

Manifestaciones clínicas

El síndrome de Netherton se caracteriza por ictiosis (normalmente lineal circunfleja, pero en ocasiones de los tipos laminar o congénita de la eritrodermia ictiosiforme), tricorrexis invaginada y otros defectos del tallo piloso y diátesis atópica. Este trastorno se manifiesta en los primeros meses de vida como eritema generalizado y descamación. El tronco y los miembros muestran eritema difuso y lesiones hiperqueratósicas serpiginosas, policíclicas y migratorias superpuestas (fig. 677.8), algunas de ellas con un borde doble característico de las escamas. En las fosas antecubital y poplitéa tiende a persistir la hiperqueratosis y la liquenificación. En la cara y el cuero cabelludo persisten el eritema y la descamación. Se han descrito varias alteraciones del tallo piloso en los pacientes con síndrome de Netherton, la más frecuente es la tricorrexis invaginada.

La ictiosis aparece en los primeros 10 días de vida y puede ser especialmente intensa alrededor de los ojos, la boca y la zona perineal. La eritrodermia se intensifica a menudo tras las infecciones. Los lactantes pueden tener retraso del crecimiento, infecciones bacterianas y candidiasis recurrentes, elevación de las cifras séricas de inmunoglobulina (Ig) E y deshidratación hipernatrémica. Las manifestaciones alérgicas más frecuentes consisten en urticaria, angioedema, dermatitis atópica y asma. El pelo del cuero cabelludo es ralo y corto, y se rompe fácilmente (fig. 677.9); las cejas, las pestañas y el vello corporal también son anómalos. Las anomalías características del pelo pueden identificarse mediante microscopía óptica; en el recién nacido, la anomalía se identifica mejor en el pelo de la ceja. El diagnóstico diferencial se refiere en la tabla 677.2.



Fig. 677.8 Lesiones hiperqueratósicas, eritematosas, serpiginosas en la ictiosis lineal circunfleja.



Fig. 677.9 Pelo muy corto en el cuero cabelludo y escamas gruesas en el síndrome de Netherton.

Tratamiento

Debido a la naturaleza inflamatoria de la enfermedad cutánea, los antihistamínicos orales y los corticosteroides tópicos, de igual forma que se utilizan en la dermatitis atópica, son útiles en el síndrome de Netherton.

Síndrome de Refsum

Véanse los capítulos 104.2 y 631.5.

Etiología y patogenia

Existen dos tipos de síndrome de Refsum. La forma clásica es autosómica recesiva y está causada por mutaciones en el gen *PAH* que provocan un aumento del ácido fitánico. Las formas infantiles del síndrome de Refsum también se heredan de forma autosómica recesiva y están producidas por mutaciones en los genes *PEX1*, *PEX2* o *PEX26*. Son trastornos peroxisomales que conducen a un aumento de los ácidos grasos de cadena muy larga, ácido dihidroxicolestanoico y trihidroxicolestanoico, ácido pipecólico y ácido fitánico.

Manifestaciones clínicas

El síndrome de Refsum es una enfermedad multisistémica que se torna sintomática en la segunda o tercera década de la vida. La ictiosis puede ser generalizada, es relativamente leve y se parece a la ictiosis vulgar; también

puede estar localizada en las palmas y las plantas. Las características más importantes son polineuritis crónica con parálisis progresiva y ataxia, retinitis pigmentaria, anosmia, sordera, anomalías óseas y alteraciones electrocardiográficas. Esta enfermedad se diagnostica mediante el análisis de los lípidos de la sangre o la piel, que muestra unas concentraciones elevadas de ácido fitánico.

La forma infantil comienza de manera precoz, y además de los cambios que se ven en la forma clásica, los pacientes presentan hepatomegalia, alteración en el perfil de los ácidos biliares, retraso psicomotor y alteraciones cognitivas.

Tratamiento

El ácido fitánico deriva exclusivamente de la clorofila de la dieta. La dieta exenta de alimentos con este ácido de por vida conlleva una mejoría clínica en el síndrome de Refsum clásico.

Condrodisplasia punteada

Véase el capítulo 104.2.

Etiología y patogenia

La condrodisplasia punteada (CDP) es una enfermedad clínica y genéticamente heterogénea. La forma mejor caracterizada es la CDP dominante ligada al cromosoma X, también conocida como síndrome de Conradi-Hünermann. También hay una forma recesiva ligada al cromosoma X debida a mutaciones en el gen *ARSE*. La CDP rizomiélica tipo 1 es un trastorno autosómico recesivo debido a mutaciones en el gen *PEX7*, que codifica el receptor peroxisomal de señalización tipo 2 (*PTS2*). La CDP puede estar provocada también por el déficit materno de vitamina K o por teratogenia por warfarina.

Manifestaciones clínicas

Este grupo heterogéneo de enfermedades se caracteriza por ictiosis y anomalías óseas. Casi todos los pacientes con la variante dominante ligada al cromosoma X y aproximadamente el 25% de los afectados por la recesiva presentan manifestaciones cutáneas, que oscilan desde una forma grave de eritema y descamación generalizados hasta una hiperqueratosis leve. La CDP rizomiélica se asocia a cataratas, hipertelorismo, atrofia del nervio óptico, acortamiento desproporcionado de la zona proximal de las extremidades, retraso psicomotor, retraso del crecimiento y espasticidad; la mayor parte de los pacientes afectados muere en la infancia. Los pacientes con la forma dominante ligada al cromosoma X tienen un acortamiento variable y asimétrico de las extremidades y una erupción ictiosiforme característica al nacer. Siguiendo un patrón arremolinado se distribuyen por todo el cuerpo unas placas queratinizadas, firmemente adheridas, gruesas y amarillentas. La erupción se resuelve durante la lactancia y puede reemplazarse por una atrofodermia folicular o una alopecia parcheada.

Otras características adicionales, presentes en todas las variantes, son las cataratas y las anomalías faciales con nariz en silla de montar y prominencia frontal. El defecto patognomónico, que se denomina CDP, consiste en la existencia de un punteado epifisario en el esqueleto cartilaginoso. Este defecto, que se ve en diferentes contextos y enfermedades hereditarias, se asocia a menudo a defectos de los peroxisomas y en la síntesis del colesterol, y desaparece aproximadamente a los 3-4 años de edad.

OTROS SÍNDROMES CON ICTIOSIS

Otros síndromes raros que cursan con ictiosis como característica constante son: la queratitis con ictiosis y sordera (síndrome KID, gen de la conexina 26), la ictiosis con pelo defectuoso que presenta un patrón en banda bajo la luz polarizada y un bajo contenido en azufre (tricotiodistrofia), numerosos defectos de la sulfatasa, enfermedad por depósito de lípidos neutros con ictiosis (síndrome de Chanarin-Dorfman, gen *CG158*) y síndrome CHILD (fig. 677.10; hemidisplasia congénita con eritrodermia ictiosiforme y defectos de las extremidades; gen *NSDHL*) (v. tabla 667.2).

Queratodermia palmoplantar

La hiperqueratosis excesiva de las palmas y las plantas puede aparecer como una manifestación localizada o generalizada de una enfermedad cutánea hereditaria congénita o ser consecuencia de trastornos cutáneos crónicos como psoriasis, eczema, pitiriasis rubra pilaris, lupus eritematoso o síndrome de artritis postinfecciosa.

Hiperqueratosis palmoplantar difusa (Unna-Thost, Vorner)

Los tipos Unna-Thost y Vorner de QPP, aunque clínicamente son inseparables, se consideraban como dos entidades distintas. Se distinguían his-



Fig. 677.10 Extremidad displásica y erupción ictiosiforme en el síndrome CHILD (hemidisplasia congénita con eritrodermia ictiosiforme y defectos de extremidades).



Fig. 677.11 Queratodermia palmar con cambios epidermolíticos en la biopsia.

tológicamente por la presencia (tipo Vorner) o ausencia (tipo Unna-Thost) de hiperqueratosis epidermolítica. Forman parte del espectro de una misma enfermedad, producida por mutaciones en la queratina (genes *KRT1* y *KRT9*). Es una enfermedad autosómica dominante que aparece en los primeros meses de vida con un eritema que progresa gradualmente para formar placas hiperqueratósicas, descamativas y de bordes bien definidos en las palmas (fig. 677.11) y las plantas. Los bordes de las placas a menudo permanecen enrojecidos; las placas se pueden extender a lo largo de las caras laterales de las manos y los pies y sobre la zona dorsal de las muñecas y los talones. Suele haber hiperhidrosis, pero el pelo, los dientes y las uñas son normales. Las formas estriadas (genes *KRT1*, *DSP*, *DSG1*) y punteadas de hiperqueratosis palmar y plantar representan entidades distintas.

Mal de Meleda (gen *SLURP-1*)

El mal de Meleda es una rara enfermedad autosómica recesiva de evolución progresiva que se caracteriza por la aparición de eritema y escamas gruesas en las palmas, los dedos de las manos, las plantas y las caras flexoras de las muñecas, las rodillas y los codos. También puede haber hiperhidrosis, engrosamiento ungual o coiloniquia y eczema.

Queratodermia palmoplantar de Vohwinkel (queratodermia mutilante)

La QPP de Vohwinkel es una enfermedad autosómica dominante progresiva con hiperqueratosis en panal de abeja en las palmas y las plantas (respetando los surcos); queratosis en forma de estrella de mar y lineal en el dorso de las manos, los dedos, los pies y las rodillas, y constricciones de los dedos semejantes al *ainhum*, que a veces condicionan autoamputaciones. Esta enfermedad puede cursar con grados variables de alopecia. Se han identificado dos formas. La QPP de Vohwinkel con ictiosis se debe a mutaciones en el gen de la loricrina, y la QPP de Vohwinkel con hipoacusia se debe a mutaciones en el gen de la conexina 26.

Síndrome de Papillon-Lefèvre (gen de la catepsina C)

El síndrome de Papillon-Lefèvre es una forma autosómica recesiva de hiperqueratosis eritematosa de las palmas y las plantas, que a veces, en las etapas tardías de la infancia, se extiende a la zona dorsal de las manos y los pies, los codos y las rodillas. La QPP puede ser difusa, estriada o punteada. Este síndrome se caracteriza por inflamación periodontal que conlleva la pérdida de los dientes a la edad de 4-5 años si no se trata.

Otros síndromes

La queratodermia de las palmas y las plantas también es característica de algunas variantes de ictiosis y displasia ectodérmica. El **síndrome de Richner-Hanhart** es una QPP focal autosómica recesiva que cursa con úlceras corneales, deterioro mental progresivo y una deficiencia de la tirosina aminotransferasa, que produce tirosinemia. La **paquioniquia congénita** se transmite con carácter autosómico dominante con expresividad variable. La forma tipo I clásica (síndrome de Jadassohn-Lewandowski) se debe a mutaciones en el gen de la queratina 16. Las principales características de este síndrome consisten en onicogrifosis, QPP, hiperqueratosis folicular, en especial en los codos y las rodillas, y leucoqueratosis oral. La distrofia ungual es el rasgo más llamativo y puede estar presente al nacer o aparecer en las primeras etapas de la vida. Las uñas son gruesas y tubulares y se proyectan hacia arriba en su borde libre para formar un techo cónico sobre una masa subungueal de restos queratósicos. La inflamación repetida ocasiona un desprendimiento de la uña. La característica más constante en estos pacientes es la queratodermia de las palmas y las plantas. Otras manifestaciones asociadas son la hiperhidrosis y la formación de ampollas y erosiones en las palmas y las plantas. Algunos pacientes presentan un defecto selectivo de la inmunidad celular relacionado con el reconocimiento y procesamiento de *Candida*. En algunas ocasiones resulta útil extirpar quirúrgicamente las uñas y la matriz ungual.

Tratamiento

El tratamiento de la QPP es el mismo con independencia de la etiología. En los casos leves el tratamiento con emolientes puede ser suficiente. Los agentes queratolíticos, como las cremas de ácido salicílico, ácido láctico o urea pueden ser necesarios. Los retinoides orales son el tratamiento de elección para los casos graves que no responden al tratamiento tópico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.



Fig. 678.1 Queloide en el lóbulo de la oreja secundario a la perforación de esta.

Manifestaciones clínicas

Un **quejido** es un crecimiento de tejido conjuntivo bien delimitado, denso y benigno que se forma en la dermis tras un traumatismo. Las lesiones son firmes, elevadas, rosadas y de consistencia elástica; en ocasiones son dolorosas o pruriginosas. Las localizaciones predilectas son la cara, los lóbulos de las orejas (fig. 678.1), el cuello, los hombros, la zona superior del tronco, el esternón y la parte distal de las extremidades inferiores. Tanto en los quejoides como en las cicatrices hipertróficas el colágeno nuevo se sintetiza durante un periodo más prolongado que en las heridas que cicatrizan con normalidad.

Histología

Un quejido consiste en fibras de colágeno hialinizado dispuestas en remolinos y entrelazadas.

Diagnóstico diferencial

Los quejoides deben diferenciarse de las **cicatrices hipertróficas**, que permanecen limitadas al lugar de lesión y experimentan una involución gradual con el tiempo.

Tratamiento

Los quejoides de poco tiempo de evolución pueden disminuir de tamaño al inyectar una suspensión de triamcinolona intralesional (10-40 mg/ml) cada 4 semanas. A veces se precisa una mayor concentración de la suspensión. Los quejoides de gran tamaño o de evolución prolongada pueden requerir una escisión quirúrgica seguida de inyecciones intralesionales de corticosteroides. La extirpación aislada está contraindicada debido al riesgo de recurrencia en la misma localización, aunque los quejoides del lóbulo de la oreja responden bien a la extirpación quirúrgica, los vendajes compresivos y los corticosteroides intralesionales. Algunos pacientes mejoran con la aplicación de parches con gel de silicona sobre el quejido varias horas al día durante unas semanas.

ESTRÍAS CUTÁNEAS POR DISTENSIÓN

Etiología y patogenia

La formación de estrías es frecuente en la adolescencia. Las causas más habituales son el crecimiento rápido, el embarazo, la obesidad, la enfermedad de Cushing y el tratamiento prolongado con corticosteroides. También pueden verse en pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos (cap. 679). La patogenia es desconocida, pero se piensa que el proceso fundamental es debido a una alteración de las fibras elásticas.

Manifestaciones clínicas

Se trata de bandas delgadas, deprimidas y eritematosas de piel atrófica que se tornan finalmente en plateadas, opalescentes y lisas. Aparecen con mayor frecuencia en las zonas sometidas a distensión, como la región lumbar (fig. 678.2), los glúteos, los muslos, las mamas, el abdomen y los hombros.

Diagnóstico diferencial

Las estrías por distensión se parecen a las cicatrices atróficas.

Tratamiento

No hay estudios controlados sobre el tratamiento de las estrías; sin embargo, estas tienden espontáneamente a hacerse menos llamativas con el transcurso del tiempo.

Capítulo 678 Enfermedades de la dermis

Wendy E. Kim

QUEJOIDE

Etiología y patogenia

Los quejoides suelen ser consecuencia de traumatismos y son frecuentes tras perforaciones de las orejas, quemaduras, escaldaduras e intervenciones quirúrgicas. El quejido resultante es más grande que la zona de traumatismo cutáneo inicial. Algunos individuos están predisposados a la formación de quejoides. La tendencia familiar (dominante o recesiva) o la presencia de material extraño en las heridas parecen desempeñar algún papel etiopatogénico. *Los quejoides son una característica poco frecuente del síndrome de Ehlers-Danlos, el síndrome de Rubinstein-Taybi y la paquidermoperiostosis*. Los quejoides aparecen como resultado de la curación anormal de una herida con formación de fibrosis, debido a que el tejido de reparación y los mecanismos de control y regulación de la regeneración se han perdido. La producción de colágeno es 20 veces superior a la que se observa en la cicatrización normal y la proporción de colágeno I:colágeno III es anormalmente elevada. En los quejoides, los valores tisulares del factor de crecimiento tumoral β (TGF- β) y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) están aumentados; los fibroblastos son más sensibles a sus efectos y hay una disminución de su tasa de degradación.



Fig. 678.2 Estrías en la espalda de un adolescente.



Fig. 678.3 Lesión anular con borde papuloso elevado y centro hundido, característica del granuloma anular.

ATROFIA INDUCIDA POR CORTICOSTEROIDES

Etiología y patogenia

El tratamiento con corticosteroides, tanto por vía tópica como oral, origina atrofia cutánea. Esto es especialmente frecuente cuando se utilizan corticosteroides tópicos de potencia elevada o muy elevada bajo oclusión o en zonas intertriginosas durante períodos prolongados. Existe una disminución del crecimiento de los queratinocitos, pero la maduración epidérmica se encuentra acelerada, lo cual provoca adelgazamiento de la epidermis y del estrato córneo. También se encuentran disminuidos el crecimiento y la función de los fibroblastos, lo cual desencadena cambios en la dermis. El mecanismo supone la inhibición de la síntesis del colágeno de tipo I, otras proteínas no colágenas y el contenido total de proteínas de la piel, y una reducción progresiva de los proteoglucanos y glucosaminoglucanos dérmicos.

Manifestaciones clínicas

La piel afectada es delgada, frágil, lisa y semitransparente, con telangiectasias, venas prominentes y pérdida de las marcas cutáneas normales.

Histología

En el estudio histopatológico existe un adelgazamiento de la epidermis. Los espacios entre las fibras de colágeno y las elásticas son más pequeños, lo que da lugar a una dermis más compacta pero adelgazada.

Tratamiento

El mejor tratamiento es la prevención, haciendo un uso correcto de los corticosteroides tópicos para evitar sus efectos adversos.

GRANULOMA ANULAR

Etiología y patogenia

La etiología del granuloma anular es desconocida. Algunos casos, en especial la forma generalizada, se asocian a diabetes mellitus o a uveítis anterior. Sin embargo, la mayoría de los casos aparece en niños sanos.

Manifestaciones clínicas

Es una dermatosis frecuente que aparece predominantemente en niños y adultos jóvenes. Los niños afectados suelen estar sanos. Las lesiones típicas surgen como pápulas eritematosas, firmes y de superficie lisa. Crecen gradualmente y forman placas anulares, con un borde papuloso y una zona central normal, ligeramente atrófica o con alteraciones de la coloración de hasta varios centímetros de diámetro. Las lesiones aparecen en cualquier localización corporal, pero las mucosas están respetadas. Las localizaciones preferentes son el dorso de las manos (fig. 678.3) y los pies. La forma papulosa diseminada es rara en los niños. El granuloma anular subcutáneo suele aparecer en el cuero cabelludo y las extremidades, sobre todo en la zona pretibial. Estas lesiones consisten en nódulos firmes, normalmente indoloros a la palpación y del color de la piel normal. El granuloma anular perforante se caracteriza por la aparición de un centro amarillento en algunas de las lesiones papulosas superficiales como resultado de la eliminación transepitelial del colágeno alterado.

Diagnóstico diferencial

Las lesiones anulares se confunden a menudo con la tiña corporal debido al borde de avance elevado. Se diferencian en que no hay descamación. Otra variante del trastorno, las lesiones papulosas, se parecen a los nódulos reumatoideos, en especial cuando se encuentran agrupadas en los dedos y los codos.



Fig. 678.4 Placa esclerótica amarillenta de la necrobiosis lipoídica en la región pretibial.

Histología

Las lesiones del granuloma anular constan de un granuloma con una zona central de colágeno necrótico, depósitos de mucina y un infiltrado periférico en empalizada de linfocitos, histiocitos y células gigantes de cuerpo extraño. Este patrón recuerda al de la necrobiosis lipoídica y el nódulo reumatoide, aunque algunas diferencias sutiles permiten su distinción.

Tratamiento

Las lesiones persisten durante meses o años y lo habitual es que tenga lugar una resolución espontánea sin lesiones residuales; el 50% de las lesiones desaparece antes de 2 años. La aplicación de un corticosteroide tópico de potencia elevada o muy elevada o de inyecciones intralesionales de corticosteroides (5-10 mg/ml) acelera la involución; sin embargo, también es habitual adoptar una actitud expectante.

NECROBIOsis LIPOÍDICA

Etiología y patogenia

La causa de la necrobiosis lipoídica es desconocida, pero entre el 50 y el 75% de los pacientes presenta diabetes mellitus; la necrobiosis lipoídica solo aparece en el 0,3% de todos los diabéticos. También aparece en pacientes con obesidad, hipertensión y dislipemias.

Manifestaciones clínicas

Esta enfermedad se manifiesta con pápulas eritematosas que evolucionan a placas escleróticas, de forma irregular y bordes bien delimitados, amarillentas, con telangiectasias centrales y un borde violáceo. Es frecuente la aparición de descamación, costras y úlceras. Las lesiones surgen con mayor frecuencia en las regiones pretibiales (fig. 678.4). Lo habitual es que una lesión dada se extienda lentamente a lo largo de los años, si bien puede haber períodos prolongados de latencia o curación completa con formación de cicatrices.

Histología

En toda la piel se aprecian zonas mal definidas de colágeno necrobiótico, aunque fundamentalmente en la dermis inferior, que se asocian a depósitos

de mucina. Alrededor de las zonas de colágeno desordenadas hay un infiltrado granulomatoso linfocítico dispuesto en empalizada. Algunas lesiones son característicamente más granulomatosas, con zonas limitadas de necrobiosis del colágeno.

Diagnóstico diferencial

La necrobiosis lipoídica se debe diferenciar clínicamente de los xantomas, la morfea, el granuloma anular, el eritema nodoso y el mixedema pretibial.

Tratamiento

Las lesiones persisten a pesar del buen control de la diabetes y pueden mejorar mínimamente tras la aplicación tópica de esteroides de alta potencia o la inyección local de corticosteroides. También se ha utilizado la pentoxifilina.

LÍQUEN ESCLÉROSO

Etiología y patogenia

La etiología del líquen escleroso, una dermatosis inflamatoria crónica, es desconocida. Varios estudios han identificado la presencia de autoanticuerpos contra la glucoproteína de la matriz proteica extracelular 1 (ECM-1). Sin embargo, aún está investigándose el papel exacto de estos anticuerpos.

Manifestaciones clínicas

El líquen escleroso se presenta inicialmente como pápulas de color marfil, brillantes e induradas, a menudo con un halo violáceo. La superficie muestra orificios de los conductos pilosebáceos o de las glándulas sudoríparas muy dilatados, que a menudo contienen tapones cónicos amarillentos o pardos. Las pápulas confluyen para formar placas irregulares de tamaño variable, que pueden presentar ampollas hemorrágicas en sus bordes. En los estadios avanzados, la atrofia da lugar a una placa deprimida con una superficie arrugada. Esta enfermedad aparece con mayor frecuencia en las niñas que en los niños. Las localizaciones predilectas en las niñas son la piel vulvar (fig. 678.5), perianal y perineal. Cuando la afectación es extensa aparece una placa atrófica y esclerótica en forma de reloj de arena, que puede originar un estrechamiento de los labios y una estenosis del introito. En alrededor del 20% de los casos la secreción vaginal precede a las lesiones vulvares. En los niños se ven afectados con frecuencia el prepucio y el pene, y se asocia habitualmente a fimosis; la mayoría de los niños con esta enfermedad no están circuncidados. Otras localizaciones a menudo afectadas son la zona superior del tronco, el cuello, las axilas, las caras flexoras de las muñecas y zonas en torno al ombligo y los ojos. El prurito puede ser intenso.

Diagnóstico diferencial

En los niños, el líquen escleroso se confunde con frecuencia con la morfea focal (v. cap. 185), con la que puede coexistir. En la zona genital puede atribuirse erróneamente a malos tratos sexuales.

Histología

La biopsia resulta diagnóstica, ya que revela hiperqueratosis con tapones foliculares, degeneración hidrópica de la capa de células basales, un infiltrado linfocítico dérmico en banda, colágeno homogeneizado y adelgazamiento de las fibras elásticas en la dermis superior.



Fig. 678.5 Placa perivaginal de color marfil con hemorragia.

Tratamiento

El liquen escleroso vulvar que aparece en la infancia con frecuencia mejora durante la pubertad pero no suele desaparecer, y los síntomas pueden reaparecer a lo largo de la vida. Es necesario el seguimiento a largo plazo por riesgo de carcinoma espinocelular. Los corticosteroides tópicos superpotentes mitigan el prurito y favorecen la desaparición de las lesiones, incluidas las de la zona genital. También se han empleado preparaciones tópicas de tacrolimus y pimecrolimus. Se desconoce cómo la respuesta al tratamiento afecta al riesgo de malignidad a largo plazo.

MORFEA

Etiología y patogenia

La morfea es un trastorno esclerosante de la dermis y el tejido celular subcutáneo de causa desconocida.

Manifestaciones clínicas

La morfea se caracteriza por áreas de eritema circunscrito, solitario, múltiple o lineal, que evolucionan a placas induradas, escleróticas y atróficas (fig. 678.6) con curación posterior con cambios de la pigmentación. Aparece con más frecuencia en niñas. Los tipos más comunes de morfea son en placas y lineal. Puede afectar a cualquier parte de la superficie cutánea. Cuando está limitada a la región frontal del cuero cabelludo, la frente y la línea media facial en forma de banda lineal se denomina **en golpe de sable**. Cuando se localiza en una mitad de la cara se llama **atrofia hemifacial progresiva**, también conocida como **síndrome de Parry-Romberg**. Estas formas de morfea conducen a un mal pronóstico porque se asocian a atrofia musculoesquelética, la cual puede ser estéticamente desfigurante. La morfea lineal que aparece sobre regiones articulares puede producir limitación a la movilidad (fig. 678.7). La morfea panesclerótica es una variable grave y discapacitante poco frecuente.



Fig. 678.6 Placa hiperpigmentada eritematosa en una morfea incipiente.



Fig. 678.7 Morfea lineal con afectación del tobillo.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la morfea incluye el granuloma anular, la necrobiosis lipoídica, el liquen escleroso y el estadio tardío de la borreliosis Europea de Lyme (acrodermatitis crónica atrófica).

Histología

En la morfea se observan engrosamiento y esclerosis de la dermis con degeneración del colágeno.

Tratamiento

La morfea tiene tendencia a persistir, con una expansión gradual durante 3-5 años hasta que cesa espontáneamente la fase inflamatoria. En las formas menos graves de la enfermedad se ha utilizado el calcipotrieno tópico asociado o no a corticosteroides tópicos de potencia elevada o muy elevada o a tacrolimus tópico. En las distintas formas de morfea lineal y morfea en placas grave, la fototerapia con radiación ultravioleta A-1 (UVA-1), o el metotrexato con o sin pulsos de glucocorticoides orales o intravenosos pueden frenar la progresión y acortar la evolución de la enfermedad. No hay estudios comparativos que orienten a una terapia de elección. En la morfea lineal que afecta a zonas articulares es necesaria la fisioterapia para mantener la movilidad articular. La alteración de la pigmentación que aparece tras la inflamación persiste durante años.

ESCLEREDEMA (ESCLEREDEMA DEL ADULTO, ESCLEREDEMA DE BUSCHKE)

Etiología y patogenia

La causa del escleredema es desconocida. Existen tres formas de la enfermedad. El **tipo 1** (55% de los casos) está precedido por una enfermedad febril, a menudo relacionada con una infección de vías respiratorias altas o bajas (sobre todo estreptocócica). El **tipo 2** (25%) se asocia a paraproteinemias, como el mieloma múltiple. El **tipo 3** (20%) aparece en pacientes con diabetes mellitus.

Manifestaciones clínicas

El 50% de los pacientes con escleredema tiene menos de 20 años y casi siempre desarrolla el tipo 1. El inicio del tipo 1 es súbito, con un edema indurado en la cara y el cuello que se propaga rápidamente hacia el tórax y los brazos con una distribución en jersey; el abdomen y las extremidades inferiores suelen estar respetados. La cara adquiere un aspecto céreo, semejante a una máscara. Las zonas afectadas están induradas y leñosas al tacto, no dejan fovea y no están bien delimitadas de la piel normal. La piel que la recubre presenta un color normal y no es atrófica.

La instauración de los tipos 2 y 3 de escleredema puede ser insidiosa. La afectación sistémica es infrecuente, pero suele asociarse a los tipos 2 y 3 y consiste en engrosamiento de la lengua, disartria, disfagia, disminución del movimiento ocular y articular y derrame pleural, pericárdico y peritoneal. También se han constatado alteraciones electrocardiográficas. Las pruebas de laboratorio no resultan útiles.

Diagnóstico diferencial

El escleredema debe distinguirse de otros cuadros como esclerodermia (v. cap. 185), morfea, mixedema, triquinosis, dermatomiositis, esclerema neonatal y necrosis de la grasa subcutánea.

Histología

La biopsia cutánea revela un aumento del grosor dérmico como resultado de la presencia de haces de colágeno hinchados y homogéneos, separados entre sí por grandes espacios interfibrosos. En la dermis se identifican mayores cantidades de mucopolisacáridos mediante tinciones especiales.

Tratamiento

En el tipo 1 de escleredema la fase activa de la enfermedad dura entre 2 y 8 semanas; la resolución espontánea y completa suele tener lugar al cabo de 6 meses a 2 años. Es raro que haya brotes recurrentes. Los tipos 2 y 3 tienen un curso lentamente progresivo. No existe un tratamiento específico.

PROTEINOSIS LIPOIDEA (ENFERMEDAD DE URBACH-WIETHE, HIALINOSIS CUTÁNEA Y MUCOSA)

Etiología y patogenia

La proteinosis lipoida es una enfermedad autosómica recesiva que se produce por mutaciones en el gen *ECM-1*, que codifica la proteína ECM-1 (proteína de la matriz extracelular). Esta proteína tiene un papel funcional en la organización estructural de la dermis por su unión al perlécán, la

metaloproteasa de la matriz (MMP) 9 y la fibulina. La patogenia supone una infiltración de material hialino en la piel, la cavidad oral, la laringe y los órganos internos.

Manifestaciones clínicas

La proteinosis lipoida puede ser apreciada inicialmente durante la lactancia en forma de ronquera. Las lesiones cutáneas aparecen durante la infancia y son pápulas y nódulos amarillentos que confluyen para formar placas. En los bordes de los párpados aparecen nódulos perlados que constituyen la manifestación clínica más característica. Las lesiones aparecen también en la cara, los antebrazos, el cuello, los genitales, el dorso de los dedos y el cuero cabelludo, donde originan una alopecia parcheada. Se encuentran depósitos similares en los labios, bajo la superficie de la lengua, el istmo de las fauces, la úvula, la epiglótis y las cuerdas vocales. La lengua aumenta de tamaño y se nota dura a la palpación. Los pacientes pueden ser incapaces de sacar la lengua. En la cara surgen cicatrices atróficas similares a las de la viruela. En los lugares de fricción, como los codos y las rodillas, se observan nódulos hipertróficos e hiperqueráticos; las palmas pueden estar engrosadas de forma difusa. La enfermedad progresiona hasta el comienzo de la vida adulta, pero el pronóstico es bueno. Aunque no está siempre presente, un dato patognomónico consiste en la calcificación simétrica de las zonas laterales de la silla turca en la región temporal media, que es identificable en las radiografías. La afectación de la laringe conlleva un compromiso respiratorio, en especial durante la lactancia, y puede precisar una traqueostomía. Entre las anomalías asociadas figuran alteraciones de la dentición, epilepsia y parotiditis recurrente como consecuencia de la infiltración del conducto de Stenon. Puede afectar casi a cualquier órgano.

Histología

El patrón histológico distintivo de la proteinosis lipoida incluye una dilatación de los vasos sanguíneos dérmicos y un infiltrado de material hialino extracelular, eosinófilo y homogéneo a lo largo de las paredes capilares y en torno a las glándulas sudoríparas. El engrosamiento de la dermis se debe al depósito, en la zona superior de la dermis, de material hialino dispuesto en haces homogéneos. El infiltrado parece contener tanto lípidos como mucopolisacáridos.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico.

ATROFIA MACULAR (ANETODERMIA)

Etiología y patogenia

La anetodermia se caracteriza por zonas bien delimitadas de piel laxa asociadas a una pérdida de sustancia dérmica. Esta enfermedad puede no relacionarse con un trastorno subyacente (atrofia macular primaria) o aparecer después de procesos cutáneos inflamatorios. La atrofia macular secundaria se puede deber a la destrucción directa de la elastina de la piel o elastólisis con base inmunológica, especialmente a la presencia de anticuerpos antifosfolípido, que se relacionan con trastornos autoinmunes. En estos casos, la elastólisis puede estar causada por la liberación de elastinas por las células inflamatorias.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones tienen un tamaño variable de 0,5 a 1 cm de diámetro y, cuando son inflamatorias, pueden ser eritematosas en su inicio. Posteriormente se convierten en zonas adelgazadas, arrugadas y de coloración blanco-azulada o hipopigmentadas. Las lesiones a menudo hacen prominencia a modo de bolsas que, a la palpación, se introducen en el tejido celular subcutáneo debido a la atrofia dérmica. Las localizaciones predilectas son el tronco, los muslos, los brazos y, con menor frecuencia, el cuello y la cara. Las lesiones no se modifican a lo largo de la vida; a menudo continúan apareciendo nuevas lesiones durante años.

Histología

En el estudio histopatológico, todos los tipos de atrofia macular muestran una pérdida focal de tejido elástico, una alteración que puede no apreciarse a no ser que se utilicen tinciones especiales.

Diagnóstico diferencial

Las lesiones de anetodermia a veces simulan a las de la morfea, el liquen escleroso, la hipoplasia dérmica focal, las cicatrices atróficas o las lesiones terminales de las enfermedades ampollosas crónicas.

Tratamiento

No existe tratamiento eficaz.

CUTIS LAXA (DERMATOMEGLIA, ELASTÓLISIS GENERALIZADA)

Etiología y patogenia

La *cutis laxa* abarca un grupo de enfermedades heterogéneas relacionadas con alteraciones en el tejido elástico. Puede presentar una herencia *autosómica recesiva* (tipo I: genes de la *fibulina 5* y la *fibulina 4* y tipo II: gen *ATP6V0A2*), *autosómica dominante* (genes de la *fibulina 5* y *elastina*), *ligada al cromosoma X* (*ATPasa transportadora-Cu²⁺*, *alfa polipéptido*) o ser adquirida. Se han comunicado casos de *cutis laxa* adquirida después de procesos febris, enfermedades cutáneas inflamatorias, como lupus eritematoso o eritema multiforme, amiloidosis, urticaria, angioedema y reacciones de hipersensibilidad a penicilina, así como en neonatos de madres que recibieron penicilamina.

Manifestaciones clínicas

Puede haber pliegues generalizados de piel laxa o los cambios pueden ser leves y de extensión limitada, parecidos a la anetodermia. Los pacientes con *cutis laxa* grave tienen unos rasgos faciales característicos, entre los que se incluye un aspecto envejecido, una papada flácida (aspecto de sabueso) (fig. 678.8), una nariz aguileña con aletas nasales evertidas, una columela corta, un labio superior alargado y los párpados inferiores evertidos. La piel también es laxa en el resto del cuerpo y se asemeja a un traje mal ajustado. No se acompaña de hiperalasticidad ni de hipermovilidad de las articulaciones, como ocurre en el síndrome de Ehlers-Danlos. Muchos niños tienen un llanto ronco, probablemente debido a la laxitud de las cuerdas vocales. La resistencia a la tensión de la piel es normal.

La forma dominante de la enfermedad puede manifestarse a cualquier edad y suele ser benigna. Cuando está presente durante la lactancia se puede asociar a retraso del crecimiento intrauterino, laxitud ligamentosa y retraso en el cierre de las fontanelas. También se asocia a enfisema pulmonar y manifestaciones cardiovasculares leves. Los pacientes con la *forma recesiva más habitual* de la enfermedad son propensos a complicaciones graves, tales como hernias múltiples, prolaps rectal, atonía diafragmática, divertículos del aparato digestivo o genitourinario, *cor pulmonale*, enfisema, neumotórax, estenosis periférica de la arteria pulmonar y dilatación aórtica. Entre las características faciales cabe citar la inclinación inferior de las hendiduras palpebrales, una nariz ancha y plana y orejas grandes. También se puede asociar a anomalías óseas, caries dentales, retraso del crecimiento y retraso del desarrollo. A menudo la esperanza de vida está acortada.

También pueden observarse cambios cutáneos parecidos a la *cutis laxa* asociados a muchos otros síndromes como el síndrome de Barts, el síndrome de Lenz-Majewski, el enanismo hiperostótico, el síndrome SCARF (anomalías esqueléticas, *cutis laxa* craneostenótica, genitales ambiguos, retraso mental y anomalías faciales), el síndrome de la piel arrugada, síndrome de tortuosidad arterial, gerodermia, osteodisplasia, síndrome de macrocefalia, alopecia, *cutis laxa* y escoliosis; síndrome de Urban-Rifkin-Davis y el síndrome de Costello.

Histología

En el estudio histológico el tejido elástico se encuentra reducido en la dermis, con fragmentación, distensión y agrupamiento de las fibras elásticas.



Fig. 678.8 Pliegues colgantes de piel en un lactante con *cutis laxa*.

Tratamiento

El tratamiento de la *cutis laxa* es sintomático.

SEUDOXANTOMA ELÁSTICO

Etiología y patogenia

El seudoxantoma elástico (SXE) es un trastorno primario del tejido elástico. Una clara mayoría de los casos son debidos a mutaciones en el gen *ABCC6*. La alteración principal en el SXE es una acumulación de tejido mineralizado en la piel, la membrana de Bruch de la retina y la pared vascular. Las manifestaciones cutáneas del SXE pueden estar presentes en la calcificación arterial generalizada de la infancia.

Manifestaciones clínicas

La aparición de las manifestaciones cutáneas suele tener lugar durante la infancia, pero las alteraciones provocadas por las lesiones iniciales son sutiles y pueden pasar desapercibidas. Las lesiones cutáneas abollonadas características (en «piel de pollo desplumado») son pápulas amarillentas, de 1-2 mm de tamaño y asintomáticas, que se disponen siguiendo un patrón lineal o reticulado o confluyen en placas. Las localizaciones preferidas son las zonas de flexión del cuello (fig. 678.9), los pliegues axilares e inguinales, el ombligo, los muslos y las fosas antecubitales y poplíticas. Según las lesiones se tornan más pronunciadas, la piel adquiere una textura aterciopelada y cae en forma de pliegues laxos y sin elasticidad. La cara suele estar respetada. Las lesiones mucosas afectan a los labios, la cavidad bucal, el recto y la vagina. Los tejidos conjuntivos de las capas media e íntima de los vasos sanguíneos, la membrana de Bruch del ojo, el endocardio o el pericardio pueden verse afectados, lo que ocasiona alteraciones de la visión, estrías angiomoides en la membrana de Bruch, claudicación intermitente, oclusión cerebral y coronaria, hipertensión arterial y hemorragia digestiva, uterina o a partir de las mucosas. Las mujeres con SXE presentan un mayor riesgo de abortos durante el primer trimestre del embarazo. La afectación arterial se suele manifestar durante la vida adulta, aunque se han visto casos de claudicación y angina durante la infancia.

Anatomía patológica

El estudio histopatológico muestra fibras elásticas fragmentadas, tumefactas y agrupadas en los tercios medio e inferior de la dermis. Estas fibras son positivas para tinciones de calcio. El colágeno alrededor de las fibras elásticas anómalas está disminuido y separado en pequeñas fibras. La calcificación aberrante de las fibras elásticas de la lámina elástica interna de las arterias en el SXE produce un estrechamiento de la luz del vaso.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento eficaz, pero el láser puede contribuir a evitar las hemorragias retinianas. El uso de captadores de fosfato por vía oral se ha mostrado prometedor para disminuir la calcificación de las fibras elásticas.

ELASTOSIS PERFORANTE SERPIGINOSA

Etiología y patogenia

La elastosis perforante serpiginosa (EPS) se caracteriza por una extrusión de las fibras elásticas alteradas a través de la epidermis. La anomalía principal radica probablemente en la elastina dérmica, lo que provoca una respuesta celular que conlleva en último término la extrusión de las fibras elásticas anómalas.



Fig. 678.9 Placa confluenta de piel abollonada en el seudoxantoma elástico.



Fig. 678.10 Placa queratósica arqueada en la elastosis perforante serpiginosa.



Fig. 678.11 Pápulas hiperqueratósicas de la colagenosis perforante reactiva.



Fig. 678.12 Pápulas de color marfil en la zona superior del tronco en el síndrome de Hunter.

Manifestaciones clínicas

Es una enfermedad cutánea rara en la que aparecen pápulas queratósicas, firmes, de 1-3 mm de diámetro y del color de la piel, que se agrupan adoptando un patrón arqueado o anular en las zonas posterolaterales del cuello y las extremidades (fig. 678.10) y, en ocasiones, en la cara y el tronco. El inicio suele observarse en la infancia o la adolescencia. La pápula es una zona circunscrita de hiperplasia epidérmica que se comunica con la dermis subyacente por un conducto estrecho. Las fibras elásticas de la dermis superior, en especial de las papilas dérmicas, están aumentadas en cantidad y tamaño. Alrededor del 30% de los casos se asocia a osteogénesis imperfecta, síndrome de Marfan, SXE, SED, síndrome de Rothmund-Thomson, esclerodermia, acrogeria y síndrome de Down. También ha surgido en relación con el tratamiento con penicilamina.

Histología

La histopatología muestra una epidermis hiperplásica con extrusión de fibras elásticas anormales y un infiltrado linfocitario superficial.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la EPS se realiza con la tiña corporal, el granuloma anular perforante, la colagenosis perforante reactiva, el liquen plano, la erupción serpiginosa y la poroqueratosis de Mibelli.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento eficaz; sin embargo, las lesiones son asintomáticas y desaparecen de forma espontánea.

COLAGENOSIS PERFORANTE REACTIVA

Etiología y patogenia

El proceso fundamental en la colagenosis perforante reactiva (CPR) es la eliminación transepidémica del colágeno alterado. Se ha descrito una forma familiar autosómica recesiva.

Manifestaciones clínicas

La CPR suele aparecer en la primera infancia en forma de pequeñas pápulas en las zonas dorsales de las manos y los antebrazos, los codos, las rodillas y a veces en la cara y el tronco. A lo largo de varias semanas las pápulas aumentan de tamaño hasta alcanzar 5-10 mm, se tornan umbilikadas y aparecen tapones queratósicos en el centro (fig. 678.11). Cada lesión se cura espontáneamente en 2-4 meses, dejando una mácula hipopigmentada o una cicatriz. Las lesiones pueden recurrir en forma de brotes, presentar un fenómeno de Koebner lineal y aparecer en respuesta a temperaturas bajas o traumatismos superficiales, como abrasiones, picaduras de insectos y acné.

Histología

El colágeno de la dermis papilar se encuentra englobado por una proliferación de la epidermis en forma de copa. El cráter central contiene células inflamatorias picnóticas, así como restos queratáticos.

Diagnóstico diferencial

La EPS y la enfermedad de Kyle se asemejan a la CPR.

Tratamiento

La CPR se resuelve espontáneamente en 6-8 semanas. Los retinoides tópicos favorecen la resolución del proceso.

XANTOMAS

Véase el capítulo 103.

ENFERMEDAD DE FABRY

Véase el capítulo 631.6.

MUCOPOLISACARIDOSIS

Véase el capítulo 107.

En varias de las mucopolisacaridosis aparece una piel gruesa, con falta de elasticidad y tosca, sobre todo en las extremidades, e hirsutismo generalizado como características típicas pero inespecíficas. Las telangiectasias en la cara, los antebrazos, el tronco y las piernas se han constatado en los síndromes de Scheie y Morquio. En algunos pacientes con enfermedad de Hunter surgen papulonódulos característicos de color marfil, firmes, con una superficie áspera y que se agrupan en placas simétricas en la zona superior del tronco (fig. 678.12), los brazos y los muslos. El inicio de estas lesiones infrecuentes tiene lugar durante la primera década de la vida y se ha comprobado su desaparición espontánea.

MASTOCITOSIS

Etiología y patogenia

El término mastocitosis engloba un espectro de enfermedades que oscilan desde nódulos cutáneos solitarios hasta una infiltración difusa de la piel asociada a afectación de otros órganos (tabla 678.1). Todas ellas se caracterizan por la presencia de agregados de mastocitos en la dermis. Existen 4 tipos de mastocitosis: mastocitoma solitario, urticaria pigment-

tosa (dos formas), mastocitosis cutánea difusa y telangiectasia macular eruptiva perstans. Las dos formas de urticaria pigmentosa son la variante de la infancia, que se resuelve sin secuelas, y la forma que se asocia a una mutación en el gen del factor de células precursoras (la más frecuente es la mutación del gen *D816V*), que puede comenzar en la infancia o en la edad adulta. El factor de células precursoras (factor de crecimiento de los mastocitos), que pueden secretar los queratinocitos, estimula la proliferación de los mastocitos y aumenta la síntesis de melanina por los melanocitos. Las manifestaciones locales y sistémicas de la enfermedad son consecuencia, al menos parcialmente, de la liberación de histamina y heparina de los gránulos de los mastocitos. Aunque los mastocitos contienen cantidades significativas de heparina, es raro que aparezcan alteraciones de la coagulación. La respuesta de enrojecimiento parece que

está mediada por la prostaglandina D₂ vasodilatadora o sus metabolitos. Las concentraciones de triptasa sérica se encuentran elevadas a menudo, pero no siempre.

Manifestaciones clínicas

Los **mastocitomas solitarios** son lesiones aisladas de 1-5 cm de diámetro. Pueden estar presentes al nacer o surgir en la lactancia en cualquier localización. Las lesiones se manifiestan como habones o ampollas evanescentes y recurrentes. Con el tiempo aparece en la misma localización una placa infiltrada, de consistencia elástica, rosada, amarillenta o parduzca ([fig. 678.13](#)). La superficie adquiere un aspecto abollonado, con una textura en piel de naranja, y la hiperpigmentación puede ser notoria. El roce o el traumatismo del nódulo pueden provocar una zona de eritema alrededor (signo de Darier) como resultado de la liberación local de histamina; en raras ocasiones, pueden apreciarse signos sistémicos de la liberación de histamina.

La **urticaria pigmentosa** es la forma más habitual de mastocitosis en niños. En la primera forma, la **urticaria pigmentosa infantil clásica**, las lesiones pueden estar presentes al nacer, pero es más frecuente que se manifiesten en brotes de los primeros meses a los 2 años de edad. Tras los 3-4 años de edad es raro que aparezcan lesiones nuevas. En algunos casos, las lesiones ampollosas o urticiformes iniciales desaparecen, pero recurren en las mismas localizaciones y finalmente se tornan fijas e hiperpigmentadas. En otras ocasiones la lesión inicial ya está hiperpigmentada. La formación de vesículas suele desaparecer a los 2 años. Cada una de las lesiones tiene un tamaño variable entre unos milímetros y varios centímetros y consisten en máculas, pápulas o nódulos. Su color varía desde el amarillo parduzco al marrón chocolate y a menudo tienen unos bordes mal definidos (v. [fig. 678.13](#)). Las lesiones nodulares de mayor tamaño, como los mastocitomas solitarios, presentan una superficie en piel de naranja característica. Las lesiones de la urticaria pigmentosa pueden ser escasas o numerosas y a menudo se distribuyen simétricamente. En ocasiones, las palmas, las plantas y la cara están respetadas, al igual que las mucosas. El frotamiento energético de las lesiones desencadena la aparición rápida de

Tabla 678.1 Clasificación de la mastocitosis

MASTOCITOSIS CUTÁNEAS
Urticaria pigmentosa/mastocitosis maculopapular
Mastocitosis cutánea difusa
Mastocitoma cutáneo
MASTOCITOSIS SISTÉMICA
Mastocitosis latente
Mastocitosis de evolución lenta
Mastocitosis agresiva
Mastocitosis sistémica con enfermedad hematológica no derivada de mastocitos
Leucemia de mastocitos
SARCOMA DE MASTOCITOS

Modificada de Valent P, Akin C, Metcalfe D: Mastocytosis: 2016 Updated WHO classification and novel emerging treatment concepts, *Blood* 129:1420-1427, 2017, Table 2.

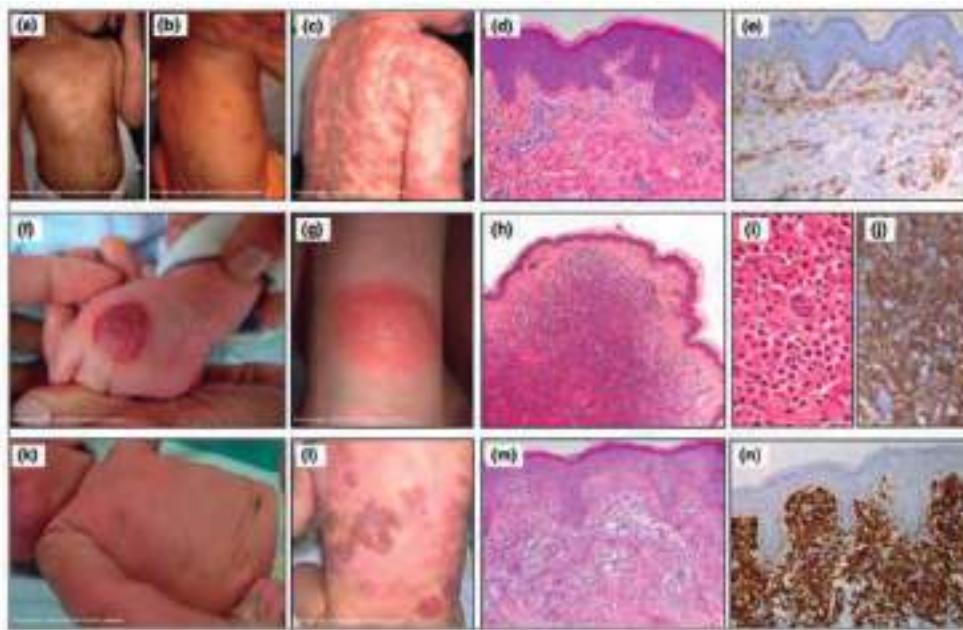


Fig. 678.13 Características clínicas y hallazgos histológicos en la mastocitosis infantil. El diagnóstico de mastocitosis en niños suele ser obvio y rara vez se realiza una biopsia de piel. El diagnóstico histológico de la mastocitosis cutánea debe tener en cuenta el aumento del número y la proporción de mastocitos en comparación con otras células inflamatorias. Los mastocitos pueden ser redondeados, cuboidales, fusiformes o similares a los histiocitos. Se pueden observar eosinófilos en todos los subtipos de mastocitosis. La epidermis puede ser hiperpigmentada en urticaria pigmentosa (UP) y mastocitosis cutánea difusa (MCD), mientras que es normal en el mastocitoma. **a-e**, UP: **a**, UP maculopapular; **b**, UP tipo placa; **c**, UP extensa con placas y máculas; **d**, Biopsia de piel: aumento del número y proporción de los mastocitos alrededor de los vasos o dispersos en la dermis, dilatación de los capilares de la dermis superficial; **e**, Tinción c-Kit. **f-j**, Mastocitoma: **f**, Mastocitoma localizado en la mano; **g**, Mastocitoma localizado en el antebrazo; **h, i**, Biopsia de piel: infiltración abundante y difusa de los mastocitos a lo largo de la dermis. Los mastocitos son siempre reconocibles, con un citoplasma grande, rosado y granular y un núcleo redondo, denso y central; **j**, Tinción c-Kit. **k-n**, MCD: **k**, Infiltración difusa de la piel; **l**, Lesiones ampollosas extensas asociadas con la infiltración en la espalda; **m**, Biopsia de piel: infiltración dérmica difusa de mastocitos asociados con fibrosis y capilares dilatados; **n**, tinción c-Kit. (De Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, et al: Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol* 172:642-651, 2015. Fig. 1, p. 643.)

eritema y habones; también es frecuente la presencia de dermografismo en la piel normal interpuesta. Los niños afectados pueden tener un prurito intenso. Los síntomas sistémicos y locales de la liberación de histamina, como episodios similares a anafilaxias, hipotensión, síncope, cefalea, enrojecimiento episódico, taquicardia, sibilancias, cólicos y diarrea, aparecen más a menudo en los tipos de mastocitosis más graves. El enrojecimiento es con diferencia el síntoma observado con mayor frecuencia.

El **segundo tipo** de urticaria pigmentosa puede presentarse en cualquier momento desde la lactancia hasta la edad adulta. Este tipo no desaparece y pueden surgir nuevas lesiones a lo largo de la vida. Se asocia a mutaciones en el gen del factor de células precursoras. Los pacientes con este tipo de mastocitosis pueden sufrir afectación sistémica.

La **mastocitosis sistémica** se caracteriza por un mayor número de mastocitos en tejidos diferentes a la piel. Aparece en el 5-10% de los pacientes con mastocitosis secundarias a mutaciones del factor de células precursoras y es más habitual en los adultos que en los niños. Las lesiones óseas generalmente son asintomáticas (pero pueden ser dolorosas) y se detectan en las radiografías como zonas osteoporóticas u osteoscleróticas, en especial en el esqueleto axial. La afectación del tubo digestivo origina dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, esteatorrea y meteorismo. Los infiltrados de las mucosas se detectan mediante estudios con bario o una biopsia del intestino delgado. También pueden formarse úlceras pépticas. Se ha descrito hepatoesplenomegalia debido al infiltrado de mastocitos y fibrosis, así como una proliferación de mastocitos en los ganglios linfáticos, los riñones, la grasa perisuprarrenal y la médula ósea. En el 30% de los pacientes se constatan anomalías en la sangre periférica, como anemia, leucocitosis y eosinofilia. Puede cursar con leucemia de mastocitos.

La **mastocitosis cutánea difusa** se caracteriza por una afectación difusa de la piel, en lugar de por lesiones hiperpigmentadas aisladas. Los pacientes afectados suelen ser normales al nacer y durante los primeros meses de vida muestran las características de la enfermedad. Con poca frecuencia la enfermedad cursa con un prurito intenso y generalizado en ausencia de cambios cutáneos visibles. La piel aparece engrosada y con una coloración rosada o amarillenta, y puede tener un tacto blando y una textura en piel de naranja. Las alteraciones de la superficie son más llamativas en las flexuras. La formación recurrente de ampollas (v. fig. 678.13), el prurito intratable y los episodios de enrojecimiento son frecuentes, al igual que la afectación sistémica.

La **telangiectasia macular eruptiva perstans** es otra variante que consta de máculas telangiectásicas hiperpigmentadas que se localizan habitualmente en el tronco. Estas lesiones no forman habones cuando se rozan. Esta forma de la enfermedad aparece principalmente en adolescentes y adultos.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del mastocitoma solitario comprende el impétigo ampolloso recurrente, el herpes simple, los nevos melanocíticos congénitos y el xantogranuloma juvenil.

La urticaria pigmentosa se confunde con exantemas medicamentosos, alteraciones pigmentarias postinflamatorias, xantogranuloma juvenil, nevos pigmentados, efélides, xantomas, urticaria crónica, picaduras de insectos e impétigo ampolloso. La mastocitosis cutánea difusa se puede confundir con la hiperqueratosis epidermolítica.

La telangiectasia macular eruptiva perstans debe distinguirse de otras causas de telangiectasia. Las manifestaciones sistémicas de la mastocitosis pueden imitar al feocromocitoma, el síndrome carcinoide, los tumores secretores de péptido intestinal vasoactivo, vasculitis, enfermedades autoinflamatorias, síndrome hiper-IgE, trastorno de somatización, disfunción autonómica, angioedema, urticaria crónica y anafilaxia.

Pronóstico

La involución espontánea ocurre en todos los pacientes con mastocitomas solitarios y con urticaria pigmentosa infantil clásica. La incidencia de manifestaciones sistémicas en estos pacientes es muy baja. La duración media de la urticaria pigmentosa está sobre los 10 años. Un gran número de lesiones que aparecen a edades tempranas tienen una resolución posterior.

Tratamiento

Los mastocitomas solitarios habitualmente no requieren tratamiento. Las lesiones con formación de ampollas cutáneas se pueden tratar con corticosteroides tópicos de potencia muy elevada en cada episodio de ampolla.

En la urticaria pigmentosa los episodios de enrojecimiento se precipitan por los baños excesivamente calientes, el frotamiento enérgico de la piel y algunos fármacos, tales como la codeína, el ácido acetilsalicílico, la morfina, la atropina, el ketorolaco, el alcohol, la tubocurarina, los contrastes

Tabla 678.2

Agentes farmacológicos y estímulos físicos que pueden exacerbar la liberación de mediadores de los mastocitos en pacientes con mastocitosis

ESTÍMULOS INMUNOLÓGICOS

Venenos (veneno de abeja mediado por IgE)
Anafilotoxinas derivadas del complemento
Péptidos biológicos (sustancia P, somatostatina)
Polímeros (dextrano)

ESTÍMULOS NO INMUNOLÓGICOS

Estímulos físicos (calor, frío, fricción, traumatismos, luz solar)
Fármacos
Ácido acetilsalicílico y analgésicos no esteroideos relacionados*
Tiamina
Ketorolaco trometamina
Alcohol
Vancomicina
Dextrometorfano
Narcóticos (codeína, morfina)*
Contrastes radiológicos (yodados)

ASPECTOS EMOCIONALES

Ansiedad
Privación de sueño
Estrés

*Problemático en más del 10% de los pacientes.

De Carter MC, Metcalfe DD: Paediatric mastocytosis, *Arch Dis Child* 86: 315-319, 2002, Table 4.

radiológicos con yodo y la polimixina B (tabla 678.2). Se recomienda evitar estos factores desencadenantes; hay que destacar que si se toman las precauciones adecuadas, se puede realizar de forma segura una anestesia general.

En los pacientes sintomáticos se puede hacer un tratamiento paliativo con antihistamínicos. Los antagonistas de los receptores H₁ (hidroxicina) son los fármacos de primera elección para los signos sistémicos de liberación de histamina. Cuando los antagonistas H₁ no son eficaces, se utilizan los antagonistas de los receptores H₂ para controlar el prurito o la hipersecreción gástrica. Los esteroides tópicos de potencia muy elevada son eficaces para controlar el eritema y la formación de ampollas. Los fármacos estabilizadores de los mastocitos por vía oral, como el cromoglicato sódico o el ketotifeno, también resultan eficaces para tratar la diarrea, los dolores abdominales y algunos síntomas sistémicos, como la cefalea y las mialgias. La midostaurina, un inhibidor del KIT, puede ser efectiva en pacientes con mastocitosis sistémica.

Para los pacientes con mastocitosis cutánea difusa el tratamiento es el mismo que para la urticaria pigmentosa, pero se inicia de forma más precoz. La fototerapia con radiación ultravioleta de banda estrecha (UVB o UVA-1) o psoralenos con UVA (PUVA) puede ser necesaria para controlar los síntomas.

Las lesiones de la telangiectasia macular eruptiva perstans se pueden tratar con láser de colorante pulsado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

678.1 Síndrome de activación mastocitaria

James J. Nocton

El término síndrome de activación mastocitaria (SAM) se ha utilizado para identificar una constelación de síntomas, signos y anomalías de laboratorio que afectan a los síntomas de múltiples órganos, que sugieren un **trastorno de los mastocitos**, pero son insuficientes para cumplir con los criterios para un diagnóstico alternativo como **mastocitosis cutánea**, **mastocitosis sistémica** o alergias. Este término y el reconocimiento del SAM como entidad distinta aún no han sido aceptados universalmente, y aunque se han propuesto criterios para el diagnóstico (tabla 678.3), la definición del síndrome, su distinción de otros trastornos de los mastocitos y condiciones relacionadas, y los medios para establecer el diagnóstico probablemente continuarán

Tabla 678.3

Criterios propuestos para el diagnóstico de síndrome de activación mastocitaria*

1. Los síntomas episódicos congruentes con la liberación de los mediadores de mastocitos que afectan ≥2 órganos se evidencian de la siguiente manera:
 - a. Piel: urticaria, angioedema, enrojecimiento
 - b. Gastrointestinal: náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales
 - c. Cardiovascular: sícope hipotensor o presíncope, taquicardia
 - d. Respiratorio: sibilancias
 - e. Nasocular: inyección conjuntival, purito, congestión nasal
2. Disminución de la frecuencia o gravedad o resolución de los síntomas con terapia antimediadora: agonistas inversos del receptor H₁- y H₂- de la histamina, fármacos antileucotrienos (bloqueantes de los receptores del leucotrieno de cisteína o inhibidor de la 5-lipoxygenasa), o estabilizadores de los mastocitos (cromoglicato de sodio)
3. Evidencia de un aumento en un marcador urinario o sérico validado de la activación de los mastocitos: documentación de un aumento del marcador mayor que el valor basal del paciente durante un periodo sintomático en ≥2 ocasiones o, si los niveles basales de triptasa son persistentemente >15 ng, documentación de un aumento del nivel de triptasa por encima del valor basal en 1 ocasión. Se recomienda el nivel total de triptasa sérica como marcador de elección; menos específicos (también de basófilos) son los metabolitos de la histamina en orina de 24 horas o PGD₂ o su metabolito 11-β-prostaglandina F₂
4. Descartar las causas primarias y secundarias de la activación de los mastocitos y las entidades idiopáticas clínicas bien definidas

PGD₂, prostaglandina D₂.

*El síndrome de activación mastocitaria sigue siendo por ahora un trastorno idiopático; sin embargo, en algunos casos podría ser un reflejo temprano de una población monoclonal de mastocitos, en cuyo caso con el tiempo podría cumplir los criterios para el síndrome de activación mastocitaria monoclonal (SAMM) cuando 1 o 2 criterios menores para la mastocitosis se cumplen.

De Akin C, Valent P, Metcalfe DD: Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol* 126:1099-1104.e4, 2010, p. Table II, p. 1102.

evolucionando. Se desconoce la incidencia y prevalencia de este síndrome en la población pediátrica.

Los pacientes diagnosticados han tenido manifestaciones clínicas *recurrentes* consistentes con la **activación de los mastocitos**. Los síntomas cutáneos han incluido urticaria, angioedema, picor y enrojecimiento frecuente de la piel. Los síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea son relativamente comunes. La taquicardia, a veces con hipotensión y sícope, puede ser frecuente, y algunos pacientes tienen episodios de sibilancias y rinitis. Síntomas inespecíficos y constitucionales también se han descrito en pacientes que reciben este diagnóstico, incluyendo dolor de cabeza, fatiga, dolor crónico, parestesias, y ansiedad y depresión. Los síntomas pueden ser intermitentes durante muchos años y pueden variar en gravedad; algunos pacientes han desarrollado síntomas crónicos con el tiempo. Las características clínicas se superponen con las que tienen mastocitosis cutánea o sistémica, sin embargo los individuos diagnosticados con SAM no tienen mastocitosis cutánea y, a diferencia de la mastocitosis sistémica, no han tenido evidencia de expansión clonal de los mastocitos en la médula ósea u otros tejidos. Las investigaciones limitadas en un pequeño número de pacientes no han descubierto grandes aumentos en el número de mastocitos en el tejido de la mucosa intestinal en pacientes con sospecha de SAM; faltan datos comparativos concluyentes que definen el número normal de mastocitos en estos tejidos. Se ha planteado la hipótesis de que aquellos con SAM tienen un defecto intrínseco desconocido de los mastocitos, una respuesta anormal y excesiva a la estimulación, o ambos. Esto potencialmente conduce a la desgranulación anormal y liberación de mediadores incluyendo histamina, heparina y citocinas, y aumento de la producción de prostaglandinas inflamatorias y leucotrienos.

El **diagnóstico diferencial** de SAM es amplio, reflejando los síntomas y signos proteicos que se han propuesto estar asociados con el síndrome. El feocromocitoma, el síndrome carcinoide, la fibromialgia y los síndromes de dolor crónico, la somatización secundaria a la ansiedad o depresión primaria, los síndromes hipereosinofílicos, el angioedema hereditario y las disautonomías deben considerarse en pacientes con síntomas que parecen estar potencialmente relacionados con la activación de mastocitos. Además, es necesario excluir los trastornos primarios de los mastocitos clonales, incluida la mastocitosis cutánea y sistémica.

Las **alteraciones de laboratorio** que podrían indicar activación de mastocitos incluyen triptasa sérica elevada y aumentos en metabolitos de histamina en orina recogida durante 24 horas (N-metil histamina, 1-metil-4-ácido acético de imidazol), prostaglandina D₂, leucotrieno E₄ y 11-β-prostaglandina F₂. También se han propuesto la cromogranina sérica A y heparina plasmática como marcadores potencialmente útiles de activación de mastocitos. No se ha demostrado que una sola prueba de laboratorio sea adecuadamente sensible como prueba diagnóstica para SAM.

Los **criterios de diagnóstico** propuestos para SAM requieren síntomas que afectan a más de un órgano que sean congruentes con la liberación de mediadores de mastocitos, evidencia de laboratorio de aumento de marcadores de activación de mastocitos en dos ocasiones asociados con síntomas, una disminución de la gravedad o frecuencia de los síntomas con antihistamínicos, antileucotrienos, o terapia estabilizadora de mastocitos, y la exclusión de trastornos primarios de mastocitos clonales y causas secundarias de activación de mastocitos (alergias, neoplasias malignas, autoinmunidad) (v. tabla 678.3). Un conjunto alternativo de criterios propone que el diagnóstico se pueda hacer en pacientes con síntomas congruentes con la liberación de mediadores de mastocitos y cualquiera de los siguientes: infiltrados densos de mastocitos en la médula ósea u otros tejidos, morfología anormal de los mastocitos en el tejido, mastocitos en la médula ósea que expresan CD2 o CD25, cambios genéticos en los mastocitos que se sabe que dan lugar a un aumento de la actividad mastocitaria, o evidencia de laboratorio que demuestra el aumento de los marcadores de activación de mastocitos. Este conjunto alternativo de criterios no requiere una disminución en la gravedad o frecuencia de los síntomas con el tratamiento. Los infiltrados densos de mastocitos en la médula ósea, la morfología anormal de los mastocitos y la expresión de CD2 o CD25 son hallazgos que también están asociados con la mastocitosis sistémica; por tanto, este conjunto alternativo de criterios se solapa considerablemente con los criterios establecidos para diagnosticar la mastocitosis sistémica. Esto ha llevado a la especulación de que el SAM es parte de un espectro de trastornos disfuncionales de los mastocitos que incluye mastocitosis sistémica, mastocitosis cutánea y leucemia de los mastocitos, todos los cuales pueden potencialmente compartir una genética subyacente común y otros factores patógenos.

El **tratamiento** del SAM incluye medicamentos que interfieren con los efectos de los mediadores de los mastocitos, como los antihistamínicos y los antileucotrienos, así como medicamentos que interfieren con la desgranulación, como los estabilizadores de los mastocitos. El pronóstico parece ser favorable una vez que se identifica la afección, aunque se han identificado comorbilidades considerables en los pacientes notificados hasta la fecha.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 679

Síndrome de Ehlers-Danlos

Donald Basel

El síndrome de Ehlers-Danlos (SED) es un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios del tejido conectivo que se agrupan en siete categorías patológicas y se dividen más ampliamente en múltiples subtipos (tabla 679.1). Se considera que las personas afectadas tienen un fenotipo superpuesto de piel anormalmente suave y extensible, que a menudo se cura mal, en asociación con la hipermovilidad articular y la inestabilidad ocasional que se cree que está enraizada en una interrupción de la función normal del colágeno (tablas 679.2 y 679.3). La expresión variable, los modos de herencia y los elementos fenotípicos únicos distinguen los subtipos entre sí. El tipo de hipermovilidad es la forma más común y es objeto de un importante interés clínico y de investigación, dada su mirada de asociaciones médicas y la alta frecuencia de hipermovilidad de la población: se estima el 3% de la población general.

La matriz del tejido conectivo es compleja (fig. 679.1) y la interacción de las células, las fibras de colágeno y elastina, las proteínas y las moléculas de señalización celular sigue siendo poco conocida. Sin embargo, la disfunción

Tabla 679.1 Clasificación del síndrome de Ehlers-Danlos

TIPO	GEN	HALLAZGOS CUTÁNEOS	CAMBIOS ARTICULARES	HERENCIA	OTROS COMENTARIOS
Clásico	COL5A1, COL5A2 (normalmente haploinsuficiencia)	Hiperextensibilidad, hematomas, piel aterciopelada, cicatrices atróficas ensanchadas, seudotumores moluscoideos, esferoides	Hipermovilidad y sus complicaciones, luxaciones articulares	AD	Prolapso de la válvula mitral, hernias
	COL1A1 Variante patogénica específica; c.934C > T			AD	Esclera azul, talla baja, osteopenia/fracturas; pueden tener ruptura arterial tardía
VARIANTES CLÁSICAS					
Valvular cardíaca	Pérdida de función de ambos alelos de COL1A2	Características del SED clásico		AR	Alteraciones graves de las válvulas cardíacas en el adulto
Periodontal	C1R C1S	Pueden tener características del SED clásico	Pueden tener hipermovilidad	AD	Periodontitis, hábito marfanoides, ojos prominentes, surco nasolabial corto
Similar al clásico	TNXB	Hiperextensibilidad, marcada hipermovilidad, hematomas graves, piel aterciopelada, sin tendencia a cicatrices	Hipermovilidad	AR	Padres (especialmente las madres) con una mutación en TNXB; pueden tener hipermovilidad articular
Hipermovilidad	Desconocido	Hiperextensibilidad leve, cicatrización, cambio de textura	Hipermovilidad, dolor articular crónico, luxaciones recurrentes	AD	Algunas veces se confunde con el síndrome de hipermovilidad articular
Vascular	COL3A1 Variantes raras en COL1A1	Piel delgada, translúcida, hematomas, varices tempranas, acrogeria	Hipermovilidad de articulaciones pequeñas	AD	Secreción de un colágeno tipo III anormal; ruptura del intestino, útero, arterias, cara típica; neumotórax
Cifoescoliosis	PLOD (deficit de lisilhidroxilasa) FKBP14	Piel suave, hiperextensible, hematomas, cicatrices atróficas	Hipermovilidad	AR	Hipotonía muscular congénita severa que mejora un poco en la infancia; cifoescoliosis congénita, fragilidad y ruptura escleral, hábito marfanoides, osteopenia, hipoacusia neurosensorial
VARIANTES CON CIFOESCOLIOSIS					
Forma espondilodisplásica	SLC39A13, que codifica el transportador de zinc ZIP13 β 4GALT7 o β 3GalT6, que codifican la galactosiltransferasa I o II, enzimas clave en la síntesis de GAG	Similar a la forma cifoescoliótica		AR	Displasia espondiloepimetafisaria; puede tener fragilidad ósea y cifoescoliosis progresiva severa sin hipotonía congénita; estatura baja moderada, piel facial laxa, palmas arrugadas con atrofia tenar e hipotenar, esclera azul, pelo rizado, alopecia
Síndrome de córnea quebradiza	ZNF469 o PRDM5	Hiperextensibilidad de la piel	Hipermovilidad articular	AR	Cifoescoliosis; característica córnea delgada, quebradiza, fragilidad ocular, esclera azul, queratocono
Musculocontractural	CHST14 (codifica la dermatano 4-O-sulfotransferasa DSE (codifica la dermatano sulfato epimerasa)	Piel frágil, hiperextensible con cicatrices atróficas y cicatrización tardía de la herida	Hipermovilidad	AR	Cifoescoliosis progresiva; pulgares aducidos en la infancia, pie zambo, aracnodactilia, contracturas, rasgos faciales característicos, diátesis hemorrágica
Miopática	COL12A1	Suave, hiperextensible	Articulaciones pequeñas hipermóviles, contracturas articulares grandes (cadera, rodillas, codos)	AD o AR	Caracterizado por hipotonía muscular y debilidad

Tabla 679.1 Clasificación del síndrome de Ehlers-Danlos (cont.)

TIPO	GEN	HALLAZGOS CUTÁNEOS	CAMBIOS ARTICULARES	HERENCIA	OTROS COMENTARIOS
Artrocalasia	Deleción del exón 6 de COL1A1 o COL1A2	Piel hiperextensible, suave, con o sin cicatrización anormal	Hipermovilidad marcada con subluxaciones recurrentes	AD	Luxación congénita de la cadera, artrocalasia, artrogriposis múltiple congénita, estatura baja
Dermatosparaxis	N-peptidasa del colágeno tipo I ADAMTS-2	Fragilidad severa, flacidez, piel redundante		AR	También ocurre en el ganado

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; GAG, glucosaminoglucano; SED, síndrome de Ehlers-Danlos.

De Malfait F, Francomano, Byers P, et al: The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet 175(1):8-26, 2017.

Tabla 679.2 Características comunes y poco comunes del síndrome de Ehlers-Danlos clásico

PIEL
Hiperextensible
Aterciopelada
Frágil, delgada, pobre resistencia a la tracción
Cicatrices atópicas (cicatrices de «papel de cigarrillo»)
Estrías
Hematomas y sangrado (tinción de piel con hemosiderina)
Pápulas piezogénicas, esfenoides subcutáneos
Dehisencia de herida/hernia incisional
MUSCULOESQUELÉTICO/ARTICULACIONES
Hipermóvil ± luxaciones articulares
Pie plano
Dolor musculoesquelético crónico, esguinces
Comienzo tardío de la marcha, hipotonía
AFFECTACIÓN DE OTROS ÓRGANOS
Malformación de Chiari tipo I
Gastrointestinales (náuseas, reflujo, estreñimiento)
Hernia umbilical
Hernia hiatal
Prolapso de la válvula mitral
Dilatación de la raíz aórtica
Fuga de LCR/dolor de cabeza
Prolapso de órganos pélvicos
Ruptura prematura de membranas fetales
Incompetencia cervical
Incontinencia de esfuerzo
Hipercifosis
Escoliosis
Paladar arqueado alto
Anteversión del fémur (posición sentada «W»)
Ruptura de órganos huecos, divertículos
Hipermovilidad occipitoatlantoaxial

a nivel estructural y funcional probablemente explica las complejas asociaciones médicas que se encuentran típicamente en esta población, con quejas que van desde la inestabilidad articular y la fragilidad de los tejidos hasta el dolor crónico, la disfunción autonómica y la fatiga crónica (v. tabla 679.3).

CLASIFICACIÓN DE LOS 6 SUBTIPOS MÁS COMUNES DEL SÍNDROME DE EHlers-DANLOS

Clásico (genes: COL5a1, COL5a2, COL1a1; anteriormente SED tipo I — Gravis, SED tipo II — Mitis)

El SED clásico es la segunda forma más común de SED y es un trastorno autosómico dominante del tejido conectivo caracterizado por hiperelasticidad de la piel (fig. 679.2), cicatrices atróficas ensanchadas (fragilidad de la piel) e hipermovilidad articular. Otras características incluyen hematomas fáciles, que a menudo se asocian con la tinción de los tejidos con hemosiderina (particularmente en regiones expuestas a traumas frecuentes, como las espinillas). La piel es «aterciopelada» al tacto y es particularmente frágil, con pequeñas laceraciones que forman heridas abiertas

Tabla 679.3 Características asociadas en trastornos del espectro de Ehlers-Danlos/hipermovilidad

DISFUNCIÓN AUTONÓMICA Y NEUROLÓGICA
Síndrome de taquicardia ortostática postural (STOP)
Mareo
Palpitaciones
Gastroparesia
Diarrea
Estreñimiento
Disfunción del sueño
Fatiga crónica
Cefalea (migránea, nueva cefalea diaria)
Incontinencia urinaria de esfuerzo
Amplificación somatosensorial
Síndrome del intestino irritable
Dolor neuropático
DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO
Síndrome de dolor crónico regional
Fibromialgia

que dejan cicatrices anchas, atróficas, papiráceas («papel de cigarrillo») (v. tabla 679.2 y fig. 679.3). Las manifestaciones cutáneas adicionales incluyen seudotumores moluscoideos sobre puntos de presión por acumulaciones de tejido conectivo y pápulas piezogénicas (fig. 679.4). Las articulaciones son hipermóviles, a menudo con inestabilidad articular (fig. 679.5). La escoliosis con frecuencia se presenta en la adolescencia y el prolusio de la válvula mitral es común. La esperanza de vida generalmente no se reduce, aunque se ha informado de la ruptura poco frecuente de arterias grandes. Se encuentran comorbilidades no cutáneas no articulares similares a las observadas en el SED hipermóvil, en particular el dolor y la disfunción gastrointestinal (v. tabla 679.3). El nacimiento prematuro causado por la ruptura de las membranas de una descendencia afectada no es infrecuente. El diagnóstico se realiza mediante hallazgos clínicos y secuenciación de los genes COL5a1 y COL5a2.

Hipermóvil (causa desconocida, anteriormente SED tipo III)

El SED hipermóvil (SEDh) es la forma más frecuente de SED, con una frecuencia de población estimada entre el 0,75 y el 2%. Es un trastorno autosómico dominante, pero la fisiopatología molecular causal sigue siendo esquiva en la mayoría de los individuos afectados. Menos del 3% de los pacientes con un fenotipo SEDh están asociados con la pérdida de función del gen de la tenascina X heterocigota, mientras que una minoría de los casos está relacionada con otros hallazgos, como la asociación con defectos mosaicos del colágeno tipo I. La tenascina X se identificó originalmente como causa de una forma recesiva de SED con características similares a las del SED clásico.

El hallazgo clínico primario en SEDh es la hipermovilidad articular generalizada con manifestaciones cutáneas menos prominentes. Hay inconsistencia en la literatura sobre lo que define la hipermovilidad, pero generalmente una puntuación ≥6 en la escala de hipermovilidad de Brighton (fig. 679.6, tabla 679.4) calificaría como hipermovilidad en un individuo con edades entre 6 y 35 años. Los niños <6 años generalmente tienden a un estado hipermóvil. Sin embargo, las articulaciones comienzan a endurecerse en la cuarta década, momento en el que una puntuación de 3+ se considera significativa

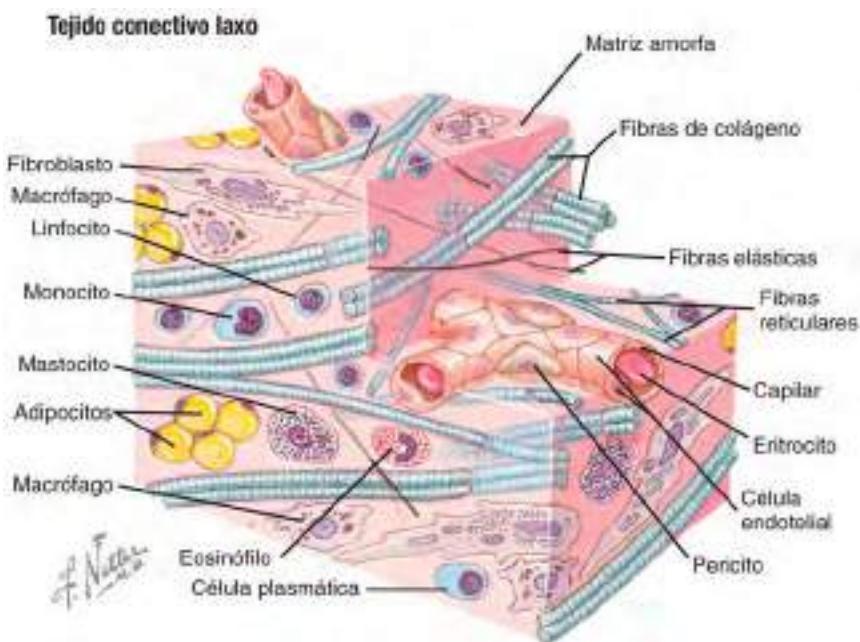


Fig. 679.1 Macroambiente complejo del tejido conectivo ilustrado por fibras de colágeno y elastina, nervios, mastocitos y capilares entremezclados. Tanto la estructura como la función pueden verse afectadas por una matriz anormal de tejido conectivo. (Por cortesía de Netter Images, Image ID 13192. <https://netterimages.com/loose-connective-tissue-ovalle-histology-figure-31-labeled-ovalle-histology-frank-h-netter-13192.html>.)



Fig. 679.2 Síndrome de Ehlers-Danlos (SED). Hiperextensibilidad de la piel en el brazo. (De Paller AS, Mancini AJ (eds): Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 6.1, p. 121.)



Fig. 679.3 Síndrome de Ehlers Danlos (SED). El signo de Gorlin es 5 veces más común en el SED que en individuos normales. Nótese las cicatrices en la frente. (De Paller AS, Mancini AJ (eds): Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 6.2, p. 121.)

CAPACIDAD PARA:	DERECHA	IZQUIERDA
1. Realizar la dorsiflexión pasiva de la quinta articulación metacarpofalángica a $\geq 90^\circ$	1	1
2. Oponer la cara tenar del pulgar a la cara palmar del antebrazo ipsilateral	1	1
3. Hiperextender el codo a ≥ 10 grados	1	1
4. Hiperextender la rodilla a ≥ 10 grados	1	1
5. Colocar las manos planas en el suelo sin doblar las rodillas	1	
	Total 9	

Se puede ganar un punto por cada lado para las maniobras 1-4, por lo que la puntuación de hipermovilidad tendrá un máximo de 9 puntos si todos son positivos.

De Hakim A, Grahame R: Joint hypermobility. Best Pract Res Clin Rheumatol 17:989–1004, 2003, Table 1.

Tabla 679.5 Un cuestionario de cinco partes para identificar la hipermovilidad

1. ¿Puede ahora (o podría) colocar sus manos en el suelo sin doblar las rodillas?
2. ¿Puede ahora (o podría) doblar su pulgar para tocar su antebrazo?
3. Cuando era niño, ¿divertía a sus amigos contorsionando su cuerpo en formas extrañas o podía hacer el *split*?
4. Cuando era niño o adolescente, ¿se le dislocó el hombro o la rótula en más de una ocasión?
5. ¿Se considera doblemente articulado?

Las respuestas afirmativas a 2 o más preguntas sugieren hipermovilidad con una sensibilidad del 80-85% y especificidad del 80-90%.

De Hakim A, Grahame R: Joint hypermobility. Best Pract Res Clin Rheumatol 17:989–1004, 2003, Table 3.



Fig. 679.4 Pápulas piezogénicas en las zonas mediales de los talones en un paciente de 41 años con síndrome de Ehlers-Danlos (arriba) y su hija de 2 años (abajo). (De Poppe H, Hamm H: Piezogenic papules in Ehlers-Danlos syndrome. J Pediatr 163:1788, 2013.)



Fig. 679.5 A pesar de la hiperextensibilidad articular, este paciente no cumple con los criterios de puntuación de Beighton para la hipermovilidad extrema observada con el síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvil.



Fig. 679.6 Puntuación de Beighton. El rango de movimiento de varias articulaciones clave pequeñas y grandes se mide para proporcionar una visión general de la hipermovilidad articular. La inestabilidad no se evalúa. Puntuación: 2 puntos por cada medida bilateral en los números **1 a 4** y 1 punto por el número **5**, lo que equivale a una puntuación total posible de 9. La hipermovilidad se considera significativa con una puntuación ≥ 6 entre las edades de 6 y 35. (Modificada de Smits-Engelsman B, Klerks M, Kirby A. Beighton Score: A Valid Measure for Generalized Hypermobility in Children. J Peds 158(1):119-123.e4, 2011.)

en el contexto de una historia de hipermovilidad articular ([tabla 679.5](#)). La inestabilidad conjunta con luxaciones frecuentes es común pero no universal; las articulaciones presentan predisposición a la osteoartritis en adultos.

Los pacientes con SEDh tienen comorbilidades no articulares significativas asociadas con trastornos funcionales; estos se presentan como dolor complejo, disautonomía, fatiga crónica, ansiedad y disfunción del sueño ([v. tabla 679.3](#)). La complejidad del SEDh probablemente se origina en el hecho de que es genéticamente heterogéneo y representa un espectro superpuesto de trastornos. Aunque la hipermovilidad articular es el denominador común, los síntomas pueden variar desde la hipermovilidad articular familiar aislada hasta el trastorno multisistémico extremo, que afecta significativamente la calidad de vida diaria. La esperanza de vida no se reduce. Se ha informado una leve dilatación de la raíz aórtica en hasta el 20% de los adultos afectados. Sin embargo, esta leve dilatación no es progresiva y no está asociada con la disección de la raíz aórtica.

Vascular (SEDv) (Gen: COL3a1; anteriormente SED tipo IV)

El SEDv es un trastorno autosómico dominante que muestra el adelgazamiento dérmico más pronunciado de todos los tipos de SED. En consecuencia, la piel es translúcida y la red venosa subyacente es prominente, sobre todo sobre la región torácica. La piel tiene una hiperextensibilidad mínima pero tiene una textura «aterciopelada» y a menudo se describe como «pastosa». Las articulaciones muestran una mayor movilidad, a menudo con inestabilidad. El pie zambo congénito y la luxación de cadera se asocian con frecuencia. La fragilidad del tejido y la ruptura arterial causan morbilidad y mortalidad significativas. La mayoría de las personas afectadas experimentan un evento vascular importante antes de los 20 años de edad. Parto prematuro, equimosis extensas por trauma, una alta incidencia de ruptura intestinal (especialmente el colon), rotura uterina durante el embarazo (~5% de riesgo), rotura de los grandes vasos (80% a los 40 años de edad), disección de aneurisma aórtico, y el infarto cerebral contribuyen al aumento de la morbilidad y a la reducción de la duración de la vida asociada con esta afección. La edad media de muerte se estima en los 50 años. Por lo general, se aconseja a las pacientes sobre los riesgos asociados con el embarazo y se les aconseja evitar actividades que eleven la presión intracranal o intratorácica como resultado de una maniobra de Valsalva (como el entrenamiento con pesas o tocar la trompeta). La protección de la piel en la infancia es importante para minimizar el trauma (espinilleras). El celiprolol, un antagonista β_1 y un agonista β_2 (vasodilatador), puede reducir los eventos vasculares, pero no está aprobado por la US Food and Drug Administration (FDA) para su uso en los Estados Unidos. El diagnóstico es clínico y confirmado por secuenciación génica de *COL3a1*.

Cifoescoliosis (gen: PLOD [déficit de lisilhidroxilasa]; anteriormente SED tipo VI)

La forma cifoescoliótica del SED se distingue por la cifoscoliosis severa que se desarrolla temprano en la infancia. Es un trastorno autosómico recesivo con superposición fenotípica con el tipo clásico de SED en el sentido de que la piel es suave y frágil, las articulaciones son hiperextensibles y los hematomas fáciles son notables desde una edad temprana. Las características únicas incluyen hipotonía marcada y queratocono con fragilidad corneal; se ha informado de ruptura del globo ocular. Además, existe un mayor riesgo de ruptura de arterias medianas. La gravedad de la cifoscoliosis puede conducir a una enfermedad pulmonar restrictiva con hipertensión pulmonar secundaria y una esperanza de vida reducida. El diagnóstico es clínico y se confirma mediante un examen de orina en el que aparece un aumento del ratio de desoxipiridinolina a piridinolina entrelazada, así como la secuenciación génica de *PLOD*.

Artrocalasia (gen: COL1a1, COL1a2; anteriormente SED tipos VIIA y B)

Este tipo de SED se hereda como un trastorno autosómico dominante y se caracteriza por una inestabilidad articular grave en la infancia. Las articulaciones muestran marcada hiperextensibilidad con luxación indolora; la piel se magulla fácilmente y es suave e hiperextensible. La hipotonía congénita con retraso motor grueso es común, y la cifoescoliosis puede desarrollarse en la infancia. El diagnóstico es clínico y confirmado por secuenciación génica de *COL1a1* y *COL1a2*.

Dermatosparaxis (colágeno tipo 1 N-peptidasa; anteriormente SED tipo VIIC)

Este tipo de SED es una rara afección autosómica recesiva caracterizada por una piel redundante que es suave, frágil y se magulla fácilmente. Los niños afectados a menudo tienen una apariencia facial característica, con

piel flácida en la papada y alrededor de los ojos («hinchados»). La ruptura prematura de membranas es común; el cierre de las fontanelas se retrasa. Las características únicas adicionales informadas en este grupo incluyen extremidades cortas con braquidactilia (dedos cortos), hernias frecuentes (umbilicales, inguinales), escleras azules y ruptura de la vejiga. Las articulaciones son hipermóviles. El diagnóstico se confirma mediante secuenciación génica de *ADAMTS2*.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El SED representa una parte de los trastornos hereditarios del tejido conectivo, muchos de los cuales tienen características únicas que permiten la diferenciación clínica. El diagnóstico diferencial primario incluiría el síndrome de Loeys-Dietz, que tiene características tanto de SEDv como del síndrome de Marfan. El SED también se ha confundido con el síndrome MASS (prolапso de la válvula mitral, dilatación de la raíz aórtica, cambios esqueléticos, cambios en la piel), *cutis laxa* y seudoxantoma elástico. En general, la piel de los pacientes con *cutis laxa* cuelga en pliegues redundantes, mientras que la piel de las personas con SED es hiperextensible y vuelve a su lugar cuando se estira. Otros trastornos que afectan la integridad de los tejidos conectivos, como la exposición a corticosteroides y osteogénesis imperfecta o trastornos miopáticos leves (miopatía de Bethlem, distrofia muscular congénita de Ullrich), pueden ser indistinguibles en las primeras etapas de la enfermedad.

ENFOQUE GENERAL DEL MANEJO

Además de las terapias específicas al tipo de SED discutidas en cada enfermedad, existen enfoques generales para ayudar a mejorar los síntomas y evitar complicaciones.

El dolor musculosquelético, que inicialmente involucra las articulaciones, finalmente puede generalizarse y requiere una combinación de fisioterapia y enfoques no farmacológicos. La fisioterapia debe enfocarse en mejorar la fuerza de los músculos que sostienen las articulaciones afectadas. Puede ser necesario un refuerzo si hay esguinces o luxaciones recurrentes graves. Los medicamentos para el dolor para el dolor de intensidad baja a moderada pueden incluir medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (sin embargo, su acción inhibidora de plaquetas puede aumentar el riesgo de sangrado cutáneo). El dolor de mayor intensidad puede requerir otros agentes, como inhibidores selectivos del receptor de serotonina o antidepresivos tricíclicos en dosis bajas. Deben evitarse los relajantes musculares o los agentes antiepilepticos porque pueden aumentar la fatiga. La cirugía para las luxaciones articulares debe evitarse si es posible, al igual que los períodos prolongados

Tabla 679.6 Recomendaciones de estilo de vida para el síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvil

- Promover el ejercicio aeróbico regular
- Promover el apoyo con ejercicios de fortalecimiento, estiramiento suave y propiocepción
- Promover la higiene postural y ergonómica, especialmente durante el sueño, en la escuela y en el lugar de trabajo
- Promover el control de peso (IMC <25)
- Promover actividades de relajación diarias
- Promover la lubricación durante las relaciones sexuales (mujeres)
- Promover el tratamiento temprano de la maloclusión
- Evitar actividades/deportes de alto impacto
- Evitar bajas temperaturas ambientales
- Evitar las posiciones prolongadas para sentarse y la reclinación prolongada
- Evitar cambios bruscos de postura en la cabeza
- Evitar levantar/cargar peso en exceso
- Evitar comidas abundantes (especialmente de carbohidratos refinados)
- Evitar la ingesta de alimentos duros y los movimientos excesivos de la mandíbula (hielo, chicles, etc.)
- Evitar los alimentos irritantes de la vejiga (p. ej., café y productos cítricos)
- Evitar el consumo de nicotina y alcohol

Nota: estas recomendaciones pretenden ser indicaciones flexibles para mejorar la calidad de vida y no representan soluciones definitivas.

Adaptada de Castori M, Morlino S, Celletti C, et al. Management of pain and fatigue in the joint hypermobility syndrome (aka Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type): principles and proposal for a multidisciplinary approach. *Am J Med Genet* 158:2055–2070, 2012.

de inactividad (que resultan en un rápido desacondicionamiento muscular) (**tabla 679.6**). Si se necesita cirugía para cualquier complicación, las suturas deben aproximarse a los márgenes, se debe evitar la tensión de la sutura y las suturas se deben retener más tiempo de lo habitual. Otros enfoques para el dolor incluyen la terapia cognitiva conductual, la acupuntura y la estimulación nerviosa eléctrica transepidermica (ENET).

La fatiga crónica debe abordarse apoyando una buena higiene del sueño y evitando los medicamentos sedantes (v. **tabla 679.6**). Se debe aconsejar a los pacientes con riesgo de ruptura de arterias del intestino o del útero sobre medidas preventivas, medicamentos apropiados (ver subtipo específico) y signos tempranos de advertencia de ruptura de órganos.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 680

Enfermedades del tejido celular subcutáneo

Wendy E. Kim

Las enfermedades que afectan al tejido celular subcutáneo se caracterizan habitualmente por necrosis o inflamación, o ambas. Aparecen como un fenómeno primario o como una respuesta secundaria a varios estímulos o enfermedades. Los criterios diagnósticos más importantes están relacionados con la morfología y la distribución de las lesiones, los síntomas asociados, los datos de laboratorio, la histopatología y la historia natural y los factores exógenos que las pueden desencadenar.

ATROFIA INDUCIDA POR CORTICOSTEROIDES

La inyección intradérmica o subcutánea de corticosteroides puede producir una atrofia profunda que se acompaña de alteraciones superficiales de la pigmentación y telangiectasias (**fig. 680.1**). Estos cambios surgen aproximadamente unas 2-8 semanas después de la inyección y pueden durar varios meses.

680.1 Paniculitis y eritema nodoso

Wendy E. Kim

La inflamación del tejido subcutáneo fibroadiposo afecta principalmente al lobulillo graso o a los tabiques que los compartmentalizan. Entre las paniculitis lobulares que no afectan a los vasos subcutáneos figuran la paniculitis postesteroides, el lupus eritematoso profundo, la paniculitis



Fig. 680.1 Atrofia grasa localizada con eritema suprayacente tras la inyección de un corticosteroide.

pancreática, el déficit de α_1 -antitripsina, la necrosis grasa subcutánea del recién nacido, el escleredema neonatal, la paniculitis inducida por el frío, la sarcoidosis subcutánea y la paniculitis facticia. La paniculitis lobular con vasculitis se observa en el eritema indurado y, a veces, como una manifestación de la enfermedad de Crohn (v. cap. 362.2). Una inflamación que predomina en los tabiques, respetando los vasos, se aprecia en el eritema nodoso (**tabla 680.1** y **fig. 680.2**), la necrobiosis lipídica, la esclerosis sistémica progresiva (v. cap. 185) y el granuloma anular subcutáneo (v. cap. 678). La paniculitis septal con inflamación de los vasos aparece fundamentalmente en la vasculitis leucocitoclástica y la panarteritis nodosa (v. cap. 192).

ERITEMA NODOSO

Etiología y patogenia

La etiología es desconocida en el 30-50% de los casos de eritema nodoso en niños; otras potenciales causas aparecen en la **tabla 680.1**. Las etiologías más frecuentes en los niños son: infección por estreptococos del grupo A,

Tabla 680.1 Etiología del eritema nodoso

VIRUS	Epstein-Barr, hepatitis B, parotiditis
HONGOS	Coccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomicosis, esporotricosis
BACTERIAS Y OTROS MICROORGANISMOS INFECCIOSOS	estreptococos del grupo A*, tuberculosis*, Yersinia, enfermedad por araño de gato, lepra, leptospirosis, tularemia, micoplasma, enfermedad de Whipple, linfogranuloma venéreo, psitacosis, brucellosis
OTRAS	Sarcoidosis, enfermedad intestinal inflamatoria*, anticonceptivos orales con estrógenos*, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Behçet, acné grave, enfermedad de Hodgkin, linfoma, sulfamidas, bromuros, síndrome de Sweet, embarazo, idiopática*

*Frecuentes.



Fig. 680.2 Nódulos eritematosos de bordes poco definidos, dolorosos a la palpación, en una adolescente con eritema nodoso. (De Weston AL, Lane AT, Morelli JG: Color textbook of pediatric dermatology, ed 3, St. Louis, 2002, Mosby, p. 212.)

gastroenteritis por *Yersinia enterocolitica*, medicamentos (cefalosporinas, penicilinas, macrólidos) y enfermedades inflamatorias (enfermedad inflamatoria intestinal); en adultos jóvenes se debe descartar la sarcoidosis.

Manifestaciones clínicas

El eritema nodoso es una reacción de hipersensibilidad eritematosa nodular que aparece típicamente como lesiones múltiples en la parte baja de las piernas (el área pretibial) y más raramente en otras zonas, como la superficie externa de los brazos y los muslos. Las lesiones tienen un tamaño variable, entre 1 y 6 cm, son simétricas y ovales con el diámetro mayor paralelo al eje de la extremidad. Al inicio son brillantes o rojo mate y evolucionan a un color pardo o violeta; se muestran induradas y dolorosas y no suelen ulcerarse (v. fig. 680.2). Las lesiones iniciales suelen resolverse en 1-2 semanas, pero siguen apareciendo nuevas lesiones durante 2-6 semanas. Pueden surgir nuevos brotes semanas o meses después. Antes de los brotes o en la fase inicial pueden surgir también manifestaciones sistémicas como fiebre, malestar general, artralgias (50-90%) y artritis con factor reumatoide negativo.

Histología

En la fase aguda aparece una paniculitis septal con engrosamiento de los tabiques y un infiltrado de células inflamatorias compuesto por neutrófilos. Los monocitos y los histiocitos predominan en el eritema nodoso crónico.

Tratamiento

El tratamiento incluye el manejo de la enfermedad subyacente y el control de los síntomas con antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, naproxeno, salicilatos); soluciones sobresaturadas de yoduro potásico por vía oral, colchicina, o se utilizan las inyecciones intralesionales de corticosteroides para lesiones persistentes dolorosas. Se han empleado en el tratamiento de los casos graves, resistentes o recurrentes, los corticosteroides orales. Las formas idiopáticas son autolimitadas. Los casos prolongados o recurrentes pueden justificar un estudio adicional, con antiestreptolisina O/desoxirribonucleasa B, hemograma completo, cultivo faríngeo, derivado proteico purificado, análisis QuantiFERON-TB gold, radiografía de tórax, velocidad de sedimentación eritrocitaria y proteína C reactiva.

PANICULITIS POSTESTEROIDEA

Etiología y patogenia

El mecanismo de la reacción inflamatoria en la grasa es desconocido.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los casos de paniculitis postesteroidea se han descrito en niños. Se observa en niños que recibieron dosis altas de corticosteroides. Dentro de las dos primeras semanas después de suspender el fármaco aparecen numerosos nódulos subcutáneos, habitualmente en las mejillas, aunque pueden aparecer en otras localizaciones. Los nódulos tienen un tamaño variable de 0,5 a 4 cm, son eritematosos o del color de la piel y pueden ser pruriginosos o dolorosos.

Histología

Se observa una paniculitis lobular con un infiltrado mixto de linfocitos, histiocitos y neutrófilos. También se pueden encontrar de forma dispersa adipocitos hinchados con cristales eosinofílicos afilados. La epidermis, la dermis y los septos fibrosos del tejido adiposo son normales. No hay vasculitis.

Tratamiento

La paniculitis postesteroidea no precisa tratamiento, dado que las lesiones remiten de forma espontánea a lo largo de varios meses sin dejar cicatrices.

LUPUS ERITEMATOSO PROFUNDO (PANICULITIS DEL LUPUS ERITEMATOSO)

Etiología y patogenia

Se desconoce qué factor determina que unos pacientes desarrollen lupus eritematoso profundo y otros lupus eritematoso sistémico. Esta variante de lupus eritematoso es rara en niños. Solo el 2-5% de los pacientes con lupus eritematoso profundo tiene lupus eritematoso sistémico asociado. El promedio de edad de inicio en los casos pediátricos es de 9,8 años.

Manifestaciones clínicas

El lupus eritematoso profundo se manifiesta con placas o nódulos violáceos, únicos o múltiples, firmes, con bordes bien definidos y de entre 1 y 3 cm de



Fig. 680.3 Nódulo profundo de lupus profundo con lesión hiperqueratósica suprayacente de lupus eritematoso discoide.

diámetro; las localizaciones más frecuentes son la cara y la zona proximal de las extremidades. Esta enfermedad puede aparecer en pacientes con lupus eritematoso sistémico o discoide y puede preceder o seguir a otras lesiones cutáneas y/o lupus sistémico eritematoso. La piel que la recubre suele ser normal, pero también puede ser eritematosa, atrófica, poiquilodérmica o hiperqueratósica (fig. 680.3). Cuando curan suelen dejar unas depresiones poco profundas, o en raras ocasiones aparecen unas zonas de color rosa claro de anetoderma.

Histología

Los cambios histopatológicos son característicos y permiten hacer el diagnóstico en ausencia de otras lesiones cutáneas de lupus eritematoso. La paniculitis se caracteriza por un denso infiltrado de linfocitos y células plasmáticas. La necrosis del lobulillo graso es característica. En la dermis aparece un infiltrado linfocitario denso perivascular y periapendicular. En la unión dermoepidérmica se pueden identificar cambios liquenoides. Puede ser difícil distinguirla histopatológicamente del linfoma de células T similar a la paniculitis subcutánea. La banda lúpica y los anticuerpos antinucleares suelen ser positivos.

Tratamiento

Los nódulos tienden a persistir y se ulceran con frecuencia. Está justificado un seguimiento a largo plazo ante posibles afectaciones sistémicas. No se ha alcanzado un consenso sobre la utilidad de realizar pruebas de laboratorio. Los anticuerpos antinucleares solamente son positivos en un pequeño grupo de pacientes. En pocos casos aparece una neutropenia leve, leucopenia y una elevación leve de las pruebas funcionales hepáticas. La hidroxichloroquina (2-5 mg/kg/día) es el tratamiento de elección del lupus eritematoso profundo. Los corticosteroides sistémicos pueden ser útiles, pero los corticosteroides tópicos son ineficaces. Los corticosteroides intralesionales pueden empeorar la lipotrofia residual y derivar en una úlcera. Los immunodepresores están indicados únicamente para el tratamiento de otras manifestaciones graves del lupus eritematoso sistémico. Es importante evitar la exposición solar y los traumatismos.

DÉFICIT DE α_1 -ANTITRIPSINA

Etiología y patogenia

Los pacientes con déficit de α_1 -antitripsina tienen una deficiencia homocigótica grave o, más raramente, una deficiencia parcial del inhibidor de las proteasas α_1 -antitripsina, que inhibe la actividad de la tripsina y la elastasa, las serina proteasas, la collagenasa, el factor VIII y la calicreína (v. cap. 421). La paniculitis aparece con el déficit grave de α_1 -antitripsina o el subtipo Z.

Manifestaciones clínicas

Se puede manifestar como zonas semejantes a celulitis o nódulos eritematosos y dolorosos en el tronco o la zona proximal de las extremidades. Los nódulos tienden a ulcerarse de manera espontánea y a supurar un líquido oleoso amarillento. La paniculitis se puede asociar con otras manifestaciones de la enfermedad, como enfisema panacinar, hepatitis no infecciosa, cirrosis, vasculitis cutánea persistente, urticaria inducida por el frío o angioedema adquirido. El diagnóstico se fundamenta en una concentración disminuida de α_1 -antitripsina sérica.

Histología

Se encuentra un infiltrado linfocitario extenso de localización septal y lobular con necrosis del tejido adiposo.

Tratamiento

La pancitulitis asociada con el déficit de α_1 -antitripsina se resuelve generalmente en varias semanas tras el tratamiento de reposición con la enzima exógena.

PANICULITIS PANCREÁTICA

Etiología y patogenia

La etiopatogenia de la pancitulitis pancreática parece multifactorial, con participación de una liberación de las enzimas lipolíticas lipasa, tripsina y amilasa a la circulación, lo que lesiona la membrana del adipocito y origina lipólisis intracelular. No existe correlación entre la pancitulitis y la concentración sérica de enzimas pancreáticas.

Manifestaciones clínicas

La pancitulitis pancreática aparece más frecuentemente en las regiones pretibiales, los muslos o los glúteos como nódulos eritematosos y dolorosos, que pueden ser fluctuantes y a veces supuran una sustancia oleosa amarillenta. Afecta con mayor frecuencia a varones alcohólicos, pero también aparece en caso de pancreatitis secundaria a colelitiasis o traumatismo abdominal, con rotura de un seudoquiste pancreático, con adenocarcinoma pancreático o con carcinoma de células acinares pancreáticas. Entre los síntomas asociados figuran poliartritis (síndrome PPP [pancitulitis-pancreatitis-poliartritis]). Casi el 65% de los pacientes no presenta alteraciones abdominales o estas son leves, lo cual dificulta el diagnóstico.

Histología

Los cambios microscópicos consisten en la aparición de numerosos focos de necrosis grasa que contienen células fantasma con paredes gruesas y sin núcleo. Alrededor del área de necrosis grasa se ve un infiltrado inflamatorio polimorfo.

Tratamiento

Se debe tratar la alteración pancreática primaria. La artritis puede ser crónica y responder mal a antiinflamatorios no esteroideos y a corticosteroides orales.

NECROSIS GRASA SUBCUTÁNEA

Etiología y patogenia

La causa de la necrosis grasa subcutánea es desconocida. La enfermedad en los lactantes puede ser consecuencia de un daño isquémico por varias complicaciones perinatales, como preeclampsia materna, traumatismo obstétrico, asfixia e hipotermia prolongada. El enfriamiento de la totalidad del cuerpo debido a una encefalopatía neonatal está asociándose cada vez más a necrosis grasa subcutánea. La predisposición se ha atribuido a diferencias en la composición del tejido celular subcutáneo entre los recién nacidos y los lactantes mayores, los niños y los adultos. La grasa neonatal solidifica a temperaturas relativamente altas debido a su concentración relativamente mayor de ácidos grasos saturados con elevado punto de fusión, como el ácido palmitíco y el ácido esteárico.

Manifestaciones clínicas

Es una enfermedad inflamatoria del tejido adiposo que aparece en las primeras 4 semanas de vida en recién nacidos a término o postérmino. Algunas de las lesiones pueden estar presentes al nacimiento. Las lesiones típicas consisten en placas o nódulos asintomáticos, de consistencia elástica o firme, eritematosos o violáceos y localizados en las mejillas, los glúteos, la espalda, los muslos o los brazos (fig. 680.4). Las lesiones pueden ser localizadas o extensas y en general son asintomáticas, aunque durante la fase aguda resultan dolorosas. Las lesiones que no se complican e involucionan de forma espontánea a lo largo de varias semanas o meses, normalmente sin dejar cicatriz ni atrofia. Los depósitos de calcio a veces tienen lugar sobre zonas de necrosis grasa, lo cual puede ocasionar una rotura y un drenaje de material líquido. Estas áreas pueden cicatrizar con atrofia. Una complicación rara pero potencialmente grave es la **hipercalcemia**. Esta se manifiesta entre el mes y los 6 meses de edad (en una revisión, el promedio de edad al inicio era de 6,7 semanas) en forma de letargo, dificultad para la alimentación, vómitos, fallo de medro, irritabilidad, convulsiones, acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma o insuficiencia renal. El origen de la hipercalcemia es desconocido, pero una hipótesis aceptada es que los macrófagos pre-



Fig. 680.4 Infiltrado nodular rojo violáceo en la piel del tórax producido por una necrosis grasa subcutánea.

sentes producen 1,25-dihidroxivitamina D₃, que, a su vez, aumenta la captación de calcio. A los lactantes con necrosis grasa subcutánea se les debe realizar seguimiento durante varios meses para monitorizar una hipercalcemia tardía.

Histología

Las alteraciones histológicas son diagnósticas y consisten en necrosis de la grasa, un infiltrado celular granulomatoso compuesto de linfocitos, histiocitos y células gigantes multinucleadas y fibroblastos y unas hendiduras dispuestas radialmente de triglicéridos cristalizados en los adipocitos y las células gigantes multinucleadas. Es frecuente encontrar depósitos de calcio en las zonas de necrosis grasa.

Diagnóstico diferencial

La necrosis grasa subcutánea se confunde con el esclerema neonatal, la pancitulitis, la celulitis o los hematomas.

Tratamiento

Debido a que estas lesiones de la necrosis grasa subcutánea son autolimitadas, no se precisa tratamiento cuando no existen complicaciones. La aspiración con aguja de las lesiones fluctuantes puede evitar la rotura y la posterior formación de cicatrices pero raramente es necesaria. El tratamiento de la hipercalcemia pretende aumentar la excreción renal de calcio mediante hidratación y administración de furosemida (1-2 mg/kg/día), así como limitar el aporte de calcio y vitamina D con la dieta. Los corticosteroides (0,5-1 mg/kg/día) disminuyen la absorción intestinal de calcio y la alteración del metabolismo de la vitamina D. El pamidronato (0,25-0,5 mg/kg/día) se ha utilizado en formas graves.

ESCLEREMA NEONATAL

Etiología y patogenia

Aunque la causa del esclerema neonatal es desconocida, se han propuesto cuatro teorías sobre su patogenia. Se postula que el esclerema neonatal puede aparecer por el endurecimiento de la grasa subcutánea debido a la disminución de la temperatura corporal por un shock circulatorio, un defecto en las enzimas lipolíticas o en el transporte de lípidos, asociado a una enfermedad sistémica grave o una forma especial de edema que afecta al tejido conjuntivo de soporte de los adipocitos.

Manifestaciones clínicas

Es una enfermedad infrecuente del tejido adiposo que aparece de forma súbita en recién nacidos pretermino graves como zonas difusas, induradas, leñosas y de coloración blanco-amarillenta. Comienza en las piernas y las nalgas y después progride rápidamente a otras áreas, respetando las palmas y las plantas. La piel afectada adquiere una consistencia pétrea y fría que no deja fóvea. La cara adquiere la expresión de una máscara, y la movilidad de las articulaciones se puede ver comprometida debido a la falta de flexibilidad de la piel.

Histología

Los cambios histológicos del esclerema neonatal consisten en un aumento del tamaño de los adipocitos y un engrosamiento de los tabiques de tejido conjuntivo. A diferencia de la necrosis grasa subcutánea, un trastorno con el

que se confunde con frecuencia, no hay necrosis grasa, inflamación, células gigantes ni cristales de calcio.

Tratamiento

El esclerema neonatal casi siempre se asocia a enfermedades graves, como sepsis, cardiopatías congénitas, anomalías congénitas múltiples o hipotermia. La aparición de esclerema en un lactante comprometido se considera un signo de mal pronóstico. La evolución depende de la respuesta al tratamiento de la enfermedad subyacente.

PANICULITIS POR FRÍO

Etiología y patogenia

El mecanismo patogénico de la paniculitis por frío es similar al de la necrosis grasa subcutánea, de modo que existe una mayor tendencia de la grasa de los lactantes a solidificarse en comparación con la de los niños mayores y los adultos, debido a un mayor porcentaje de ácidos grasos saturados en el tejido celular subcutáneo de los lactantes. Las lesiones aparecen en los lactantes después de la exposición prolongada al frío, en especial en las mejillas, o tras la aplicación de un objeto frío como un cubito, una bolsa de hielo o un polo durante un periodo prolongado.

Manifestaciones clínicas

Varias horas o días después de la exposición en las superficies expuestas (cara, brazos, piernas) surgen placas o nódulos eritematosos o violáceos, indurados y mal definidos, que persisten durante 2-3 semanas y curan sin dejar cicatriz.

Histología

El estudio histológico muestra un infiltrado de linfocitos e histiocitos alrededor de los vasos sanguíneos en la unión entre la dermis y el tejido celular subcutáneo y en los lóbulos grasos; hacia el tercer día algunas de las células grasas del tejido subcutáneo se rompen y confluyen en estructuras quísticas.

Diagnóstico diferencial

La paniculitis por frío se puede confundir con la celulitis facial causada por *Haemophilus influenzae* tipo b. Se diferencia de esta porque la zona está fría al tacto y el paciente se encuentra afebril y con aspecto sano. El **síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío** se manifiesta con urticaria en la exposición a ambientes fríos; otras características asociadas incluyen conjuntivitis, mialgias, fatiga y marcadores inflamatorios elevados. La **urticaria a frigore**, en cambio, ocurre en contacto directo con objetos fríos, lo que resulta en urticaria en el sitio, que se puede reproducir con la prueba del cubo de hielo.

Tratamiento

No es necesario ningún tratamiento para la paniculitis por frío, ya que se resuelve de manera espontánea. Es frecuente que recurrían las lesiones, por lo que es importante la educación de los padres acerca de cómo tratar a estos pacientes.

SABAÑONES (PERNIO)

Etiología y patogenia

El vasoespasmo de las arteriolas debido a la exposición al frío húmedo, que provoca hipoxemia e infiltrado mononuclear perivasculares, parece ser el responsable de los sabañones. Esta enfermedad puede estar asociada a crioglobulinas, lupus eritematoso con anticuerpos antifosfolípidos, anorexia nerviosa o complejión delgada, o puede ser idiopática.

Manifestaciones clínicas

Este trastorno se caracteriza por placas y nódulos edematosos, entre eritematosos y violáceos, y simétricos en las zonas expuestas al frío, típicamente en las partes acras (zonas distales de las manos y los pies, las orejas y la cara). Las lesiones aparecen 12-24 horas después de la exposición al frío y se acompañan de prurito, sensación de quemazón o dolor. Es raro que se formen ampollas o se ulceren (v. cap. 93).

Histología

El estudio histológico revela edema cutáneo importante y un infiltrado linfocitario de células T en la dermis papilar y reticular, perivasculares y periapendiculares.

Diagnóstico diferencial

El fenómeno de Raynaud es una condición más aguda que los sabañones, con cambios de coloración característicos y sin lesiones crónicas. La congelación

por una exposición extrema al frío es dolorosa e implica congelación del tejido con necrosis.

Tratamiento

La mayoría de los casos de sabañones se resuelve de forma espontánea, pero pueden durar tanto como 2-3 semanas. El tratamiento de elección es la prevención. El nifedipino (0,25-0,5 mg/kg 3 veces al día, dosis máxima 10 mg/dosis) se puede emplear en casos graves. Los casos inusuales o persistentes de perniosis en niños pueden justificar un estudio diagnóstico adicional con título de anticuerpos, crioglobulinas, hemograma completo con recuento diferencial y crioaglutininas.

PANICULITIS FACTICIA

Etiología y patogenia

La paniculitis facticia es consecuencia de la inyección subcutánea por el mismo paciente o por una persona cercana de una sustancia extraña, de las que las más frecuentes son materiales orgánicos como la leche o las heces, fármacos como opiáceos o pentazocina o materiales oleosos como aceites minerales o parafina y povidona sintética.

Manifestaciones clínicas

En la paniculitis facticia se aprecian placas, úlceras o nódulos indurados que experimentan licuefacción y drenan material.

Histología

Los hallazgos histopatológicos son variables, según la sustancia que se haya inyectado, pero comprenden la existencia de cristales birrefringentes, quistes oleosos rodeados de fibrosis e inflamación y una reacción inflamatoria aguda con necrosis grasa. Los vasos están respetados de forma característica.

Tratamiento

El tratamiento de la paniculitis facticia debe abordar la razón fundamental por la que el paciente lleva a cabo conductas autolesivas. En los niños pequeños podría considerarse la posibilidad de un síndrome de Münchausen por poderes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

680.2 Lipodistrofia

Wendy E. Kim

Hay varias enfermedades infrecuentes asociadas a pérdida de grasa de distribución parcial o generalizada; pueden ser familiares o adquiridas. La pérdida de tejido adiposo en ciertas localizaciones suele acompañarse de distribución de la grasa y de la consiguiente hipertrofia adiposa en otras localizaciones. La magnitud de la pérdida o expansión grasa guarda relación con el grado de anomalías clínicas o metabólicas.

LIPODISTROFIA PARCIAL

La lipodistrofia parcial puede ser un trastorno familiar o adquirido. La pérdida del tejido adiposo no se precede de una fase inflamatoria y el examen histopatológico muestra únicamente una ausencia de grasa subcutánea.

Existen 5 tipos de lipodistrofia parcial familiar (LDPF):

- ◆ El **tipo 1 (LDPF1-Köbberling)** se caracteriza por la pérdida del tejido adiposo confinada a las extremidades y la región glútea. La distribución de la grasa de la cara, el cuello y el tronco puede ser normal o verse aumentada. Puede cursar con hiperlipidemia, diabetes mellitus insulinorresistente y xantomas eruptivos. El gen es desconocido, pero solo afecta a las mujeres.
- ◆ El **tipo 2 (LDPF2-Dunnigan)**, la variante más frecuente de LDPF, es debida a mutaciones en el gen de la *laminina A/C*, que conducen a una muerte prematura de los adipocitos. La distribución de la grasa es normal en la infancia, pero en la pubertad comienza la atrofia. La lipodistrofia afecta al tronco, la región glútea y las extremidades. El tejido adiposo se acumula en la cara y el cuello y también puede observarse en las axilas, la espalda, los labios mayores y la región infraabdominal. La enfermedad cursa con hipertrigliceridemia y diabetes mellitus insulinorresistente, pero los niveles de colesterol y de lipoproteínas de alta densidad se encuentran reducidos. Puede afectar tanto a los varones como a las mujeres, pero el

diagnóstico puede ser más difícil en los varones debido a la morfología corporal.

- ◆ El **tipo 3 (LDPF3)** se debe a mutaciones en el gen del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (*PPARG*) que inhibe la diferenciación de los adipocitos. La lipodistrofia se observa en las extremidades y en la región glútea. La enfermedad cursa con diabetes mellitus insulinorresistente, amenorrea primaria, acantosis nigricans, hipertensión e infiltración grasa del hígado.
- ◆ Los **tipos 4 (LDPF4) y 5 (LDPF5)** se deben a mutaciones en *AKT2* y *Perilipina-1 (PLIN1)*, respectivamente. Ambos tipos se caracterizan por pérdida de grasa subcutánea, sobre todo en las extremidades.

La **lipodistrofia parcial adquirida** (síndrome de Barraquer-Simons) está producida por mutaciones en el gen *LMBN2*. La enfermedad afecta más frecuentemente a las mujeres. La pérdida de grasa comienza en la infancia o la adolescencia y progresó en dirección cefalotroncal, comenzando por la cara y respetando las extremidades inferiores. El exceso de grasa se observa en las caderas y las piernas, en especial en las mujeres. Los niveles de complemento C3 se encuentran reducidos en casi todos los pacientes por la presencia del factor nefrítico C3, el cual estabiliza la C3 convertasa, lo que permite la activación sin oposición de la vía alternativa del complemento y la reducción de los niveles de C3. Pueden presentarse una glomerulonefritis proliferativa membranosa y otras enfermedades autoinmunitarias. La diabetes mellitus insulinorresistente es rara.

LIPODISTROFIA GENERALIZADA

La lipodistrofia generalizada también puede ser congénita o adquirida.

Existen 4 tipos de lipodistrofia generalizada congénita:

- ◆ El **tipo 1 (lipodistrofia congénita tipo 1 de Berardinelli-Seip [LCBS1])** es un trastorno autosómico recesivo producido por mutaciones en el gen de la 1-acilglicerol-3-fosfato-O-aciltransferasa (*AGPAT2*).
- ◆ El **tipo 2 (lipodistrofia congénita tipo 2 de Berardinelli-Seip [LCBS2])** también se hereda con carácter autosómico recesivo y se debe a mutaciones en el gen de la seipina.
- ◆ El **tipo 3 (CAVI)** se hereda con carácter autosómico recesivo y está producido por mutaciones en el gen de la caveolina 1.
- ◆ El **tipo 4 (PTRF)** es autosómico recesivo y se debe a mutaciones en el gen de la polimerasa I y del factor de liberación del producto de la transcripción. Además del fenotipo clásico de la lipodistrofia generalizada congénita, estos pacientes también presentan distrofia muscular y anomalías de la conducción cardíaca (prolongación del QT).

La lipodistrofia marcada aparece al nacer o en las etapas iniciales de la lactancia. Cursa con diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, acantosis nigricans e hipertrofia muscular. Los tipos 1 y 2 de lipodistrofia generalizada congénita son los más frecuentes, y la LCBS2 presenta un fenotipo más grave, con una pérdida extensa de grasa, miocardiopatía, deterioro intelectual y muerte prematura aproximadamente en el 15% de los casos.

La **lipodistrofia generalizada adquirida** es más común en las mujeres. La enfermedad asociada más frecuentemente es la dermatomiositis juvenil (78%). El 17% de los pacientes presenta una paniculitis que precede a la pérdida de grasa. Más de la mitad de los pacientes presenta otras complicaciones, como acantosis nigricans, hiperpigmentación, hepatomegalia, hipertensión, distensión abdominal e hiperlipidemia.

La **lipoatrofia localizada** puede ser idiopática o secundaria a inyecciones subcutáneas de fármacos, presión y paniculitis. A diferencia de la lipodistrofia parcial o generalizada, la lipoatrofia localizada afecta a una parte pequeña del cuerpo y no se acompaña de trastornos metabólicos. La lipoatrofia localizada idiopática se manifiesta con una atrofia anular de los tobillos; se visualiza una depresión semicircular en banda de 2-4 cm de diámetro en los muslos, en el abdomen y/o la zona superior de la ingle o como una placa azulada y deprimida que se extiende centrífugamente, con un borde eritematoso. La **lipoatrofia insulinica** suele aparecer de 6 meses a 2 años después del inicio del tratamiento con altas dosis de insulina. En el lugar de la inyección se observa un hoyuelo o una depresión bien delimitada, en el lugar de la inyección o más allá de este. La biopsia muestra una disminución notable o una ausencia del tejido subcutáneo, sin inflamación ni fibrosis. En algunos pacientes aparece hipertrofia clínica. En estos casos, el colágeno de la dermis intermedia se sustituye por células grasas hipertróficas en los cortes histológicos. Los adipocitos expuestos crónicamente a concentraciones altas de insulina desarrollan resistencia a esta, dando lugar a lipólisis y atrofia. Las lesiones también se pueden evitar modificando con frecuencia los lugares de inyección.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 681

Enfermedades de las glándulas sudoríparas

Kari L. Martin y Kimberly M. Ken

Las glándulas ecrinas se localizan prácticamente en toda la superficie cutánea y, mediante la evaporación de agua en forma de sudor consiguen enfriar el organismo. Estas glándulas, que no tienen relación anatómica con los folículos pilosos, secretan una cantidad relativamente elevada de sudor acuso inodoro. Por otro lado, las glándulas sudoríparas apocrinas presentan una distribución limitada a las axilas, la zona anogenital, las mamas y las glándulas ceruminosas del oído, las glándulas de Moll palpebrales y zonas limitadas de la cara y el cuero cabelludo. El conducto de cada glándula apocrina desemboca en el folículo pilosebáceo a la altura del infundíbulo y secreta una pequeña cantidad de un líquido complejo y viscoso, que al ser alterado por microorganismos origina un olor corporal característico. Algunas enfermedades de estos dos tipos de glándulas sudoríparas son semejantes desde el punto de vista patogénetico, mientras que otras son exclusivas de uno de ellos.

ANHIDROSIS

La anhidrosis neuropática es consecuencia de una alteración de la vía nerviosa que conecta el centro que controla la sudoración en el cerebro y los nervios periféricos eferentes que la activan. Las enfermedades de esta categoría, caracterizadas por una anhidrosis generalizada, comprendiendo insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (CIPA), tumores del hipotálamo y lesiones del suelo del tercer ventrículo. Las lesiones de la protuberancia y el bulbo raquídeo producen anhidrosis en la zona facial o cervical homolateral y anhidrosis homolateral o contralateral en el resto del cuerpo. Las neuropatías periféricas o segmentarias secundarias a lepra, amiloidosis, diabetes mellitus, neuritis alcohólica o siringomielia se asocian a anhidrosis de la piel inervada. Algunos trastornos autónomos también se relacionan con una alteración de la función de las glándulas sudoríparas ecrinas.

A la altura de las glándulas sudoríparas, algunos fármacos anticolinérgicos (como la atropina y la escopolamina) paralizan las glándulas sudoríparas. La intoxicación aguda por barbitúricos o diazepam produce necrosis de estas glándulas, lo que origina anhidrosis con o sin eritema y ampollas. Los pacientes con displasia ectodérmica hipohidrótica (DEH) o ausencia localizada congénita de glándulas sudoríparas presentan una ausencia de glándulas ecrinas por toda la piel o solo están presentes en algunas localizaciones, respectivamente. Las enfermedades infiltrantes o destructivas que ocasionan una atrofia de las glándulas sudoríparas por presión o cicatrización engloban la esclerodermia, la acrodermatitis crónica atrófica, la radiodermatitis, las quemaduras, el síndrome de Sjögren, el mieloma múltiple y el linfoma. La obstrucción de las glándulas sudoríparas se observa en la miliaria y otros procesos inflamatorios e hiperqueratósicos, como ictiosis, psoriasis, liquen plano, pénfigo, porokeratosis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica. La oclusión del orificio sudoríparo también tiene lugar con los compuestos tópicos de sales de aluminio o zirconio, formaldehído y glutaraldehído.

Hay diversas enfermedades que cursan con anhidrosis por un mecanismo desconocido, tales como deshidratación; sobredosis tóxica de plomo, arsénico, talio, flúor o morfina; uremia; cirrosis; enfermedades endocrinas como la enfermedad de Addison, diabetes mellitus, diabetes insípida e hipertiroidismo; y enfermedades hereditarias como la enfermedad de Fabri y el síndrome de Franceschetti-Jadassohn, que combinan características de incontinencia pigmentaria y DEH, la CIPA y la anhidrosis familiar con neuroleberintitis.

La anhidrosis puede ser completa, pero en muchos casos lo que clínicamente parece una anhidrosis consiste en realidad en una hipohidrosis originada por la anhidrosis de muchas, aunque no todas, las glándulas ecrinas. En ocasiones existe una hiperhidrosis localizada compensadora de las glándulas sudoríparas que permanecen funcionantes, en especial en la diabetes mellitus y la miliaria. La complicación más importante de la anhidrosis es la hipertermia, que se ve principalmente en la displasia ectodérmica anhidrótica y en neonatos pretérmino o a término, por lo demás sanos, con unas glándulas ecrinas inmaduras.

HIPERHIDROSIS

Etiología y patogenia

La hiperhidrosis consiste en una sudoración excesiva más allá de los niveles fisiológicos necesarios para el control de la temperatura. Aparece en el 3% de la población, y casi la mitad tiene hiperhidrosis axilar. Las numerosas enfermedades asociadas a una producción aumentada de sudor ecrino se pueden clasificar en las provocadas por un mecanismo nervioso, que conlleva una anomalía de la vía que conecta el centro regulador nervioso y la glándula sudorípara, y las que no están mediadas neurológicamente, sino que ocurren por un efecto directo sobre la glándula sudorípara (tabla 681.1).

Manifestaciones clínicas

La edad promedio de aparición de la hiperhidrosis es entre los 14 y los 25 años. El exceso de sudoración puede ser continuo o aparecer como respuesta a estímulos emocionales. En los casos graves, el sudor puede gotear de forma constante de las manos.

Tratamiento

El exceso de sudoración de las palmas y las plantas (hiperhidrosis volar) y la sudoración axilar responden al tratamiento con cloruro de aluminio al 20% en etanol anhidro aplicado en oclusión durante varias horas, el tratamiento iontopforético (solo en palmas y plantas), la inyección de toxina botulínica, los anticolinérgicos orales y los fármacos antimuscarínicos (oxibutinina); o, en los casos graves y refractarios, la simpatectomía cervicotórácica o lumbar. Se han publicado casos de un tratamiento satisfactorio de la anhidrosis con tecnología del ultrasonido y del microondas, pero los estudios son a pequeña escala y/o carecen de controles.

Tabla 681.1 Causas de hiperhidrosis

CORTICALES	
Emocional	
Disautonomía familiar	
Eritrodermia ictiosiforme congénita	
Epidermolisis ampollosa	
Síndrome de uña-rótula	
Síndrome de Jadassohn-Lewandowsky	
Paquioniquia congénita	
Queratodermia palmoplantar	
Accidente cerebrovascular	
HIPOTALÁMICAS	
Fármacos/drogas:	
Alcohol	
Antipiréticos	
Cocaína	
Eméticos	
Insulina	
Opiáceos (incluida abstinencia)	
Ciprofloxacino	
Ejercicio	
Infección:	
Disminución de la fiebre	
Enfermedad crónica	
Metabólicas:	
Síndrome carcinoide	
Debilidad	
Diabetes mellitus	
Hipertiroidismo	
Hiperfunción hipofisaria	
Hipoglucemia	
Obesidad	
Feocromocitoma	
Porfiria	
Embarazo	
Raquitismo	
Escorbuto infantil	
CARDIOVASCULARES	
Insuficiencia cardiaca	
Shock	
Vasomotoras	
Lesión por frío	
Fenómeno de Raynaud	
Artritis reumatoide	
NEUROLÓGICAS:	
Abscesos	
Disautonomía familiar	
Postencefalitis	
Tumores	
Otras:	
Síndrome de Chédiak-Higashi	
Compensadora	
Linfoma	
Fenilcetonuria	
Vitílico	
Síndrome de Frey Bulbares	
Sudoración gustativa fisiológica	
Encefalitis	
Granulosis rubra nasi	
Siringomielia	
Lesión del tronco simpático torácico	
MEDULARES	
Sección medular	
Siringomielia	
VARIACIONES DEL FLUJO SANGUÍNEO	
Síndrome de Maffucci	
Fistula arteriovenosa	
Síndrome de Klippel-Trenaunay	
Tumor glómico	
Síndrome del nevo azul elástico	

MILIARIA

Etiología y patogenia

La miliaria es consecuencia de la retención del sudor en un conducto sudoríparo ecrino obstruido. El tapón de queratina no se forma hasta los estadios finales de la enfermedad y, por tanto, no parece ser la causa primaria de la obstrucción del conducto sudoríparo. Se cree que la obstrucción inicial se debe a la tumefacción de las células epidérmicas del conducto, probablemente por retención de agua. La presión retrógrada ocasional la rotura del conducto y el sudor sale a la epidermis o a la dermis. La erupción se desencadena con frecuencia por el calor y el clima húmedo, pero también por la fiebre elevada. Los lactantes con demasiada ropa pueden manifestar estas lesiones en espacios interiores, incluso durante el invierno.

Manifestaciones clínicas

La miliaria cristalina se manifiesta con vesículas del tamaño de la cabeza de un alfiler, de contenido claro, no inflamatorias y asintomáticas, que aparecen súbitamente de manera profusa sobre extensas superficies corporales; cuando curan dejan una descamación indurada (fig. 681.1). Este tipo de miliaria surge más habitualmente en los recién nacidos debido a la relativa inmadurez y la apertura diferida del conducto sudoríparo, así como a la tendencia a cuidar a los lactantes en ambientes calidos y húmedos. Esto también sucede en los ancianos con hiperpirexia o hipernatremia.

La miliaria rubra es una erupción menos superficial, que se caracteriza por la presencia de papulovesículas diminutas y eritematosas que originan una sensación punzante. Tales lesiones suelen localizarse en las zonas de oclusión o en las flexuras, como el cuello, las ingles y las axilas, donde la fricción puede intervenir en su patogenia. La piel afectada puede macerarse y erosionarse. Las lesiones de miliaria rubra son extrafoliculares.

Los brotes repetidos dan lugar a una miliaria profunda, que se debe a la rotura del conducto sudoríparo en zonas más profundas de la piel, a la altura de la unión dermoepidérmica. La miliaria rubra extensa y grave o la miliaria profunda provocan alteraciones de la regulación del calor. Las lesiones de miliaria rubra se pueden infectar, en especial en los lactantes desnutridos o debilitados, lo que origina una perioritis estafilocócica, que supone la extensión de este proceso desde el conducto sudoríparo hasta el interior de la glándula sudorípara.

Histología

En el estudio histológico de la miliaria cristalina se aprecia una vesícula intracónea o subcónea en comunicación con el conducto sudoríparo, mientras que en la miliaria rubra se advierten zonas focales de espongiosis y formación de vesículas espongíticas en la proximidad de conductos sudoríparos que habitualmente presentan tapones de queratina.

Diagnóstico diferencial

Se diferencia de otras enfermedades ampollosas por el contenido claro de las lesiones, la superficialidad de las vesículas y la ausencia de inflamación. La miliaria rubra a veces se confunde o superpone con otras que surgen en la zona del pañal, tales como candidiasis y foliculitis.



Fig. 681.1 Vesículas superficiales con contenido claro de miliaria cristalina.

Tratamiento

Todas las formas de miliaria responden llamativamente al enfriamiento del paciente mediante la regulación de la temperatura ambiental y la retirada del exceso de ropa; la administración de antipiréticos también resulta beneficiosa en los pacientes con fiebre. Los fármacos tópicos suelen ser ineficaces y pueden agravar la erupción.

BROMHIDROSIS

La bromhidrosis, caracterizada por un olor corporal excesivo, es consecuencia de una alteración de las glándulas sudoríparas ecrinas o apocrinas. La bromhidrosis apocrina aparece después de la pubertad como resultado de la formación de ácidos grasos de cadena corta y amoniaco por la acción de difteroides anaerobios sobre el sudor apocrino axilar. La bromhidrosis ecrina está ocasionalmente por una degradación microbiológica del estrato córneo que se ha ablandado por un exceso de sudor ecrino. Las plantas de los pies y las zonas intertriginosas son las localizaciones más afectadas. La hiperhidrosis, el clima caluroso, la obesidad, el intertrigo y la diabetes mellitus son factores predisponentes. Entre los tratamientos útiles cabe citar el lavado con jabones germicidas, la aplicación tópica de eritromicina o clindamicina y de sales de aluminio o zirconio. Además, se han usado tratamientos quirúrgicos más invasivos o el láser. Es fundamental tratar cualquier grado de hiperhidrosis asociada.

HIDROSADENITIS SUPURATIVA

Etiología y patogenia

La hidrosadenitis supurativa es una enfermedad que afecta a las zonas cutáneas dotadas de glándulas apocrinas. La etiopatogenia de la hidrosadenitis supurativa genera polémica. En la actualidad se cree que es un trastorno inflamatorio primario del folículo piloso y no exclusivamente de las glándulas apocrinas. Se considera una parte de la tétrada de obstrucción folicular, junto con el acné congénital, la celulitis disecante del cuero cabelludo y el *sinus pilonidalis*. La evolución natural de la enfermedad supone una dilatación progresiva que tiene lugar por debajo de la obstrucción, lo que causa la rotura del conducto, inflamación y formación de trayectos fistulosos y cicatrices destructivas.

Manifestaciones clínicas

La hidrosadenitis supurativa es una enfermedad inflamatoria y crónica de las unidades foliculares de las axilas, la zona anogenital y, a veces, el cuero cabelludo, las zonas posteriores de las orejas, las mamas en las mujeres y la región periumbilical. El debut de las manifestaciones clínicas, precedido en ocasiones de prurito o molestias, habitualmente tiene lugar durante la pubertad o el inicio de la vida adulta. Se aprecian nódulos eritematosos y dolorosos, únicos o múltiples, abscesos profundos y cicatrices contraídas en las zonas cutáneas con glándulas apocrinas. Cuando la enfermedad es grave y crónica se forman trayectos fistulosos, úlceras y bandas fibróticas gruesas y lineales. La hidrosadenitis supurativa tiende a persistir durante muchos años, con períodos de recaídas y remisiones parciales. Entre las complicaciones figuran celulitis, úlceras y abscesos socavados que perforan estructuras adyacentes, formando fistulas a la uretra, la vejiga, el recto o el peritoneo. En algunos casos aparecen episodios de artritis inflamatoria. La obesidad y el tabaquismo pueden empeorar o desencadenar síntomas. Los pacientes con hidrosadenitis supurativa tienen un mayor riesgo de resultados cardiovasculares adversos y un riesgo a largo plazo de carcinoma de células escamosas.

Histología

Las lesiones iniciales muestran un tapón de queratina en el conducto apocrino o en el orificio del folículo piloso y una distensión quística del folículo. El proceso en general, aunque no necesariamente, se extiende a la glándula apocrina. Las alteraciones tardías se caracterizan por una inflamación en la glándula apocrina y alrededor de la misma. Los anejos cutáneos pueden obliterarse por cicatrices.

Diagnóstico diferencial

Las lesiones de poco tiempo de evolución se confunden a menudo con quistes epidérmicos infectados, forúnculos, escrofuloderma, actinomicosis, enfermedad por arañazo de gato, granuloma inguinal o linfogranuloma venéreo. La localización estrechamente limitada a zonas corporales en que existen glándulas apocrinas debe señalar el diagnóstico de hidrosadenitis. Cuando la afectación se limita a la región anogenital resulta difícil de diferenciar de la enfermedad de Crohn.

Tratamiento

El tratamiento conservador supone el abandono del hábito tabáquico, la pérdida de peso y evitar la irritación de la zona afectada. Pueden ser de ayuda la aplicación de compresas calientes y los antisépticos tópicos o los jabones antibacterianos. Para los casos leves de inicio reciente, el tratamiento de elección es la clindamicina tópica al 1%. En los casos más graves se debe iniciar tratamiento con doxiciclina (100 mg 2 veces al día) o minociclina (100 mg 2 veces al día) en adolescentes y adultos jóvenes. Algunos pacientes requieren tratamiento intermitente o a largo plazo con antibióticos. El tratamiento combinado con clindamicina y rifampicina es útil en algunos pacientes. Los retinoides orales durante 5-6 meses pueden ser efectivos, aunque la enfermedad puede recurrir. Los anticonceptivos orales, que contienen una proporción elevada de estrógenos:progesterona y un progestágeno de baja acción andrógena, son otra alternativa. La ablación del vello con láser ha demostrado su utilidad en algunos estudios. Los inmunosupresores sistémicos (infliximab, adalimumab, ciclosporina, anakinra) y los medicamentos dirigidos al metabolismo de la glucosa y al síndrome metabólico (metformina) han sido de utilidad en pacientes resistentes a las medidas tradicionales. El adalimumab, un inhibidor del TNF- α , es el único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa. Se pueden precisar medidas quirúrgicas para lograr el control o la curación, sobre todo en los casos localizados y recalcitrantes.

ENFERMEDAD DE FOX-FORDYCE

Etiología y patogenia

La causa de la enfermedad de Fox-Fordyce es desconocida, pero se relaciona con el bloqueo de la sudoración de las glándulas apocrinas.

Manifestaciones clínicas

Es más frecuente en mujeres y aparece entre la pubertad y la tercera década de la vida en forma de prurito primariamente axilar, aunque también puede verse afectadas la areola, el pubis y la región perianal. El prurito empeora por el estrés emocional y los estímulos que inducen la sudoración apocrina. En las zonas pruriginosas surgen pápulas foliculares y cupuliformes, del color de la piel normal o ligeramente hiperpigmentadas.

Histología

En el estudio histológico se observan tapones de queratina en las zonas distales del conducto apocrino, rotura de la porción intraepidérmica del conducto apocrino, formación de microvesículas paraductales y acantosis paraductal.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Fox-Fordyce es difícil. Algunos pacientes mejoran con anticonceptivos orales y tratamiento tópicos como corticosteroides, antibióticos o retinoides. La isotretinoína sistémica y los láseres ablativos han demostrado una eficacia variable. La destrucción mecánica y eliminación de glándulas apocrinas se han utilizado en casos recalcitrantes. Se ha observado una respuesta parcial en un estudio con toxina botulínica tipo A.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 682

Alteraciones del pelo

Kimberly M. Ken y Kari L. Martin

Las alteraciones del pelo en los lactantes y los niños pueden corresponder a anomalías intrínsecas del crecimiento del pelo, defectos bioquímicos o metabólicos subyacentes, dermatosis inflamatorias o anomalías estructurales del tallo del pelo. El crecimiento excesivo y anómalo del pelo se denomina hipertricosis o hirsutismo. La **hipertricosis** es el crecimiento excesivo del pelo en localizaciones inadecuadas; el **hirsutismo** es un crecimiento del pelo que sigue un patrón masculino dependiente de los andrógenos en las mujeres (v. cap. 567). La **hipotrichosis** consiste en un crecimiento deficiente del pelo.

Se denomina **alopecia** a la pérdida del pelo, ya sea parcial o completa. La alopecia se clasifica como no cicatricial o cicatricial; este último tipo es raro en los niños y, cuando está presente, suele ser consecuencia de enfermedades inflamatorias de larga evolución o no tratadas como piodermia o tiña de la cabeza.

HIPERTRICOSIS

La hipertricosis es infrecuente en los niños y puede ser localizada o generalizada y permanente o transitoria. Sus etiologías son numerosas, algunas de las cuales se enumeran en la [tabla 682.1](#).

HIPOTRICOSIS Y ALOPECIA

Algunas de las enfermedades asociadas a hipotricosis y alopecia se recogen en la [tabla 682.2](#). Es raro que una alopecia verdadera sea congénita; sin embargo, a menudo se relaciona con dermatosis inflamatorias, factores mecánicos, fármacos, infecciones, endocrinopatías, trastornos nutricionales o alteraciones en el ciclo del pelo. Cualquier alteración inflamatoria del cuero cabelludo, como la dermatitis atópica o seborreica, si es suficientemente grave, puede originar una alopecia parcial. Cuando la enfermedad subyacente se trata de forma adecuada, el crecimiento del pelo vuelve a ser normal, a no ser que el folículo piloso se haya dañado de forma permanente.

Tabla 682.1 Causas y enfermedades asociadas a hipertricosis

FACTORES INTRÍNSECOS

Formas raciales y familiares como orejas peludas, codos peludos, pelo intrafalángico o hirsutismo generalizado

FACTORES EXTRÍNSECOS

Traumatismo local

Desnutrición

Anorexia nerviosa

Dermatosis inflamatorias de larga evolución

Fármacos: diazoxido, fenitoína, corticosteroides, ciclosporina, andrógenos, anabolizantes, hexaclorobenceno, minoxidil, psoralenos, penicilamina, estreptomicina

HAMARTOMAS O NEVOS

Nevo melanocítico congénito pigmentado, nevo piloso, nevo de Becker, hamartoma de músculo liso congénito, nevo en «cola de ciervo» asociado a diastematomielia

ENFERMEDADES ENDOCRINAS

Tumores ováricos virilizantes, síndrome de Cushing, acromegalía, hipertiroidismo, hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, tumores suprarrenales, disgenesias gonadales, seudohermafroditismo masculino, tumores no endocrinos secretores de hormonas, síndrome del ovario poliquístico

ENFERMEDADES CONGÉNITAS Y GENÉTICAS

Hipertricosis lanuginosa, mucopolisacaridosis, leprechaunismo, lipodistrofia generalizada congénita, síndrome de Lange, trisomía 18, síndrome de Rubinstein-Taybi, síndrome de Bloom, hemihipertrofia congénita, fibromatosis gingival con hipertricosis, síndrome de Winchester, diabetes lipoatrófica (síndrome de Lawrence-Seip), síndrome hidantoinico fetal, fetopatía alcohólica, porfiria eritropoyética congénita o variegata (zonas fotoexpuestas), porfiria cutánea tarda (zonas fotoexpuestas), síndrome de Cowden, síndrome de Seckel, síndrome de Gorlin, trisomía 3q parcial, síndrome de Ambras

La caída de pelo en la infancia puede dividirse en las siguientes cuatro categorías: congénita difusa, congénita localizada, adquirida difusa y adquirida localizada.

La caída de pelo adquirida localizada es el tipo más frecuente en la infancia. Los tres trastornos observados con mayor frecuencia son la alopecia traumática, la alopecia areata y la tiña de la cabeza ([tablas 682.3 y 682.4](#)).

ALOPECIA TRAUMÁTICA (ALOPECIA POR TRACCIÓN, ARRANCAMIENTO DEL PELO, TRICOTILOMANÍA)

Alopecia por tracción

La alopecia por tracción es frecuente y se ve en casi el 20% de las niñas escolares afroamericanas. Surge como consecuencia del traumatismo de los folículos pilosos por trenzas o coletas tensas, cintas o gomas del pelo, pinzas, extensiones, o rulos ([fig. 682.1](#)). Existe mayor riesgo de alopecia por tracción si el trauma capilar está combinado con productos químicos para alisar el pelo. Es característico que aparezcan pelos rotos y pápulas foliculares inflamatorias en placas circunscriptas en los bordes del cuero cabelludo y pueden ir acompañados de adenopatías regionales. Los niños y los padres deben recibir consejos para evitar los dispositivos que traumatizan el pelo y, en caso necesario, modificar el estilo del peinado. Si no es así, se puede producir una cicatrización de los folículos pilosos. El tratamiento con fenilefrina tópica, un receptor agonista α -1 adrenérgico, facilita la contracción del músculo liso erector del pelo y muestra resultados prometedores en disminuir la pérdida de cabello y aumentar la fuerza necesaria para la depilación.

Tabla 682.2 Enfermedades asociadas a alopecia e hipotricosis

Alopecia total congénita: atrquia con pápulas, síndrome de Moynahan

Alopecia localizada congénita: aplasia cutis, alopecia triangular, nevo sebáceo

Hipotricosis hereditaria: síndrome de Marie-Unna, hipotricosis con distrofia macular juvenil, hipotricosis tipo Mari, ictiosis con hipotricosis, hipoplasia de pelo y cartílago, síndrome de Hallermann-Streiff, síndrome tricorrinofalángico, displasia ectodérmica «pura» tipo cabello-uña y otras displasias ectodérmicas

Alopecia difusa de origen endocrino: insuficiencia adenohipofisaria, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, hipertiroidismo

Alopecia de origen nutricional: marasmo, kwashiorkor, feropenia, deficiencia de zinc (acrodermatitis enteropática), enteropatía sensible al gluten, deficiencia de ácidos grasos esenciales, deficiencia de biotinidasa

Alteraciones del ciclo del pelo: efluviu telógeno

Alopecia tóxica: efluviu anágeno

Alopecia autoinmunitaria: alopecia areata

Alopecia traumática: alopecia por tracción, tricotilomanía

Alopecia cicatricial: lupus eritematoso sistémico, liquen plano piloso, seudopelada, esclerodermia (en corte de sable), dermatomiositis, infección (querión, favus, tuberculosis, sífilis, folliculitis, leishmaniasis, herpes zóster, varicela), acné queloidal, mucinosis folicular, sarcoidosis

Alteraciones del tallo del pelo: monilétrix, *pili annulati*, *pili torti*, *tricorrhexis invaginata*, *tricorrhexis nodosa*, síndrome del pelo lanoso, enfermedad de Menkes, tricotiodistrofia, síndrome tricodentoóseo, síndrome del pelo imposible de peinar (pelo en fibra de vidrio, pelos triangulares y canaliculares)

Tabla 682.3 Datos de la anamnesis útiles para el diagnóstico de los trastornos del pelo

DATOS DE LA HISTORIA CLÍNICA	EFLUVIO TELÓGENO	TRICOTILOMANÍA	TIÑA DE LA CABEZA	ALOPECIA AREATA
¿Las lesiones pican?	Negativo	Negativo	Positivo	Normalmente negativo
¿Los puntos afectados van cambiando?	Negativo	A veces positivo	Negativo	A veces positivo
¿El pelo se cae a mechones?	Positivo	Negativo	Negativo	Normalmente negativo
¿Padece ansiedad o trastorno obsesivo-compulsivo?	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo

Tabla 682.4 Datos de la exploración física útiles para el diagnóstico de los trastornos del pelo

HALLAZGOS FÍSICOS	EFLUVIO TELÓGENO	TRICOTILOMANÍA	TIÑA DE LA CABEZA	ALOPECIA AREATA
¿Hay cicatrices?	Negativo	Negativo	Habitualmente negativo	Negativo
¿Hay pelos en signo de exclamación?	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
¿Existe un patrón irregular con mezcla de pelos largos y cortos?	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
¿Se observan descamación, pústulas o querión?	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
¿La prueba de tracción del pelo es positiva?	Positivo	Negativo	Negativo	Habitualmente negativo
¿Existen punteado o surcos en las uñas?	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

De Lio PA: What's missing from this picture? An approach to alopecia in children, Arch Dis Child Educ Pract Ed 92:193-198, 2007.



Fig. 682.1 Alopecia por tracción.



Fig. 682.2 Arrancamiento del pelo. Los pelos rotos muestran diferentes longitudes.

Arrancamiento del pelo

El arrancamiento del pelo en la infancia suele tratarse de un proceso reactivo agudo relacionado con el estrés emocional, o puede ser un hábito (sobre todo en niños pequeños). También puede observarse en la tricotilomanía (trastorno obsesivo-compulsivo) y formando parte de trastornos psiquiátricos más graves, sobre todo en adolescentes.

Tricotilomanía

Etiología y patogenia. El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5.^a ed. (DSM-5), clasifica la tricotilomanía en la categoría de trastornos obsesivo-compulsivo y relacionados. Los criterios diagnósticos de tricotilomanía engloban una caída de pelo visible y atribuible al arrancamiento; tensión psíquica acumulada antes o durante el arrancamiento; sensación gratificante o liberación de la tensión tras el arrancamiento, y exclusión de alucinaciones, delirios o enfermedad cutánea inflamatoria como posibles causas.

Manifestaciones clínicas. La tracción, el arrancamiento y el retorcimiento compulsivos del pelo dan lugar a zonas irregulares de alopecia incompleta, principalmente en el vértice y las regiones occipital y parietal del cuero cabelludo. A veces también se traumatizan las cejas, las pestañas y el vello corporal. La tricotilomanía normalmente comienza durante períodos de inactividad (ir a la cama, ver la televisión) y frecuentemente no es objetivado por los padres. Algunas placas de alopecia presentan una distribución lineal. El pelo que queda en las zonas de caída muestra diferentes longitudes (fig. 682.2) y típicamente tiene un extremo final romo debido a la rotura. El cuero cabelludo suele encontrarse normal, aunque pueden observarse hemorragias, costras (fig. 682.3) y folliculitis crónica. La tricofagia, con aparición de tricobezoares, puede complicar esta enfermedad.

Diagnóstico diferencial. En el diagnóstico diferencial hay que considerar el arrancamiento del pelo reactivo agudo, la tiña de la cabeza y la alopecia areata (tablas 682.3 y 682.4).

Histología. Entre las anomalías histológicas destacan la coexistencia de folículos normales y dañados (orificios folículares pigmentados, tricomomalacia y folículos vacíos), hemorragia perifolicular, atrofia de algunos folículos y transformación del pelo a fase catágena. En los estadios evolucionados aparece fibrosis perifolicular. El traumatismo repetido a largo plazo ocasiona una lesión irreversible y alopecia permanente.



Fig. 682.3 Hemorragias y costras secundarias al arrancamiento del pelo.

Tratamiento. La tricotilomanía se encuentra muy relacionada con el trastorno obsesivo-compulsivo en algunos niños. Cuando ocurre secundaria a un trastorno obsesivo-compulsivo, resulta útil la administración de clomipramina 50-150 mg/día o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) como la fluoxetina, sobre todo cuando se combina con intervenciones conductistas (v. cap. 37). La N-acetilcisteína también puede ser útil.

ALOPECIA AREATA

Etiología y patogenia

La alopecia areata es un trastorno autoinmunitario impulsado por linfocitos T que produce una alopecia no cicatrizante. Su etiología es desconocida. Se cree que aparece en individuos genéticamente predisponentes, en los que la pérdida del privilegio inmune del folículo piloso permite la reacción de linfocitos T contra los folículos y pelos anágenos, que tiene como consecuencia la ausencia de crecimiento del pelo.

Manifestaciones clínicas

Se caracteriza por una caída rápida y completa del pelo en placas redondeadas u ovaladas en el cuero cabelludo (fig. 682.4), cejas, pestañas y otras partes del cuerpo. En la alopecia total se pierde la totalidad del pelo del cuero cabelludo (fig. 682.5), mientras que en la alopecia universal se halla afectado todo el pelo del cuero cabelludo y el cuerpo. Su incidencia a lo largo de la vida es del 0,1-0,2% de la población. Más de la mitad de los pacientes afectados son menores de 20 años de edad.

La piel que se encuentra en las placas alopecicas es normal. La alopecia areata se asocia a atopía y a alteraciones ungueales como punteado (fig. 682.6), estrías longitudinales y leuconiquia. También pueden aparecer algunas enfermedades autoinmunitarias, tales como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, colitis ulcerosa,



Fig. 682.4 Placa circular de alopecia areata con cuero cabelludo de aspecto normal.



Fig. 682.5 Alopecia total: pérdida de la totalidad del pelo del cuero cabelludo.



Fig. 682.6 Punteado ungueal múltiple en la alopecia areata.

miastenia grave, enfermedades vasculares del colágeno y vitílico. En los pacientes con síndrome de Down existe una mayor incidencia de alopecia areata (5-10%).

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de la alopecia areata hay que considerar la tiña de la cabeza, la dermatitis seborreica, la tricotilomanía, la alopecia traumática y el lupus eritematoso (tablas 682.3 y 682.4).

Histología

En la biopsia de las zonas activas se encuentra un infiltrado perifolicular inflamatorio de células.

Tratamiento

La evolución es impredecible, pero lo habitual es la resolución espontánea en 6-12 meses, en especial cuando se manifiesta con pequeñas placas estables de alopecia. Las recurrencias son frecuentes. El inicio a una edad joven, la caída de pelo extensa o prolongada y los episodios numerosos suelen ser signos de mal pronóstico. Es más difícil que desaparezcan la alopecia universal, la alopecia total y la alopecia ofasis (fig. 682.7), un tipo de alopecia areata en la que la pérdida de pelo es circunferencial. El tratamiento resulta difícil de evaluar dada su evolución errática e impredecible. El uso de corticosteroides tópicos de potencia elevada o muy elevada es eficaz en algunos casos. También se estimula el crecimiento local de pelo con la inyección intradérmica de corticosteroides (triamcinolona 5 mg/ml) cada 4-6 semanas, pero esta modalidad terapéutica no es útil en los niños pequeños o en pacientes con caída de pelo extensa. Los corticosteroides sistémicos (prednisona 1 mg/kg/día) se han asociado a buenos resultados; sin embargo, la curación permanente es dudosa y los efectos secundarios de los corticosteroides administrados de forma crónica por vía oral son un inconveniente importante. Algunos pacientes pueden mantener un crecimiento del pelo cambiando a un inmunosupresor de acción larga adecuado, como metotrexato. Entre los tratamientos adicionales que resultan útiles en ocasiones cabe citar la terapia de contacto con antralina, el minoxidil tópico y la sensibilización de contacto con dibutiléster de ácido escúrico o difenilciclopropenona. Se están investigando los inhibidores de la janus cinasa, tanto oral como tópico, mostrando resultados prometedores. En general, los padres y los pacientes se tranquilizan al saber que se suele producir la remisión espontánea. El crecimiento del pelo nuevo es de un calibre más fino y un color más claro inicialmente, aunque cabe esperar la repoblación con pelo terminal normal.

CAÍDA DE PELO ADQUIRIDA DIFUSA

Efluvio telógeno

El efluvio telógeno se manifiesta con una caída súbita de grandes cantidades de pelo, a menudo con su cepillado, peinado o lavado. La caída difusa del pelo del cuero cabelludo se debe a la conversión prematura de pelos en crecimiento, o en fase anágena, que habitualmente constituyen el 80-90% del pelo, en pelos en reposo, o en fase telógena. La caída se aprecia entre 6 semanas y 3 meses después de la causa precipitante, entre las que figuran el parto, episodios febriles, intervenciones quirúrgicas, hemorragias agudas y donación de sangre, pérdida de peso intensa y rápida, suspensión de tratamiento con corticosteroides en dosis altas o anticonceptivos orales, hipo- o hipertiroidismo, y estrés psicológico. El



Fig. 682.7 Alopecia areata: patrón en ofasis.

efluvio telógeno también explica la caída del pelo en los lactantes durante los primeros meses de vida; la fricción con las sábanas de la cama, en especial en los lactantes con atopía y prurito, agrava el problema. No existe una reacción inflamatoria, los folículos pilosos están intactos y al microscopio se advierten bulbos telógenos en los pelos desprendidos. Dado que es raro que se afecte más del 50% del pelo del cuero cabelludo, la alopecia no suele ser grave. Los padres tienen que ser tranquilizados informándoles de que el crecimiento normal del pelo se recuperará en aproximadamente unos 3-6 meses.

Alopecia tóxica (efluvio anágeno)

El efluvio anágeno consiste en una inhibición aguda, intensa y difusa del crecimiento de los folículos anágenos que conduce a una caída de más del 80-90% del pelo del cuero cabelludo. El pelo se torna distrófico y el tallo se rompe en las zonas estrechadas. La caída es difusa, rápida (1-3 semanas después del tratamiento) y temporal, de modo que se recupera el crecimiento cuando se suspende el producto responsable. Entre las causas de efluvio anágeno se encuentran la irradiación, los quimioterápicos, como antimetabolitos, alquilantes e inhibidores de la mitosis, el talio, el tiouracilo, la heparina, los dicumarínicos, el ácido bórico y la hipervitaminosis A (tabla 682.5).

CAÍDA DE PELO CONGÉNITA DIFUSA

La caída del pelo congénita difusa se define como un pelo escaso de distribución difusa y carácter congénito, relacionado con la hipoplasia del folículo capilar o con defectos estructurales del tallo piloso.

Defectos estructurales del pelo

Los defectos estructurales del tallo piloso pueden ser congénitos, reflejar una alteración bioquímica conocida o estar relacionados con hábitos de acicalamiento perjudiciales. Todos ellos se confirman mediante el estudio microscópico de los pelos afectados, en especial con microscopía electrónica de barrido o de transmisión, aunque muchos pueden verse mediante un tricograma simple en la consulta.

Tabla 682.5 Posible etiología del efluvio anágeno

TERAPIA DEL CÁNCER

Quimioterapia
Radioterapia

METALES TÓXICOS (v. cap. 738)

Plomo (v. cap. 739)
Mercurio
Arsénico (veneno de ratas, insectos)
Talio (veneno de ratas)
Bismuto

TÓXICOS QUÍMICOS

Ácido bórico (pesticida, agente de limpieza)
Warfarina
Colchicina

Tricorrexis nodosa

La tricorrexis nodosa congénita es un trastorno autosómico dominante. El pelo es seco, quebradizo y deslustrado, con nódulos grisáceos blanquecinos espaciados irregularmente en el tallo. Microscópicamente, los nódulos adquieren el aspecto de dos pinceles entrelazados (fig. 682.8A). Este defecto se origina en la fractura del tallo piloso en los puntos donde hay nódulos como consecuencia de la fragmentación de las células de la corteza del pelo. La tricorrexis nodosa también se ha observado en algunos lactantes con síndrome de Menkes, tricotiodistrofia, citrulinemia y aciduria argininosuccínica.

Tricorrexis nodosa adquirida

La tricorrexis nodosa adquirida es la forma más frecuente de rotura del pelo y presenta dos variantes. Los defectos proximales se encuentran con mayor frecuencia en los niños de raza afroamericana, que no refieren alopecia, sino una falta de crecimiento del pelo. El pelo es corto y se aprecian hendiduras longitudinales, nódulos y nódulos blanquecinos en su zona alta. La facilidad para la rotura se demuestra mediante una tracción suave del tallo. Pueden existir antecedentes familiares. El problema puede deberse a una combinación de predisposición genética y traumatismos mecánicos acumulados por el peinado o cepillado vigoroso, métodos para estirar el pelo y «permanentes». Se tiene que aconsejar a los pacientes que eviten los métodos de acicalamiento dañinos. Se deben utilizar cepillos blandos de cerdas naturales y peines con los dientes separados. La enfermedad es autolimitada y suele resolverse en 2-4 años si el paciente evita los hábitos perjudiciales. La tricorrexis nodosa distal surge con más frecuencia en los niños blancos o asiáticos. La zona distal del tallo está adelgazada, rugosa y debilitada y hay nódulos blancos a lo largo del tallo que a veces se confunden con liendres. El examen del pelo muestra unos defectos en «brocha» y zonas de excesiva fragilidad y rotura. También pueden verse afectadas zonas localizadas del bigote o la barba. Este proceso mejora evitando el acicalamiento traumático, cortando regularmente las puntas afectadas y mediante el uso de cremas suavizantes para evitar los enredos.

Pili torti

Los pacientes con *pili torti* presentan un pelo brillante, quebradizo y toso de diferentes longitudes en el cuero cabelludo. Existe un defecto estructural en el que el tallo está estriado y adelgazado a intervalos irregulares y se retuerce en su eje en diferentes grados. No se debe confundir con las angulaciones mínimas que se producen en los pelos normales. La curvatura del folículo piloso aparentemente hace que el tallo piloso se aplane y rote. El defecto genético en el *pili torti* aislado es desconocido y se han observado casos con herencia autosómica dominante o recesiva. Entre los síndromes que cursan con anomalías del tallo piloso de tipo *pili torti* y otras anomalías cutáneas o sistémicas figuran el síndrome del pelo ensortijado de Menkes, el síndrome de Björnstad (*pili torti* con sordera; gen *BCS1L*), así como la displasia ectodérmica múltiple.

Síndrome del pelo ensortijado de Menkes (tricotopoliodistrofia)

Los varones con síndrome del pelo ensortijado de Menkes, una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, nacen de una madre no afectada y después de un embarazo normal. Entre los problemas neonatales cabe citar



Fig. 682.8 (A) Imagen microscópica de la fractura del pelo en la tricorrexis nodosa. (B) Pelo arrosetado en monilítrix. (C) Anomalía del pelo en el síndrome de Netherton.

hipotermia, hipotonía, alimentación deficiente, convulsiones y fallo de medro. Al nacer, el pelo es normal o escaso, pero se sustituye por pelo corto, fino, quebradizo y de coloración clara con posibles características de tricorrexis nodosa, *pili torti* o monilétrix. La piel está hipopigmentada, las mejillas son redondeadas y el puente nasal deprimido. En la primera infancia se aprecia un retraso psicomotor progresivo. La causa del síndrome de Menkes radica en una mutación del gen *ATP7A* que codifica una proteína adenosina trifosfata transportadora del cobre. La enfermedad se debe a una distribución inadecuada del cobre en el cuerpo. La absorción de cobre a través del borde en cepillo del intestino delgado está incrementada, pero su transporte desde estas células al plasma es defectuoso, lo que ocasiona unos depósitos corporales totales de cobre bajos. La administración parenteral de cobre resulta efectiva si se inicia en los primeros 2 meses de vida.

Monilétrix

Este defecto del tallo piloso conocido como monilétrix se hereda de modo autosómico dominante con una edad de inicio, una gravedad y un curso variables. Se han identificado mutaciones en las queratinas KRT81(hHb1), KRT83 (hHb3), y KRT86 (hHb6) del pelo en los casos autosómicos dominantes y en los casos recesivos se han observado mutaciones en la desmogleína 4. El pelo parece seco, deslustrado y quebradizo y se fractura espontáneamente o ante traumatismos mínimos. Puede verse afectado el pelo de las cejas, las pestañas, el vello corporal y púbico y del cuero cabelludo. El monilétrix puede estar presente al nacer, aunque es más frecuente que el pelo sea normal en ese momento y se sustituya durante los primeros meses de vida por pelos anómalos; a veces, la enfermedad tiene su primera manifestación durante la infancia. Pueden aparecer pápulas foliculares en la nuca y el occipucio y, en ocasiones, por todo el cuero cabelludo. Confiere un aspecto característico con pelos cortos, frágiles y con adelgazamientos periódicos que surgen de tapones foliculares cónicos. También puede haber queratosis pilosa y coiloniquia de los dedos de las manos y los pies. En el microscopio se aprecia un patrón típico en rosario y regular del tallo piloso con nudos elípticos separados por espacios internodulares más estrechos (fig. 682.8B). No todos los pelos presentan nudos, pero tanto los pelos normales como los anómalos se pueden romper. Se debe aconsejar al paciente que manipule el cabello con cuidado para reducir al mínimo la rotura. El tratamiento es en general ineficaz, aunque los retinoides orales y el minoxidil tópico ha producido alguna mejora.

Tricotiodistrofia

El pelo es desigual, corto, quebradizo y ralo en la tricotiodistrofia. Se puede afectar el pelo del cuero cabelludo, las cejas o las pestañas. Microscópicamente, el pelo se ve aplanado, con pliegues y con un diámetro variable, tiene surcos longitudinales y engrosamientos en forma de nodos que se parecen a los de la tricorrexis nodosa. En el microscopio polarizado se observan bandas oscuras y claras alternativas. El pelo anormal tiene un contenido en cistina <50% respecto al normal debido a una reducción y una alteración en la composición de las proteínas de matriz ricas en azufre. La tricotiodistrofia es causada por mutaciones en los genes de reparación del ADN/transcripción (*XPD*, *XPB*, *TTDN1* y *TTDA*) y puede aparecer como un hallazgo aislado o asociarse a síndromes complejos con retraso intelectual, estatura baja, icteriosis, distrofia ungual, caries dentales, cataratas, disminución de la fertilidad, anomalías neurológicas, anomalías óseas e inmunodeficiencia. Algunos pacientes tienen fotosensibilidad y unos mecanismos de reparación del ADN alterados, de forma semejante a lo que sucede en los grupos B y D del xeroderma pigmentario; no está aumentada la incidencia de cáncer de piel. Los pacientes con tricotiodistrofia tienden a parecerse entre sí, ya que muestran retrognathia, orejas prominentes, voz ronca y personalidad sociable y abierta. La tricosquisis, una fractura perpendicular del tallo piloso, es característica de muchos de los síndromes asociados a tricotiodistrofia. La rotura perpendicular del tallo del pelo también se ha descrito en otras anomalías del pelo, en especial el monilétrix.

Tricorrexis invaginata (pelo en caña de bambú)

La tricorrexis invaginata se caracteriza por la presencia de pelo corto, ralo, frágil y que parece que no crece; se asocia principalmente al síndrome de Netherton (v. cap. 677). Se ha descrito también en otras dermatosis ictiosiformes. La porción distal del pelo se invagina en la porción proximal con forma de copa, lo que da lugar a un engrosamiento nudoso frágil (fig. 682.8C).



Fig. 682.9 Pelo rubio plateado, desordenado, en el síndrome del pelo imposible de peinar.

Pili annulati

El *pili annulati* se caracteriza por bandas claras y oscuras alternas en el tallo del pelo. Cuando se mira el pelo al microscopio óptico, las zonas brillantes con la luz refleja aparecen oscuras con la luz transmitida como consecuencia de agregados focales de cavidades llenas de aire anormales dentro del tallo piloso. El pelo no es frágil. El defecto puede ser esporádico o de herencia autosómica dominante y normalmente comienza a partir de los 2 años. El *pseudopili annulati* es una variante del pelo rubio normal; se produce un efecto óptico por la refracción y reflexión de la luz en zonas del tallo parcialmente retorcidas y aplanaadas, que da la impresión de bandas.

Enfermedad del pelo lanoso

La enfermedad del pelo lanoso se manifiesta al nacer como un pelo compacto, rizado y anómalo en niños que no son de raza negra. Se han descrito formas con herencia autosómica dominante o autosómica recesiva (gen *PKRY5*) junto con genodermatosis como la enfermedad de Naxos y el síndrome de Carvajal, que están asociados con cardiomiopatía. El nevo del pelo lanoso es una forma esporádica y solo afecta a una zona delimitada del cuero cabelludo. El pelo afectado es fino, muy rizado y de color claro y crece muy poco. En el microscopio el pelo afectado es oval y muestra rotaciones de 180 grados sobre su eje.

Síndrome del pelo imposible de peinar (pelo en fibra de vidrio)

El pelo de los pacientes con el síndrome del pelo imposible de peinar parece desordenado, a menudo es rubio o plateado (fig. 682.9) y se rompe debido a los esfuerzos repetidos e inútiles de controlarlo. La enfermedad probablemente se hereda con carácter autosómico dominante. Las cejas y las pestañas son normales. Una característica constante es la existencia de una depresión longitudinal en el tallo piloso y la mayoría de los folículos y tallos son triangulares (pelos triangulares y canaliculares). Sin embargo, la forma del pelo varía a lo largo del tallo, lo que impide su alisamiento.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 683

Trastornos de las uñas

Kimberly M. Ken y Kari L. Martin

En el caso de los niños, las anomalías ungueales pueden ser manifestaciones de una enfermedad cutánea generalizada, una enfermedad cutánea localizada en la zona periungueal, una enfermedad sistémica, fármacos, traumatismos o infecciones bacterianas o micóticas localizadas (tabla 683.1). Las anomalías de las uñas también son frecuentes en algunas enfermedades congénitas (tabla 683.2).

ANOMALÍAS DE LA FORMA O EL TAMAÑO UNGUEAL

La **anoniquia** consiste en la ausencia de la lámina ungueal, habitualmente como resultado de una enfermedad congénita o traumatismos. Aparece como un hallazgo aislado o se asocia a otras malformaciones de los dedos. La **coiloniquia** es un aplanamiento y concavidad de la lámina ungueal con

pérdida del contorno normal, lo que da lugar a una forma en cuchara de la uña (fig. 683.1). La coliloniquia surge como un rasgo autosómico dominante o se relaciona con anemia ferropénica, síndrome de Plummer-Vinson, hemocromatosis, varias genodermatoses y traumatismos ocupacionales. La lámina ungueal es relativamente delgada durante los primeros 1-2 años de vida y, por consiguiente, puede presentar una forma de cuchara en niños por lo demás normales.

La **displasia congénita de las uñas** es una enfermedad autosómica dominante que se manifiesta al nacer en forma de estrías longitudinales y adelgazamiento de la lámina ungueal. Se acompaña de platoniquia y coliloniquia que pueden superar los pliegues laterales y afectar a todas las uñas de las manos y los pies.

El **síndrome uña-rótula** es una enfermedad autosómica dominante en la que las uñas presentan el 30-50% de su tamaño normal y a menudo tienen una lúnula triangular o piramidal. Las uñas de los pulgares siempre se encuentran afectadas, aunque a veces solo lo está la mitad cubital de la uña, que incluso falta. La afectación de las uñas es simétrica y las uñas desde el índice al meñique muestran una afectación progresivamente menor. La rótula también es más pequeña de lo normal o ausente, y origina inestabilidad de la rodilla. Pueden aparecer espículas óseas o astas iliacas a partir de la zona posterior de los huesos ilíacos, hiperextensión de las articulaciones, laxitud cutánea, anomalías oculares y nefropatía, que es la característica más grave. El síndrome de uña-rótula es consecuencia de mutaciones en el gen del factor de transcripción *LMX1B*.

Consultese el capítulo 677 para la descripción de la **paquioniquia congénita**.

La **deformidad por tic** se presenta como una depresión en el centro de la uña con numerosos surcos horizontales que se extienden a lo largo de la uña. Se suelen afectar uno o ambos pulgares y habitualmente es consecuencia del frotamiento y pinzamiento crónico de la uña con un dedo adyacente. Los objetivos del tratamiento son el cese del traumatismo de la uña masajeando con ungüentos blandos, barreras físicas o adhesivo de cianoacrilato.

Las **acropaquias** (uñas hipocráticas) se caracterizan por una tumefacción distal del dedo, un aumento del ángulo entre la lámina ungueal y el pliegue ungueal proximal (*ángulo de Lovibond*) > 180 grados, y una sensación esponjosa cuando se aprieta hacia abajo y hacia afuera la articulación interfalángica debido a un aumento del tejido fibrovascular entre la matriz y la falange (fig. 683.2). La patogenia es desconocida. Las acropaquias acompañan a enfermedades de numerosos órganos, incluidos los aparatos respiratorio, cardiovascular (enfermedad cardiaca cianótica), digestivo (enfermedad celiaca, enfermedad intestinal inflamatoria) y hepático (hepatitis crónica), y también aparecen en individuos sanos como un hallazgo familiar o idiopático (tabla 683.3).

Tabla 683.1 Uña blanca o alteraciones del lecho ungueal

ENFERMEDAD	APARIENCIA CLÍNICA
Anemia	Blanca de forma difusa
Cirrosis	Uñas de Terry: la mayor parte de la uña, pequeña zona distal rosada (v. fig. 683.5)
Deficiencia de zinc	Blanca de forma difusa
Enfermedad de Darier	Líneas blancas longitudinales
Fiebre alta (varias enfermedades)	Líneas blancas transversales
Hipoalbuminemia	Líneas de Muehrcke: bandas transversales pareadas estacionarias
Hipocalcemia	Blanca de forma variable
Intoxicación por arsénico	Líneas de Mees: líneas blancas transversales
Leuconiquia congénita (autosómica dominante; patrón variado)	Síndrome de leuconiquia, nudillos almohadillados, sordera; hallazgo aislado; parcialmente blanca
Leuconiquia punctata	Manchas blancas comunes
Malnutrición	Blanca de forma difusa
Pelagra	Blanca lechosa de forma difusa
Tiña y levaduras	Patrón variable
Toxicidad por talio (veneno para roedores)	Blanca de forma variable
Traumatismo	Manicura repetida: estriaciones transversales
Uñas mitad y mitad	Zona proximal blanca, zona distal rosada; azoemia

De Habif TP, editor: *Clinical dermatology*, ed 4, Philadelphia, 2004, Mosby, p. 887.

Tabla 683.2 Enfermedades congénitas con defectos ungueales

Uñas grandes	Paquioniquia congénita, síndrome de Rubinstein-Taybi, hemihipertrofia
Uñas pequeñas o ausentes	Displasias ectodérmicas, síndrome uña-rótula, disqueratosis congénita, hipoplasia dérmica focal, hipoplasia de cartílago-pelo, COIF, síndrome de Ellis-van Creveld, síndrome de Larsen, epidermolisis ampollosa, incontinencia pigmentaria, síndrome de Rothmund-Thomson, síndrome de Turner, Coffin-Siris, membrana poplítea, trisomías (8, 13, 18), síndrome de Apert, síndrome de Gorlin-Gardner, delección del brazo largo del cromosoma 21, síndrome otopalatodigital, síndrome de la cara de duende, anoniquia, Noonan, acrodermatitis enteropática, teratógenos (alcohol, warfarina, hidantoína)
Otras	Alineamiento congénito defectuoso de las uñas de los dedos gordos de los pies, desprendimiento distrófico familiar de las uñas

COIF, onicodisplasia congénita de los dedos índices.



Fig. 683.1 Uñas en cuchara (coiloniquia). En la mayoría de los casos es una variante de la normalidad. (De Habif TP, editor: *Clinical dermatology*, ed 4, Philadelphia, 2004, Mosby, p. 885.)



Fig. 683.2 Acropaquias. Las falanges distales están aumentadas de tamaño y con forma redondeada y bulbosa. La uña aumenta de tamaño y se hace curva, dura y engrosada. (De Habif TP, editor: Clinical dermatology, ed 4, Philadelphia, 2004, Mosby, p. 885.)



Fig. 683.3 Uñas de Terry. El lecho ungueal es blanco y solo hay una zona estrecha de color rosado en la parte distal. (De Habif TP, editor: Clinical dermatology, ed 4, Philadelphia, 2004, Mosby, p. 885.)

Tabla 683.3 Acropaquias en niños*

HISTORIA	SÍNTOMA	ENFERMEDAD
Adquirido		
Generalizado	Pulmonar	Fibrosis quística Bronquiectasias Tuberculosis, aspergilosis Asma complicado por una infección pulmonar Sarcoidosis Fibrosis pulmonar Tumores
	Cardiovascular	Enfermedad cardíaca congénita cianosante Endocarditis bacteriana subaguda
	Gastrointestinal	Mixomas Enfermedad inflamatoria intestinal Síndrome de Gardner Parasitos Cirrosis
	Endocrino	Hepatitis crónica activa Síndrome de Diamond (mixedema, exoftalmos y acropaquias) Hipervitaminosis A Malnutrición
Limitado a uno o más dedos		Aneurisma de la arteria aorta/ subclavia Daño en el plexo braquial Traumatismo Síndrome de Maffucci Gota Sarcoidosis Supuración hepática grave
Hereditario		Paquidermoperiostosis Familiar, aislado
Seudoacropaquias		Síndrome de Apert Síndrome de Pfeiffer Síndrome de Rubinstein-Taybi

*Falanges distales anchas con forma de las uñas normal.

Modificada de Baran R, Dawber RPR: Diseases of the nails and their management. Oxford, 1984, Blackwell Science, p 29.



Fig. 683.4 Decoloración verdosa negruzca del borde de la uña secundaria a infección por *Pseudomonas*.

autosómica dominante rara que se observa junto con quistes epidérmicos y cálculos renales. La existencia de unas bandas paralelas blancas en parejas que no cambian de posición con el crecimiento de la uña, se atenúan con la presión, y que, por tanto, reflejan alteraciones del lecho ungueal, se asocia a la hipoalbuminemia y se denominan líneas de Muehrcke. Cuando la zona proximal de la uña es blanquecina y el 20-50% distal es rojizo, rosado o marrón, se habla de uñas mitad y mitad o de Lindsay; este trastorno se observa sobre todo en pacientes con nefropatías, pero también puede ser una variante de la normalidad. Las uñas blancas de la cirrosis o uñas de Terry (fig. 683.3) se caracterizan por un aspecto en vidrio esmerilado blanquecino de la totalidad o el borde proximal de la uña y una zona distal rosada normal de 1-2 mm; este hallazgo también se puede asociar con insuficiencia cardiaca congestiva, comienzo de diabetes en el adulto, y puede ser normal en niños menores de 4 años de edad.

La **pigmentación negra** de toda la lámina ungueal o en forma de bandas lineales (melanoniquia estriada) es frecuente en individuos afroamericanos (90%) y asiáticos (10-20%), pero es rara en los de raza blanca (<1%). Lo más frecuente es que el pigmento sea melanina, que está sintetizada por los melanocitos de un nevo de la unión situado en la matriz ungueal o el lecho ungueal y no conlleva consecuencia alguna. Cuando la pigmentación se extiende o modifica se realiza una biopsia para descartar la malignización.

Las uñas negroazuladas o verdosas aparecen por una infección por *Pseudomonas* (fig. 683.4), en especial cuando se asocian a onicólisis o paroniquia crónica. Esta coloración se debe a la presencia de restos y al pigmento piocianina de las bacterias.

El **síndrome de las uñas amarillas** cursa con uñas amarillentas engrosadas, excesivamente curvadas, de crecimiento lento y sin lunula. En la mayoría de los casos se ven afectadas todas las uñas. Entre las enfermedades sistémicas asociadas destacan las bronquiectasias, la bronquitis recurrente, el quilotorax y el edema focal de las extremidades y la cara. Se cree que las manifestaciones de este síndrome se deben a una hipoplasia de los vasos linfáticos, lo que supone un drenaje linfático insuficiente.

Las **hemorragias en astilla** suelen ser resultado de traumatismos mínimos, aunque también se han asociado a endocarditis bacteriana subaguda, vasculitis, histiocitosis de células de Langerhans, artritis reumatoide grave, úlcera

CAMBIOS DE LA COLORACIÓN UNGUEAL

La **leuconiquia** representa una opacidad blanca de la lámina ungueal que la afecta en su totalidad o muestra una configuración punteada o estriada (v. tabla 683.1). La lámina ungueal permanece lisa y sin lunula. La leuconiquia puede ser traumática o asociarse a infecciones, como la lepra y la tuberculosis, dermatosis, como el liquen plano y la enfermedad de Darier, neoplasias malignas, como la enfermedad de Hodgkin, anemia e intoxicación por arsénico (líneas de Mees). La leuconiquia de todas las uñas es una enfermedad



Fig. 683.5 Hemorragia en astilla del lecho ungueal distal secundario a un trauma. (De Hordinsky M, Sawaya ME, Scher RK: *Atlas of hair and nails*. London, 1999, Churchill Livingstone.)



Fig. 683.6 Onicólisis distal secundaria a uso de tetraciclinas orales y exposición a luz ultravioleta.



Fig. 683.7 Líneas de Beau. Alteración ungueal longitudinal.

	MORFOLOGÍA EN ASTILLA	HEMATOMAS
Variante de la normalidad	+	—
Discrasias sanguíneas	+	+
Enfermedades del colágeno (lupus eritematoso)	+	+
Triquinosis	+	—
Traumatismos	+	+
Maltrato infantil	+	+
Crioglobulinemia	+	—
Erupciones por fármacos	+	—
Diálisis	+	—
Endocarditis (EBS)	+	—
Embolia	+	+
Histiocitosis de células de Langerhans	+	—
Vías o punciones arteriales	+	—
Sarcoidosis	+	—
Sepsis	+	—
Enfermedad tiroidea	+	—
Vasculitis	+	—
Fototoxicidad (tetraciclinas)	+	—

De Schachner LA, Hansen RC, editors: *Pediatric dermatology*, ed 4, Philadelphia, 2011, Elsevier, p 813, Table 12.9.

péptica, hipertensión arterial, glomerulonefritis crónica, cirrosis, escorbuto, triquinosis, neoplasias malignas y psoriasis (**fig. 683.5** y **tabla 683.4**).

SEPARACIÓN UNGUEAL

La **onicólisis** indica una separación de la lámina ungueal del lecho ungueal distal. Entre las causas más frecuentes figuran traumatismos, exposición a largo plazo a la humedad, hiperhidrosis, cosméticos, psoriasis, infecciones micóticas (onicólisis distal), dermatitis atópica o

de contacto, porfiria, fármacos (bleomicina, vincristina, retinoides, indometacina, clorpromacina) y fototoxicidad inducida por tetraciclinas (**fig. 683.6**) o cloranfenicol.

Las **Líneas de Beau** son surcos transversos en la lámina ungueal (**fig. 683.7**) que representan una interrupción temporal de la formación de dicha lámina. Estas líneas aparecen unas semanas después del acontecimiento responsable de la alteración del crecimiento de la uña. En la mayoría de los lactantes de 4-6 semanas aparece una única cresta transversal en el pliegue ungueal proximal que avanza distalmente con el crecimiento de la uña. Esta línea refleja alteraciones metabólicas después del parto. A otras edades, las líneas de Beau indican traumatismos periódicos o detenciones episódicas de la matriz ungueal secundarias a enfermedades sistémicas, como la enfermedad mano-pie-boca, el sarampión, la parotiditis, la neumonía o el déficit de zinc. La **onicomadesis** consiste en una exacerbación de las líneas de Beau, que da lugar a la separación proximal del lecho ungueal (**fig. 683.8**).

CAMBIOS UNGUEALES ASOCIADOS CON ENFERMEDADES CUTÁNEAS

Las anomalías ungueales se relacionan especialmente con otras enfermedades. Las más características de la psoriasis son el punteado, la onicólisis, la coloración amarillo-marrón y el engrosamiento. En el liquen plano se aprecian pápulas violáceas en el pliegue ungueal proximal y el lecho ungueal, leuconiquia, surcos longitudinales, adelgazamiento de toda la lámina ungueal y formación de pterigón, que es una adherencia anómala de la cutícula a la lámina ungueal o, cuando la placa está destruida focalmente, al lecho ungueal. En los síndromes de artritis reactiva postinfecciosa se observa una induración eritematosa e indolora de la base del pliegue ungueal, descamación paraqueratósica subungueal y engrosamiento, opacificación o estriación de la lámina ungueal. Las dermatitis que afecten a los pliegues ungueales originan distrofia, rugosidad y punteado tosco de las uñas. Las anomalías ungueales aparecen con mayor frecuencia en la dermatitis atópica que en otras dermatitis que afectan a las uñas. En la enfermedad de Darier se observan estrías



Fig. 683.8 Onicomadesis. Separación del lecho ungueal proximal.



Fig. 683.10 Decoloración, hiperqueratosis e irregularidades de las uñas secundarias a una infección por dermatofitos.



Fig. 683.9 Distrofia de todas las uñas en la traquioniquia.

rojas o blancas que se extienden longitudinalmente atravesando la lunula. Se puede ver una muesca en forma de V en el lugar en el que la estría alcanza la zona distal de la uña. También puede haber una leuconiquia total. En la alopecia areata se aprecian filas transversales de fositas diminutas. En los casos graves toda la superficie de la uña es rugosa. Los pacientes con acrodermatitis enteropática presentan surcos transversos (líneas de Beau) y distrofia ungueal como consecuencia de la dermatitis periungueal.

TRAQUIONIQUIA (DISTROFIA DE LAS 20 UÑAS)

La traquioniquia se caracteriza por estriación longitudinal, punteado, fragilidad, adelgazamiento, engrosamientos distales y un descoloramiento opalescente de todas las uñas (fig. 683.9). Los pacientes pueden no presentar otras enfermedades cutáneas ni sistémicas ni otros defectos ectodérmicos. A veces se asocia a alopecia areata, por lo que algunos autores afirman que la traquioniquia puede constituir una respuesta inmunológica anómala frente a la matriz ungueal. Los estudios histopatológicos indican que puede tratarse de una manifestación del liquen plano, de psoriasis o de una inflamación espongiosa (eczematoso) de la matriz ungueal. La enfermedad se debe diferenciar de las infecciones micóticas, la psoriasis, las alteraciones ungueales de la alopecia areata y la distrofia ungueal secundaria a eczema. Es raro que el eczema y las infecciones micóticas lesionen todas las uñas simultáneamente. Esta enfermedad es autolimitada, puede tratarse con corticosteroides potentes tópicos o retinoides tópicos, y acaba remitiendo durante la vida adulta.

INFECCIONES UNGUEALES

La infección por hongos de las uñas se ha clasificado en cuatro tipos. La onicomicosis superficial blanca se manifiesta como una coloración difusa o moteada blanquecina de la superficie de los dedos de los pies. Suele estar causada por *Trichophyton mentagrophytes*, que invade la lámina ungueal. El microorganismo puede rasparse de la lámina ungueal con un bisturí, pero el tratamiento es mejor si se añade un antimicótico azólico tópico. La onicomicosis subungueal distal, el tipo más común, se traduce en focos de onicólisis bajo la lámina ungueal distal o a lo largo del surco ungueal lateral, lo que se sigue de hiperqueratosis y una coloración amarillo-marrón. El proceso se extiende proximalmente, lo que origina un engrosamiento

de la lámina ungueal, con irregularidades (fig. 683.10) y separación del lecho ungueal. *Trichophyton rubrum* y, a veces, *T. mentagrophytes* infectan los dedos de los pies, mientras que las uñas de las manos casi siempre se ven afectadas por *T. rubrum*, que se asocia a descamación superficial de la superficie plantar y, a menudo, de una de las manos. Los dermatofitos se encuentran más fácilmente en la zona más proximal del lecho ungueal o cercanos a la porción ventral de las láminas ungueales. Los tratamientos tópicos, como la laca de ciclopirox al 8%, de amorolfina al 5%, o pomada de bifonazol-urea 1%/40% pueden resultar efectivos para las infecciones ungueales solitarias. El efinaconazol tópico al 10% y la solución tópica de tavaborole al 5% también puede ser eficaz; el tratamiento con láser es una alternativa segura al tratamiento oral. Dada su larga semivida en la uña, el itraconazol oral puede ser eficaz cuando se administra en pulsos (1 semana de cada 3-4 meses). La dosis depende del peso. La terbinafina diaria oral también es bastante eficaz. Estos fármacos son superiores a la griseofulvina, el fluconazol o el ketoconazol. Los riesgos, de los que el principal es la hepatotoxicidad, y el coste del tratamiento por vía oral se minimizan con el uso de tratamiento en pulsos.

La onicomicosis subungueal blanca proximal aparece cuando el microorganismo, en general *T. rubrum*, entra en la uña a través del pliegue ungueal proximal, lo que da lugar a zonas descoloridas blancoamarillentas en la superficie inferior a la lámina ungueal. La superficie de la uña está respaldada. Este trastorno se observa casi exclusivamente en pacientes inmunodeprimidos y es una manifestación bien reconocida del SIDA. El tratamiento incluye terbinafina oral o itraconazol.

La onicomicosis candidiásica afecta a la totalidad de la lámina ungueal en pacientes con una candidiasis mucocutánea crónica. También se ve con frecuencia en el SIDA. El microorganismo, en general *Candida albicans*, penetra por el borde distal o a través de los pliegues ungueales laterales, afecta rápidamente a todo el grosor de la lámina ungueal y produce engrosamiento, irregularidades y deformidad de la lámina. Los antimicóticos azólicos tópicos son suficientes para el tratamiento de la onicomicosis candidiásica en los pacientes inmunocompetentes, mientras que en los pacientes inmunodeprimidos es necesario administrar antimicóticos orales. En la tabla 683.5 se resume el diagnóstico diferencial de la onicomicosis.

INFLAMACIÓN PARONIQIAL

La inflamación paroniquial puede ser aguda o crónica y suele afectar a uno o dos de los pliegues de las uñas de las manos. La paroniquia aguda se manifiesta con eritema, calor, edema y dolor del pliegue ungueal proximal y con frecuencia está producida por estafilococos, estreptococos o *Candida* (fig. 683.11). Se puede tratar con baños templados y antibióticos orales; en algunos casos se precisa su incisión y drenaje. La aparición de una paroniquia crónica se observa tras la inmersión prolongada en agua (fig. 683.12), como sucede en caso de succión de algún dedo de la mano o el pulgar, exposición a irritantes, traumatismo del pliegue ungueal o enfermedades tales como el fenómeno de Raynaud, enfermedades vasculares del colágeno y la diabetes. La inflamación del pliegue ungueal proximal se sigue de su separación de la lámina ungueal subyacente y supuración. Los cuerpos extraños que se introducen en la dermis del pliegue ungueal actúan como un nido de inflamación e infección secundaria por *Candida* y flora bacteriana mixta. Para el tratamiento correcto de la paroniquia

Tabla 683.5 Diagnóstico diferencial de la onicomicosis

Psoriasis

- Como en la onicomicosis: onicólisis, hiperqueratosis subungueal, hemorragias en astilla, leuconiquia, distrofia
- Punteado
- Signo de la gota de aceite (decoloración translúcida roja amarillenta visible en el lecho ungueal)

Líquen plano

- Enfermedades cutáneas en otras localizaciones
- Lámina ungueal delgada y surcada
- Pterigón dorsal; cicatriz en la cara proximal de la uña

Traumatismos

- La lámina ungueal puede parecer anormal
- El lecho ungueal debe ser normal
- Onicólisis distal con traumatismos repetidos
- Uñas con dobleces irregulares y surcos

Eczema

- Uñas irregulares con líneas
- Signos cutáneos de eczema

Síndrome de la uña amarilla

- Lámina ungueal con decoloración verde amarillenta
- Las uñas son duras con curvatura longitudinal elevada
- Las uñas pueden descamarse y ser dolorosas
- Asociaciones con bronquiectasias, linfedema y sinusitis crónica

Onicosquicia lamelar (hendidura lamelar)

- Antecedentes de empapado repetido en agua
- Por lo general, porción distal de la uña

Carcinoma de células escamosas periungueal/enfermedad de Bowens

- Una sola uña, cambios verrucosos en el pliegue de la uña, con exudado desde el borde ungueal

Melanoma maligno

- Decoloración negruzca de la lámina y el lecho ungueal
- El pigmento puede extenderse al pliegue ungueal

Quiste mixoide (mucoide)

- Quiste en la base ungueal, estría en la uña que se extiende a lo largo de esta

Alopecia areata

- Punteados, crestas longitudinales, fragilidad
- Pérdida de pelo

De Eisman S, Sinclair R: Fungal nail infection: diagnosis and management. *BMJ* 348:g1800, 2014.



Fig. 683.11 Paroniquia aguda secundaria a *Staphylococcus aureus*.

crónica se requiere una combinación de evitación de los factores predisponentes, secado meticoloso de las manos y tratamiento tópico con antimicóticos, antibióticos y corticosteroides tópicos de potencia elevada durante períodos prolongados.

Las uñas encarnadas aparecen cuando el borde lateral de la uña, incluidas las espículas que se han separado de la lámina ungueal, penetra en las partes blandas del pliegue ungueal lateral. En el contexto agudo cursa con eritema, edema y dolor, y afecta con mayor frecuencia a las zonas laterales de los dedos gordos de ambos pies. Los episodios recurrentes pueden conllevar la forma-



Fig. 683.12 Paroniquia crónica con eritema y separación del pliegue ungueal lateral.

ción de tejido de granulación. Entre los factores predisponentes cabe citar: 1) el alineamiento congénito defectuoso (en especial de los dedos gordos); 2) la compresión de los lados de los dedos por zapatos ajustados, en especial cuando los dedos gordos son demasiado largos y los pliegues laterales son prominentes, y 3) el recorte inapropiado de las uñas en forma curva en lugar de recta. El tratamiento comprende el uso de zapatos adecuados, permitir que la uña crezca más allá del borde libre antes de recortarlas rectas, baños con agua templada, antibióticos orales cuando hay celulitis en el pliegue ungueal lateral y, en los casos recurrentes graves, aplicación de nitrato de plata en el tejido de granulación, avulsión de la uña o la escisión de la zona lateral de la uña seguida de matricectomía.

TUMORES PARONIQUIALES

Entre los tumores de la región paroniquial figuran los granulomas piógenos, los quistes mucosos, las exostosis subungueales y los nevos de la unión. Los fibromas periungueales que aparecen durante las etapas tardías de la infancia deben hacer pensar en la posibilidad de una esclerosis tuberosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 684

Enfermedades de las mucosas

Wendy E. Kim

Las mucosas se encuentran afectadas en trastornos congénitos, genodermatosis, infecciones, enfermedades cutáneas agudas y crónicas, y tumores benignos y malignos.

QUEILITIS ANGULAR

La queilitis angular (boqueras) (fig. 684.1) se caracteriza por inflamación y fisuras de los ángulos de la boca, asociada a menudo a erosión, maceración y costras. Las grietas y los acúmulos de humedad en los ángulos de la boca predisponen a los niños a desarrollar queilitis angular. Los niños que se lamen continuamente los labios o con un exceso de salivación o babeo asociado a deficiencias neurológicas, con implantes ortodóncicos o que respiran por la boca también tienen más riesgo. La dermatitis de contacto o atopica asociada a la pasta de dientes, mascar chicle, colutorios o productos estéticos también son causas frecuentes. Las carencias nutricionales suponen una causa menos frecuente. Se puede aportar protección mediante la aplicación frecuente de una pomada suave, como vaselina. La candidiasis debe tratarse con un antimicótico apropiado y la dermatitis de contacto perioral con un corticosteroid tópico de potencia baja en pomada y el uso frecuente de vaselina o de



Fig. 684.1 Queilitis angular.



Fig. 684.3 Mucocele del labio inferior.



Fig. 684.2 Ulceración aftosa del labio inferior.

un emoliente similar. La corrección de los factores predisponentes de base (cuando sea posible) evitará las recurrencias.

ESTOMATITIS AFTOSA (AFTAS)

La estomatitis aftosa se caracteriza por úlceras dolorosas únicas o múltiples que aparecen en la mucosa labial (fig. 684.2), bucal o lingual y la mucosa sublingual, palatina o gingival (v. cap. 341). Las lesiones surgen inicialmente como pápulas eritematosas e induradas que se erosionan rápidamente para formar úlceras necróticas, bien delimitadas, con un exudado fibrinoso grisáceo y un halo eritematoso. Las aftas pequeñas tienen un diámetro de 2-10 mm y curan espontáneamente en 7-10 días. Las úlceras aftosas grandes son >10 mm de diámetro, tardan 10-30 días en curar y pueden dejar cicatrices. Un tercer tipo de úlceras aftosas presenta un aspecto herpetiforme, con una cantidad escasa o numerosa de lesiones de 1-2 mm, agrupadas, que tienden a confluir formando placas y que curan en 7-10 días. Aproximadamente el 30% de los pacientes con lesiones recurrentes tiene antecedentes familiares de la enfermedad (v. cap. 341 para el diagnóstico diferencial).

La etiología de la estomatitis aftosa es multifactorial. Constituye una manifestación oral de diversas enfermedades. La alteración de la regulación local de la inmunidad celular, después de la activación y acumulación de linfocitos T citotóxicos, contribuye a la rotura localizada de la mucosa. Un error de concepto muy frecuente es que la estomatitis aftosa es una manifestación de la infección por el virus del herpes simple. La infección recurrente por herpes permanece localizada en los labios y es raro que sobrepase la unión mucocutánea. La afectación de la mucosa oral solo tiene lugar en la primoinfección.

El tratamiento de la estomatitis aftosa es de soporte. La mayor parte de los casos leves no precisa tratamiento. El alivio del dolor, en especial antes de comer, se logra con anestésicos tópicos como lidocaina viscosa o enjuagues con una solución combinada de elixir de difenhidramina, lidocaina viscosa y un antiácido oral. Se deben evitar los alimentos y las bebidas calientes tras el uso de anestésicos tópicos. Un corticosteroide tópico asociado a un producto adherente de la mucosa ayuda a reducir la inflamación; los

enjuagues con tetraciclina tópica también aceleran la curación. En los casos graves y debilitantes se administra tratamiento sistémico con corticosteroides, colchicina, dapsona o talidomida.

ENFERMEDAD (MANCHAS) DE FORDYCE

Las manchas (gránulos) de Fordyce son pápulas asintomáticas, diminutas (1-3 mm), blancoamarillentas y situadas en el borde bermellón de los labios y la mucosa bucal. Son un hallazgo clínico frecuente y representan una variante anatómica de las glándulas sebáceas. Pueden aparecer en cualquier sexo desde la lactancia hasta la edad adulta y hacerse más notorias durante la pubertad debido a la influencia de los andrógenos. No precisan tratamiento.

PERLAS DE EPSTEIN (QUISTES GINGIVALES DEL RECIÉN NACIDO)

Las perlas de Epstein son quistes blancos que contienen queratina en la mucosa palatina o alveolar que aparecen aproximadamente en el 80% de los neonatos. Son quistes de inclusión piramidales que se forman cuando se fusionan el paladar blando y duro y son análogas a la milia facial. SueLEN ser asintomáticas y se desprenden a las pocas semanas; no precisan tratamiento.

MUCOCELE

Los quistes mucosos de retención son pápulas indoloras, azuladas, fluctuantes y tensas de 2-10 mm, situadas en los labios (fig. 684.3), la lengua, el paladar o la mucosa bucal. La sección traumática del conducto de una glándula salival menor provoca una retención submucosa de moco. Los que están localizados en el suelo de la boca se conocen como ránulas cuando afectan a los conductos de la glándula submaxilar o sublingual. Son frecuentes las variaciones del tamaño y la lesión puede desaparecer tras su rotura traumática. La recurrencia se evita extirmando quirúrgicamente el depósito de moco y la glándula asociada.

LENGUA FISURADA

La lengua fisurada (lengua escrotal o *lingua plicata*) es una anomalía frecuente del desarrollo de la lengua. Los niños tienen numerosos pliegues con surcos profundos en la zona dorsal de la lengua, lo que confiere un aspecto en empedrado. Puede observarse en el síndrome de Melkersson-Rosenthal y en el síndrome de Down y a menudo se asocia a la lengua geográfica. Las partículas y los restos de comida pueden quedar atrapados en las fisuras, lo que ocasiona irritación, inflamación y halitosis. Se recomienda una limpieza cuidadosa de la boca con un enjuague bucal y un cepillo de cerdas suaves.

LENGUA GEOGRÁFICA (GLOSITIS MIGRATORIA BENIGNA)

La lengua geográfica consiste en placas eritematosas, únicas o múltiples, bien delimitadas, irregulares, lisas, rodeadas de un borde serpentíginoso blanco amarillento, situadas en el dorso de la lengua. El inicio es rápido y el patrón puede variar en horas o días. Las placas lisas se corresponden a papillas filiformes atróficas y los bordes elevados representan papillas hipertróficas (fig. 684.4). La etiología sigue siendo desconocida. Las lesiones suelen ser asintomáticas, pero a veces se acompañan de una sensación leve de quemazón o sensibilidad a comidas calientes y picantes,



Fig. 684.4 Lengua geográfica.

o a alimentos fríos. No se precisa más tratamiento que tranquilizar al paciente.

LENGUA PILOSA NEGRA

La lengua pilosa negra consiste en un recubrimiento oscuro del dorso de la lengua producido por la hiperplasia y el alargamiento de las papilas filiformes. El sobrecrecimiento de bacterias y hongos cromógenos, los residuos pigmentados atrapados que se adhieren a la placa microbiana y la queratina desprendida son responsables de la coloración oscura. Los cambios suelen iniciarse en la zona posterior de la lengua y se extienden hacia la parte anterior en el dorso de la lengua. Es más frecuente en los adultos, aunque también se observa durante la adolescencia. Entre los factores predisponentes se encuentran la higiene oral deficiente, la ausencia de alimentación oral, el tratamiento con antibióticos sistémicos como las tetraciclinas (que facilitan el crecimiento de especies de *Candida*) y el tabaquismo. Como tratamiento resulta suficiente con mejorar la higiene bucal y cepillar la lengua con un cepillo de cerdas suaves.

LEUCOPLASIA VELLOSA ORAL

La leucoplasia vellosa oral aparece aproximadamente en el 25% de los pacientes con SIDA, pero es rara en la población pediátrica. Suele manifestarse como un engrosamiento blanquecino hirsuto y arrugado en los bordes laterales de la lengua que no puede desprenderse frotando. En ocasiones se extiende hasta la superficie ventral de la lengua, el suelo de la boca, los pilares amigdalinos y la faringe. La enfermedad se debe al virus de Epstein-Barr, que está presente en las capas superiores del epitelio afectado. Estas placas no tienen potencial maligno. Este trastorno aparece principalmente en pacientes infectados por el VIH, pero también se ve en personas inmunodeprimidas por otros procesos, como trasplantes de órganos, leucemias, quimioterapia o el uso a largo plazo de corticosteroides inhalados. La enfermedad suele ser asintomática y no precisa tratamiento.

GINGIVITIS ULCEROSA NECROSANTE AGUDA (ESTOMATITIS DE VINCENT, GINGIVITIS POR FUSOESPIROQUETAS, BOCA DE TRINCHERA)

La gingivitis ulcerosa necrosante aguda se manifiesta con úlceras dolorosas en sacabocados, necrosis y hemorragias de las papillas interdentarias. Las úlceras están recubiertas por una seudomembrana blancogrisácea. Las lesiones se pueden extender y afectar a la mucosa bucal, los labios, la lengua, las amigdalas y la faringe y se asocian a dolor dental, mal sabor, febrícula y adenopatías. Es más frecuente en la segunda o tercera década de la vida, en especial en el contexto de una higiene dental deficiente, una nutrición deficiente, tabaquismo o estrés.

NOMA

El noma es una forma grave de estomatitis gangrenosa fusoespirilar que aparece fundamentalmente en niños desnutridos de 2-5 años que han padecido previamente una enfermedad, como sarampión, escarlatina, tuberculosis, neoplasias malignas o inmunodeficiencias. Su prevalencia es mayor en África, pero también aparece en Asia y Latinoamérica. Se han descrito casos esporádicos asociados a cuadros de inmunodeficiencia en países desarrollados. Se manifiesta como una pápula roja, indurada en el borde alveolar, que se sigue de ulceración y destrucción gangrenosa

mutilante del tejido de la zona oronasal. Esta enfermedad también afecta al cuero cabelludo, el cuello, los hombros, el perineo y la vulva. El noma neonatal surge en el primer mes de vida en forma de lesiones gangrenosas en los labios, la nariz, la boca y la zona anal. Los lactantes afectados suelen ser pequeños para la edad gestacional, desnutridos, prematuros y, con frecuencia, presentan una sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*. El tratamiento consta de soporte nutricional, desbridamiento conservador de las partes blandas necróticas, antibióticos empíricos de amplio espectro como penicilina y metronidazol y, en el caso del noma neonatal, antibióticos antipseudomonas (v. cap. 57).

SÍNDROME DE COWDEN (SÍNDROME DE HAMARTOMAS MÚLTIPLES)

El síndrome de Cowden es una enfermedad autosómica dominante producida por una mutación de pérdida de función en el gen supresor tumoral *PTEN*. Las lesiones mucocutáneas suelen manifestarse en la segunda o tercera década de la vida. Los papilomas orales son pápulas lisas de 1-3 mm, de color blanco o rosado, en las mucosas palatina, gingival, bucal y labial que confluyen dando un aspecto en empedrado. También aparecen numerosas pápulas de color carnoso en la cara, en especial en torno a la boca, la nariz y las orejas. Estas pápulas suelen ser tricoleomas, una neoplasia benigna del folículo piloso. Entre los hallazgos asociados cabe citar pápulas queráticas acrales, adenoma tiroideo, bocio, pólipos gastrointestinales, nódulos mamarios fibroquísticos y carcinomas de mama o tiroides.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 685

Infecciones bacterianas cutáneas

685.1 Impétigo

Daren A. Diorio y Stephen R. Humphrey

ETILOGÍA Y PATOGENIA

El impétigo es la infección cutánea más frecuente en niños en todo el mundo. Hay dos formas clásicas de impétigo: ampolloso y no ampolloso.

Staphylococcus aureus es el microorganismo responsable con mayor frecuencia de **impétigo no ampolloso** en Estados Unidos (v. cap. 208); el estreptococo β-hemolítico del grupo A (EBHGA) se relaciona con la aparición de algunas lesiones (v. cap. 210). Los tipos de estafilococos que provocan un impétigo no ampolloso son diversos, pero no suelen ser del fagogrupo 2, el cual se asocia al síndrome de la piel escalada y del shock tóxico. En general, los estafilococos se extienden desde la nariz hasta la piel normal y la infectan. Por otro lado, cuando se trata de EBHGA, la piel se coloniza una media de 10 días antes de surgir el impétigo. La piel actúa como origen de los EBHGA y es probablemente el lugar más importante de diseminación del impétigo. Las lesiones de impétigo no ampolloso en las que crecen estafilococos en el cultivo no se distinguen clínicamente de aquellas en las que crece EBHGA en cultivo puro.

El **impétigo ampolloso** siempre está causado por cepas de *S. aureus* productor de toxinas exfoliativas. Las toxinas estafilocócicas exfoliativas (ETA, ETB, ETD) producen ampollas en la epidermis superficial mediante la hidrólisis de la desmogleína 1 humana, lo cual genera una vesícula subcorneal. Este es también el antígeno diana de los autoanticuerpos en el pénfigo foliáceo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Impétigo no ampolloso

Más del 70% de los casos corresponde a **impétigo no ampolloso**. Las lesiones comienzan habitualmente en la piel de la cara o las extremidades que se ha lesionado previamente. Las lesiones que preceden más a menudo al impétigo no ampolloso son picaduras de insectos, abrasiones,



Fig. 685.1 Numerosas lesiones costrosas y supurativas de impétigo.

laceraciones, varicela, escabiosis, pediculosis y quemaduras. Inicialmente se forma una vesícula o pústula diminuta que rápidamente evoluciona para formar una placa con costras melicéricas, que suele tener <2 cm de diámetro (fig. 685.1). La infección se extiende a otras partes del cuerpo a través de los dedos, la ropa y las toallas. Las lesiones se acompañan de un dolor escaso o nulo y eritema circundante, y los síntomas constitucionales suelen estar ausentes. En algunas ocasiones hay prurito, en más del 90% de los casos se observan linfadenopatías regionales y en alrededor del 50% se detecta leucocitosis.

Impétigo ampolloso

El impétigo ampolloso es una infección que aparece predominantemente en lactantes y niños pequeños. Aparecen ampollas flácidas y transparentes en la piel de la cara, los glúteos, el tronco, el periné y las extremidades. El **impétigo ampolloso neonatal** puede comenzar en la zona del pañal. La rotura de las ampollas sucede con facilidad y deja una zona erosionada, superficial y húmeda, con un delgado ribete de escamas. No suele haber eritema alrededor de las lesiones ni adenopatías. A diferencia del impétigo no ampolloso, las lesiones del impétigo ampolloso son una manifestación local del síndrome de la piel escaldada por estafilococos y aparecen sobre piel sana.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del **impétigo no ampolloso** engloba infecciones víricas (herpes simple, varicela-zóster), micóticas (tiña corporal, querión), picaduras de artrópodos e infestaciones parasitarias (escabiosis, pediculosis de la cabeza), todas las cuales se pueden impetriginizar.

El diagnóstico diferencial del **impétigo ampolloso** en los neonatos engloba la epidermolisis ampollosa, la mastocitosis ampollosa, la infección herpética y el inicio del síndrome de la piel escaldada por estafilococos. En los niños mayores, en especial si las lesiones no responden al tratamiento, deben plantearse la dermatitis alérgica de contacto, las quemaduras, el eritema multiforme, la dermatosis inmunoglobulina (Ig) A lineal, el pénfigo y el penfígoide ampolloso.

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones potenciales, pero infrecuentes, del impétigo ampolloso y no ampolloso figuran la bacteriemia con la consiguiente osteomielitis, la artritis séptica, la neumonía y la septicemia. En los niños por lo demás sanos, con lesiones localizadas, es muy raro que se obtengan hemocultivos positivos. En los pacientes con impétigo no ampolloso se ha descrito celulitis en alrededor del 10% de los casos, si bien es raro que aparezca en la forma ampollosa. En ocasiones, tras una infección estreptocócica, aparecen linfangitis, linfadenitis supurativa, psoriasis en gotas y escarlatina. No existe correlación entre el número de lesiones y la afectación clínica de los vasos linfáticos o la aparición de celulitis en los pacientes con impétigo estreptocócico.

Las infecciones por cepas nefritógenas de EBHGA originan una **glomerulonefritis postestreptocócica aguda** (v. cap. 537.4). El aspecto clínico de las lesiones de impétigo no predice el desarrollo de la glomerulonefritis postestreptocócica. Los niños de 3-7 años de edad son los más comúnmente afectados. El periodo medio de latencia entre el inicio del impétigo y la aparición de la glomerulonefritis postestreptocócica es de 18-21 días, que es mayor que el de 10 días tras una faringitis. La glo-

merulonefritis postestreptocócica aparece de forma epidémica después de infecciones faringeas o cutáneas. Las epidemias asociadas a impétigo se han relacionado con los grupos M 2, 49, 53, 55, 56, 57 y 60. Las cepas de EBHGA que se han asociado a impétigo endémico en Estados Unidos tienen un escaso o nulo potencial de provocar glomerulonefritis. No se ha comprobado la aparición de fiebre reumática aguda como consecuencia del impétigo.

TRATAMIENTO

La decisión de cómo tratar el impétigo depende del número de lesiones y de su localización. En la enfermedad localizada, el tratamiento tópico con mupirocina al 2% y retapamulina al 1% 2-3 veces al día durante 10-14 días es aceptable en el caso de la enfermedad localizada por *S. aureus*.

Se debe prescribir un tratamiento sistémico con antibióticos orales en los pacientes con estreptococos o afectación extensa de infecciones estafilocócicas, en caso de lesiones cercanas a la boca, donde la medicación tópica puede ser chupada, y ante la existencia de datos de afectación profunda, como celulitis, forúnculos, abscesos o linfadenitis supurativa. La cefalexina a 25-50 mg/kg/día en 3-4 dosis divididas durante 7 días es una excelente opción para el tratamiento inicial. Se debe hacer un cultivo, ya que la aparición de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) generalmente requiere una elección antibiótica diferente basada en el patrón de resistencias. En caso de sospecharse SARM, estaría indicada la administración de clindamicina, doxiciclina o trimetoprima-sulfametoaxazol. No existe evidencia que apoye que un ciclo de 10 días sea superior a uno de 7 días; el administrar trimetoprima-sulfametoaxazol dos veces al día durante 3 días es comparable a una vez al día durante 5 días. La bencilpenicilina benzatina intramuscular se ha utilizado cuando el cumplimiento con antibióticos orales con múltiples dosis y días es pobre.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

685.2 Infecciones del tejido celular subcutáneo

Daren A. Diorio y Stephen R. Humphrey

El dato más importante en las infecciones de las partes blandas es si son *no necrotizantes* o *necrotizantes*, así como si son *purulentas* o *no purulentas* (v. fig. 685.2). Las primeras responden bien al tratamiento antibiótico aislado, mientras que las últimas precisan un desbridamiento quirúrgico rápido de todos los tejidos desvitalizados además del tratamiento antibiótico. Las infecciones necrotizantes de partes blandas son potencialmente mortales y se caracterizan por una rápida destrucción del tejido local y toxicidad sistémica, incluyendo shock. La necrosis tisular la distingue de la celulitis. En la celulitis, un proceso infeccioso inflamatorio afecta el tejido celular subcutáneo sin destruirlo. Las infecciones necrotizantes de partes blandas se pueden presentar inicialmente con pocos signos cutáneos iniciales con respecto a la rapidez y al grado de destrucción del tejido celular subcutáneo.

CELULITIS

Etiología

La celulitis se caracteriza por una infección e inflamación del tejido conjuntivo laxo, con una afectación limitada de la dermis y una epidermis relativamente respetada. Una herida en la piel por un traumatismo previo, una intervención quirúrgica o una lesión cutánea subyacente predispone a la aparición de celulitis. Esta también es más frecuente en los individuos con estasis linfática, diabetes mellitus o inmunodepresión.

S. aureus y *Streptococcus pyogenes* (estreptococo del grupo A) son los microorganismos etiológicos más habituales. En los pacientes inmunodeprimidos o diabéticos, otras bacterias y hongos que pueden participar, entre los que destacan *Pseudomonas aeruginosa*, *Aeromonas hydrophila* y a veces otras enterobacterias, especies de *Legionella*, *Mucorales*, en especial especies de *Rhizopus*, *Mucor* y *Absidia*, y *Cryptococcus neoformans*. Los niños con síndrome nefrótico recidivante pueden manifestar una celulitis por *Escherichia coli*. En los niños de entre 3 meses y 5 años de edad, *Haemophilus influenzae* tipo b fue una causa importante de celulitis facial en el pasado, pero su incidencia ha descendido significativamente desde que se implantó la vacunación contra este microorganismo.

Manifestaciones clínicas

La celulitis se caracteriza clínicamente como una zona localizada edematosa, caliente, eritematosa y dolorosa. Los bordes laterales tienden a estar mal definidos, puesto que se trata de un proceso que afecta a las zonas profundas de la piel, sobre todo al tejido celular subcutáneo y a la dermis. Si se presiona puede aparecer fóvea. Aunque en un paciente no se distingue con certeza, la celulitis causada por *S. aureus* tiende a ser más localizada y supurativa, mientras que la debida a *S. pyogenes* (estreptococo del grupo A) tiende a extenderse más rápidamente y se acompaña de linfangitis. Es frecuente que existan adenopatías regionales y signos y síntomas constitucionales, como fiebre, tiritona y malestar. Las complicaciones de la celulitis son frecuentes e incluyen abscesos subcutáneos, bacteriemia, osteomielitis, artritis séptica, tromboflebitis, endocarditis y fascitis necrosante. La infección por *S. pyogenes* también se puede seguir de linfangitis o glomerulonefritis.

Diagnóstico

La celulitis en un neonato debe impulsar la evaluación precoz de infección bacteriana invasiva, incluido el hemocultivo; la punción lumbar también se realiza generalmente, aunque su necesidad en casos leves de celulitis es controvertida en este grupo de edad. En niños mayores no se recomiendan hemocultivos o aspirados cutáneos, biopsias o hisopos de rutina. Sin embargo, se debe considerar extraer hemocultivo si el paciente es menor de 1 año de edad, si hay signos de toxicidad sistémica, si no se puede realizar un examen adecuado o si hay una condición de inmunodepresión (p. ej., malignidad, neutropenia). En el 25% de los casos de celulitis, el aspirado del lugar de inflamación, la biopsia cutánea y los hemocultivos permiten identificar el microorganismo responsable. Si el origen de la celulitis es evidente, como una abrasión o una úlcera, el rendimiento para localizar el microorganismo responsable es de aproximadamente un 30%. Cuando el aspirado se toma de la zona más inflamada, se identifica el microorganismo con mayor frecuencia que si se aspira del borde de avance. La baja tasa de aislamiento radica principalmente en el escaso número de microorganismos que están presentes en la lesión. La ecografía puede realizarse en caso de sospechar un absceso subcutáneo asociado.

El diagnóstico diferencial incluye una reacción alérgica inmunitaria exuberante a picaduras de insectos, y en particular de mosquitos (*skeeter syndrome*) (v. cap. 171). Estos síndromes suelen caracterizarse por una tumefacción desproporcionada al eritema; suele haber prurito, pero normalmente no duele a la palpación. Además, la **paniculitis por frío** puede aparecer como una tumefacción eritematosa, habitualmente indolora, tras la exposición al frío, como ir en trineo o comer un helado (v. cap. 680.1).

Tratamiento

El tratamiento empírico antibiótico de la celulitis y la vía de administración inicial tiene que estar guiado por la edad y el estado inmunitario del paciente, historia de la enfermedad, y la localización y la gravedad de la celulitis (fig. 685.2).

Los neonatos deben recibir antibioterapia intravenosa con un antibiótico antiestafilocócico resistente a las β-lactamasas, como nafticina, cefazolina, o vancomicina, y un aminoglucósido como gentamicina o una cefalosporina de tercera generación como cefotaxima.

En lactantes y niños mayores de 2 meses con infecciones leves o moderadas, particularmente si no hay fiebre, adenopatías ni otros signos constitucionales, el tratamiento de la celulitis se inicia por vía oral de manera ambulatoria con una penicilina resistente a las penicilinas, como dicloxacilina o una cefalosporina de primera generación como cefalexina o, si se sospecha un SARM, con clindamicina. A veces se recomienda trimetoprima-sulfametoxazol aunque no proporciona una cobertura ideal contra el *S. pyogenes*, una causa potencial de celulitis sin absceso. Un estudio aleatorizado de 500 niños >12 años y adultos no demostró diferencias significativas en el fallo del tratamiento entre aquellos que se trataron con cefalexina únicamente comparado con aquellos que se trataron con una combinación de cefalexina y trimetoprima-sulfametoxazol.

Si no se aprecia mejoría o la enfermedad progresiona significativamente en las primeras 24-48 horas de tratamiento, se precisa tratamiento por vía parenteral. Los lactantes y niños mayores de 2 meses con signos de infección sistémica, como fiebre, adenopatías o signos constitucionales, también requieren hospitalización y tratamiento con antibióticos intravenosos que sean efectivos contra el *S. pyogenes* y el *S. aureus*, como la clindamicina o una cefalosporina de primera generación (cefazolina). Si el paciente está grave o con apariencia séptica se tiene que considerar la adición de clindamicina o vancomicina si estos antibióticos no se

administraron al inicio. La US Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado en adultos otros fármacos para las infecciones de la piel complicadas y otras estructuras cutáneas causadas por SARM o *S. pyogenes*, como la dalbavancina (administración intravenosa una vez por semana), la ceftarolina (intravenosa), la telavancina (intravenosa), el linezolid (oral o intravenosa), el tedizolid (oral o intravenosa) y la oritavancina (intravenosa). La dalbavancina también tiene actividad contra los enterococos resistentes a vancomicina.

En pacientes no inmunizados, el tratamiento antibiótico debe incluir una cefalosporina de tercera generación (cefepima, ceftriaxona, o cefotaxima si está disponible) o una combinación de β-lactámico/inhibidor de la β-lactamasa (p. ej., ampicilina-sulbactam), que cubre a *H. influenzae* tipo b y a *Streptococcus pneumoniae*.

Una vez que hayan disminuido notablemente el eritema, el calor, el edema y la fiebre, se ha de completar un ciclo total de tratamiento de 5 a 7 días de modo ambulatorio aunque el tratamiento se debe prolongar si la infección no ha mejorado sustancialmente dentro de este periodo de tiempo. La elevación de la extremidad afectada, en especial al inicio del tratamiento, ayudan a disminuir la inflamación y el dolor. Si hay abscesos subcutáneos, deben drenarse.

FASCITIS NECROSANTE

Etiología

La fascitis necrosante consiste en una infección del tejido celular subcutáneo que afecta a la capa profunda de la fascia superficial y que respeta en gran medida la epidermis adyacente, la fascia profunda y el músculo.

Existen relativamente pocos microorganismos con la suficiente virulencia para originar una fascitis necrosante cuando actúan independientemente. La mayoría (55-75%) de los casos de fascitis necrosante son polimicrobianos (fascitis necrosante sinérgica), con una media de aislamiento de 4 microorganismos diferentes. Las bacterias que se aíslan con mayor frecuencia en la fascitis necrosante polimicrobiana son *S. aureus*, especies de estreptococos, especies de *Klebsiella*, *E. coli* y anaerobios.

El resto de los casos y la mayor parte de las infecciones fulminantes, asociadas a síndrome del shock tóxico y a una elevada letalidad, están causadas habitualmente por *S. pyogenes* (estreptococos del grupo A) (v. cap. 210). La fascitis necrosante estreptocócica puede aparecer en ausencia de un cuadro de síndrome del shock tóxico, es potencialmente mortal y se asocia a una importante morbilidad. La fascitis necrosante se debe en ocasiones a *S. aureus*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium septicum*, *P. aeruginosa*, especies de *Vibrio*, en especial *Vibrio vulnificus*, y hongos del orden de los *Mucorales*, sobre todo especies de *Rhizopus*, *Mucor* y *Absidia*. También se ha descrito en raras ocasiones como consecuencia de una infección por estreptococos de un grupo diferente al A, como los grupos B, C, F o G, *S. pneumoniae* o *H. influenzae* tipo b.

No es posible distinguir clínicamente si la infección se debe a un microorganismo u otro, o a una combinación de microorganismos, aunque la **crepitación** indica la presencia de microorganismos productores de gas: *Clostridium* spp. o bacilos gramnegativos, como *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* o *Aeromonas*.

Manifestaciones clínicas

La fascitis necrosante puede aparecer en cualquier localización. Las infecciones polimicrobianas tienen tendencia a localizarse en el tronco y la zona perineal. La incidencia de fascitis necrosante es mayor en caso de inmunodepresión sistémica o local, como sucede en los pacientes con diabetes mellitus, neoplasias o vasculopatía periférica, así como en los pacientes sometidos a cirugía de forma reciente, los consumidores de drogas intravenosas o los que están siguiendo un tratamiento inmunodepresor, en especial con corticosteroides. La infección también afecta a individuos sanos tras heridas punzantes pequeñas, abrasiones o laceraciones, traumatismos contusos, intervenciones quirúrgicas, en especial en el abdomen, los aparatos digestivo o genitourinario, o el periné, o la inyección subdérmica.

Se ha constatado un resurgimiento de las infecciones necrotizantes de partes blandas y fulminantes por *S. pyogenes*, que aparecen en personas previamente sanas. La celulitis necrotizante por estreptococo se localiza de forma clásica en las extremidades. Puede haber antecedente de traumatismo reciente o cirugía en la zona afectada. La fascitis necrosante por *S. pyogenes* también puede aparecer tras la sobreinfección de lesiones de varicela. Estos niños presentan un inicio, un recrudescimiento y una persistencia de fiebre alta y signos de afectación sistémica después del 3.^{er} o 4.^º día de varicela. En los neonatos con frecuencia son factores predisponentes la onfalitis y la balanitis tras la circuncisión.

La fascitis necrosante tiene un inicio brusco caracterizado por inflamación, eritema, dolor y calor local. Suele haber fiebre, y el dolor espontáneo

TRATAMIENTO DE LAS IPPB

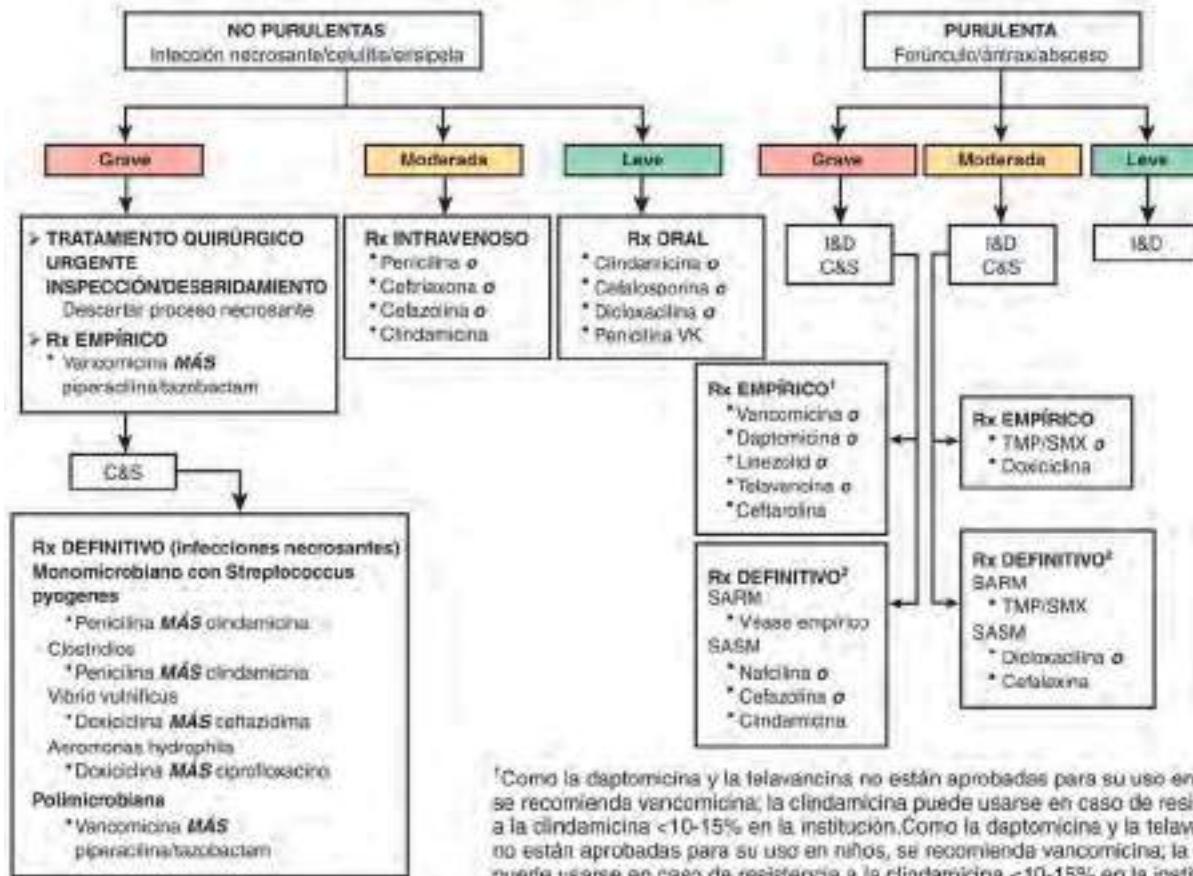


Fig. 685.2 Infecciones purulentas de piel y partes blandas (IPPB). **Infección leve:** en caso de IPPB purulenta está indicado la incisión y el drenaje. **Infección moderada:** pacientes con infección purulenta con signos sistémicos de infección. **Infección grave:** pacientes en los que fracasa la incisión y el drenaje más antibióticos orales o aquellos con signos sistémicos de infección, como temperatura >38 °C, taquicardia (frecuencia cardiaca >90 lpm), taquipnea (frecuencia respiratoria >24 respiraciones/min) o recuento anormal de leucocitos (<12.000 o <400 células/μl) o pacientes inmunodeprimidos. **IPPB no purulentas.** **Infección leve:** celulitis típica/erisipela sin focos de purulencia. **Infección moderada:** celulitis típica/erisipela con signos sistémicos de infección. **Infección grave:** pacientes en los que ha fracasado el tratamiento antibiótico y aquellos con signos sistémicos de infección (definida como infección purulenta) o aquellos que están inmunodeprimidos, o aquellos con signos clínicos de infección más profunda, como ampollas, descamación cutánea, hipotensión o signos de disfunción orgánica. Tres fármacos nuevos, oritavancina, tedizolid y dalbavancina, también son eficaces en las IPPB, incluidos los casos con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. C & S, cultivo y sensibilidad; I & D, incisión y drenaje; Rx, tratamiento; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SASM, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; TMP/SMX, trimetoprima-sulfametoazol. (Modificada de Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 59:147–159, 2014, Fig. 1.)

a la palpación y los signos constitucionales son desproporcionados con respecto a los signos cutáneos, en especial con afectación de la fascia y del músculo. No suelen existir linfangitis ni linfadenitis. La infección se extiende siguiendo el plano de la fascia superficial e inicialmente puede haber pocos signos cutáneos que anticipen la naturaleza grave y la extensión de la necrosis subcutánea que está teniendo lugar. Las alteraciones cutáneas aparecen a lo largo de 24-48 horas a medida que los vasos se trombosan y surge isquemia cutánea. Entre los hallazgos clínicos iniciales figuran un eritema mal definido y edema, que se extiende más allá de la zona eritematosa. De los signos adicionales destaca la formación de ampollas que se llenan de un líquido de color pajizo y después azulado o hemorrágico, y el oscurecimiento de los tejidos afectados desde rojo a violáceo y azul. Debido a la isquemia y a la necrosis se produce anestesia cutánea y por último una franca gangrena tisular y esfacelos. Algunos signos indican una enfermedad avanzada y un pronóstico ominoso, tales como la formación de vesículas o ampollas, equimosis, crepitación, anestesia y necrosis. Los niños con lesiones de varicela no muestran inicialmente signos de sobreinfección por *S. pyogenes* invasor, como eritema o tumefacción. La fascitis necrosante se puede acompañar de una importante afectación sistémica, incluidos shock, insuficiencia orgánica y muerte. En este contexto, la evolución de la enfermedad puede ser rápida,

sobreveniendo la muerte en horas. Los pacientes con afectación de la fascia superficial o profunda y del músculo tienden a presentar una enfermedad más aguda y grave y que avanza más rápidamente que aquellos en los que la infección se encuentra limitada a los tejidos subcutáneos por encima de la fascia. En las extremidades puede surgir un **síndrome compartimental** que se manifiesta con edema firme, dolor con el movimiento y disminución de la sensibilidad distal y los pulsos. Se trata de una urgencia quirúrgica.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la fascitis necrosante se realiza por la exploración quirúrgica, que debe realizarse tan pronto como se sospecha el diagnóstico. La fascia y el tejido subcutáneo necróticos son grises y ofrecen poca resistencia a la exploración con un objeto romo. Aunque la TC y la RM ayudan a identificar la extensión y los planos tisulares afectados, estas técnicas no deben demorar la intervención quirúrgica. Las muestras de biopsia incisional congeladas obtenidas al inicio de la infección colaboran en el tratamiento al disminuir el tiempo que se precisa para confirmar el diagnóstico y ayudar a definir los márgenes de afectación. Resulta especialmente útil la tinción de Gram del tejido si se detectan cadenas de cocos grampositivos, que son indicativos de una infección por *S. pyogenes*.

Tratamiento

Las medidas de soporte precoces, el desbridamiento quirúrgico y la administración parenteral de antibióticos son obligatorios en la fascitis necrosante. El tejido desvitalizado se extirpa hasta conseguir que los bordes sangren; está indicado repetir esta exploración cada 24-36 horas para confirmar que no existe tejido necrótico. Puede ser preciso repetir este procedimiento en diversas ocasiones hasta que deja de formarse tejido desvitalizado. También es imprescindible realizar un cuidado diario meticuloso de la herida.

El tratamiento antibiótico por vía parenteral se debe iniciar tan pronto como sea posible con fármacos de amplio espectro contra todos los patógenos potenciales. El tratamiento empírico inicial se realiza con vancomicina, linezolid, o daptomicina para cubrir organismos grampositivos y con piperacilina-tazobactam para cubrir microorganismos mixtos aerobios-anaerobios. Una alternativa es añadir ceftriaxona al metronidazol para cubrir organismos tanto aerobios como anaerobios. El tratamiento definitivo posterior se debe basar en la sensibilidad de los organismos aislados. La penicilina y la clindamicina están indicadas para los casos de fascitis necrosante por estreptococos del grupo A o *Clostridium* spp. Para las infecciones por estreptococos del grupo A se administra clindamicina hasta que el paciente esté hemodinámicamente estable y ya no requiera desbridamiento quirúrgico. A diferencia de la penicilina, la eficacia de la clindamicina no está influenciada por la carga infecciosa o el estadio de crecimiento bacteriano, por lo que su adición temprana en el curso de la infección puede conducir a una muerte bacteriana más rápida. Se recomienda la doxiciclina más ciprofloxacino o ceftazidima para la fascitis necrotizante por *Vibrio vulnificus*. La duración de la terapia para la fascitis necrotizante depende del curso de la enfermedad. Los antibióticos generalmente se continúan durante al menos 5 días después de que los signos y síntomas de los signos y síntomas locales se hayan resuelto; la duración típica de la terapia es de 4 semanas. Muchos centros emplean oxigenoterapia hiperbárica, aunque no debe retrasar la reanimación del shock o el desbridamiento quirúrgico.

Pronóstico

La letalidad conjunta en niños y adultos con fascitis necrosante y síndrome de shock tóxico por *S. pyogenes* es de hasta el 60%. Sin embargo, la muerte es menos frecuente en los niños y en los casos no complicados por un síndrome del shock tóxico.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

685.3 Síndrome de la piel escaldada por estafilococos (enfermedad de Ritter)

Daren A. Diorio y Stephen R. Humphrey

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El síndrome de la piel escaldada por estafilococos está producido predominantemente por estafilococos del fagogrupo 2, en especial las cepas 71 y 55, que están presentes en zonas localizadas de infección. El foco de infección puede ser la nasofaringe y, con menor frecuencia, el ombligo, las vías urinarias, una abrasión superficial, las conjuntivas y la sangre. Las manifestaciones clínicas de este síndrome están mediadas por la diseminación hematogena en ausencia de anticuerpos específicos contra las toxinas estafilocócicas epidermolítica o exfoliativa A o B. Las toxinas han reproducido la enfermedad en modelos animales y seres humanos voluntarios. La disminución del aclaramiento renal de las toxinas puede ser responsable de que la enfermedad sea más frecuente en los lactantes y niños pequeños, así como la falta de protección por anticuerpos antitoxina. La toxina epidermolítica A es termoestable y está codificada por los genes bacterianos. La toxina epidermolítica B es termolábil y está codificada por un plásmido de 37,5 kb. La localización del plano de escisión de la ampolla es subcorneal. La toxina epidermolítica parece causar el despegamiento de la capa granulosa mediante la unión a la desmogleína I en los desmosomas. Las ampollas intactas son estériles de forma constante, a diferencia de las del impétigo ampulloso; no obstante, se debe obtener muestra para cultivo de todas las zonas con sospecha de infección localizada y hemocultivos con el fin de identificar el origen de la síntesis de las toxinas epidermolíticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de la piel escaldada por estafilococos aparece predominantemente en lactantes y niños menores de 5 años, y las manifestaciones clínicas oscilan entre un impétigo ampolloso localizado y una afectación cutánea generalizada con compromiso sistémico. El inicio del exantema puede precederse de malestar, fiebre, irritabilidad y una extrema sensibilidad de la piel. Aparece un eritema escarlatiniforme de forma difusa que es más llamativo en las flexuras y las zonas periorificiales. Las conjuntivas se inflaman y a veces se tornan purulentas. La piel eritematoso y brillante adquiere rápidamente un aspecto arrugado y, en los casos graves, se observan ampollas estériles y flácidas y erosiones difusas. El eritema en torno a la boca es especialmente notorio, al igual que las costras y fisuras de distribución radial en torno a los ojos, la boca y la nariz. En este estadio se pueden separar zonas de la epidermis si se frota suavemente la superficie cutánea (signo de Nikolsky; fig. 685.3). A medida que se van desprendiendo grandes láminas de epidermis aparecen zonas denudadas, húmedas y brillantes, en un principio en las flexuras y posteriormente en la mayor parte de la superficie corporal (fig. 685.4). Esto se complica con infecciones cutáneas secundarias, sepsis y desequilibrios hidroelectrolíticos. La fase descamativa comienza 2-5 días después del eritema cutáneo; la curación tiene lugar sin cicatrización en 10-14 días. Los pacientes pueden manifestar faringitis, conjuntivitis y erosiones



Fig. 685.3 Signo de Nikolsky. Con una leve presión del pulgar la piel se arruga, se desplaza y se separa de la dermis. (De Habif TP, editor: Clinical dermatology, ed 4, Philadelphia, 2004, Mosby.)



Fig. 685.4 Lactante con síndrome de la piel escaldada por estafilococos.

superficiales de los labios, pero la mucosa intrabucal está respetada. Algunos pacientes tienen un aspecto grave, pero, salvo por la notable sensibilidad de la piel, se encuentran relativamente cómodos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una presunta forma **abortiva** se manifiesta por eritrodermia difusa, escarlatiniforme y dolorosa, más acentuada en las flexuras, pero que no progres a la formación de ampollas. En estos pacientes el signo de Nikolsky está ausente. Aunque el exantema es similar al de la escarlatina estreptocócica, no se acompaña de lengua en fresa ni de petequias en el paladar. El síndrome de la piel escaldada por estafilococos se confunde con otras enfermedades ampollosas y exfoliativas, como el impétigo ampolloso, la epidermolisis ampollosa, la hiperqueratosis epidermolítica, el pénfigo, los exantemas medicamentosos, el eritema multiforme y la necrólisis epidérmica tóxica inducida por fármacos. La necrólisis epidérmica tóxica se diferencia a menudo por el antecedente de consumo farmacológico, la presencia del signo de Nikolsky únicamente en las zonas de eritema, la ausencia de costras periorales, la necrosis de todo el espesor de la epidermis y el plano de escisión de la ampolla situado en la zona inferior de la epidermis.

HISTOLOGÍA

En la biopsia de piel se identifica la escisión subcórnea en la capa granulosa. La ausencia de infiltrado inflamatorio es característica. Las alteraciones histológicas son idénticas a las observadas en el pénfigo foliáceo, impétigo ampolloso, y la dermatosis pustulosa subcórnea.

TRATAMIENTO

Se debe administrar tratamiento sistémico, por vía oral cuando la afección es localizada, o parenteral, con una penicilina antiestafilocócica semisintética (p. ej., nafcilina), una cefalosporina de primera generación (p. ej., cefazolina), clindamicina, o vancomicina en casos de SARM. La clindamicina se utiliza generalmente junto con otros fármacos, ya que se piensa que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas (toxina). La piel se tiene que hidratar y limpiar cuidadosamente. La aplicación de un emoliente proporciona hidratación y disminuye el malestar. Los antibióticos tópicos no son necesarios. En los recién nacidos, o en los lactantes y niños con infección grave, la hospitalización es obligatoria, prestando atención al tratamiento hidroelectrolítico, las medidas para controlar las infecciones, el tratamiento del dolor y un cuidado meticoloso de las heridas con aislamiento de contacto. En los casos particularmente graves es preciso el ingreso en una unidad de cuidados intensivos o de quemados. La recuperación suele ser rápida, pero la morbilidad puede aumentar como consecuencia de pérdidas de líquido excesivas, desequilibrios electrolíticos, defectos en la regulación de la temperatura, neumonía, sepsis y celulitis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.



Fig. 685.5 Costra seca y muy adherente en ectima.

neutropenia es un factor de riesgo para ectima gangrenoso. Afecta a más del 6% de los pacientes con infección sistémica por *P. aeruginosa*, pero también puede ser una infección cutánea primaria producida por inoculación directa. La lesión comienza como una mácula eritematosa o purpúrica, que evoluciona a la formación de una vesícula y posteriormente se ulcerá; está rodeada por un ribete de piel rosada a violácea. La úlcera en sacabocados presenta bordes elevados, con una costra central densa, negra y deprimida. Puede haber una o varias lesiones. Los pacientes con bacteriemia suelen tener lesiones en las zonas apocrinas. También aparecen lesiones clínicamente similares como consecuencia de la infección por otros microorganismos, como *S. aureus*, *A. hydrophila*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Aspergillus spp.*, *Mucorales*, *E. coli* y *Candida spp.* Existe invasión bacteriana de la adventicia y la media de las venas de la dermis, pero las arterias están respetadas; no existe afectación de la íntima ni de la luz. Se deben obtener hemocultivos y biopsias cutáneas para cultivo, así como comenzar, tan pronto como sea posible, un tratamiento sistémico empírico con antibióticos de amplio espectro que cubran *P. aeruginosa* (p. ej., una penicilina antipseudomona y un aminoglucósido, cefepima).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

685.5 Otras infecciones cutáneas bacterianas

Daren A. Diiorio y Stephen R. Humphrey

PIODERMA DE TIPO BLASTOMICOSIS (PIODERMA VEGETANTE)

El pioderma de tipo blastomicosis es una reacción cutánea muy llamativa a una infección bacteriana que aparece principalmente en niños desnutridos e inmunodeprimidos. Los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia en las lesiones son *S. aureus* y estreptococos del grupo A, pero se han encontrado muchos más, entre ellos *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, difteroides, *Bacillus spp.* y *C. perfringens*. Se observan placas hiperplásicas y costrosas en las extremidades, a veces por la confluencia de numerosos abscesos costrosos, purulentos y del tamaño de la cabeza de un alfiler (fig. 685.6). Se pueden ulcerar y formar trayectos fistulosos, así como surgir nuevas lesiones en lugares alejados del sitio de inoculación. Es frecuente que aparezcan adenopatías regionales, pero no suele acompañarse de fiebre. En el examen histológico se aprecia una hiperplasia seudoepitelomatosa y microabscesos compuestos de neutrófilos o eosinófilos, o de ambos. No suele haber células gigantes. El **diagnóstico diferencial** comprende infecciones micóticas profundas, en especial la blastomicosis (fig. 685.7) y la infección por tuberculosis y micobacterias atípicas. Se tiene que descartar la presencia de una inmunodeficiencia subyacente y la selección del antibiótico depende del antibiograma, ya que la respuesta a los antibióticos es, a menudo, deficiente.

DACTILITIS AMPOLLOSA DISTAL

La dactilitis ampollosa distal es una infección ampollosa superficial de las almohadillas grasas palmares del pulpejo de los dedos de las manos que afecta típicamente a lactantes y niños pequeños (fig. 685.8). Suele hallarse



Fig. 685.6 Lesión vegetante de gran tamaño de pioderma vegetante.



Fig. 685.9 Dermatitis perianal estreptocócica. Eritema rojo brillante con una superficie húmeda e inflamada. (De Paller AS, Mancini AJ, editors: Hurwitz clinical pediatric dermatology, ed 3, Philadelphia, 2006, Elsevier, Fig. 17.38.)



Fig. 685.7 Blastomicosis cutánea. Placa eritematosa, verrugosa y costrosa en la barbillla de un niño de 15 años con síntomas respiratorios y dolor óseo. (De Paller AS, Mancini AJ, editors: Hurwitz clinical pediatric dermatology, ed 3, Philadelphia, 2006, Elsevier, Fig. 14.13.)



Fig. 685.8 Dactilitis ampollosa. Edema y ampolla tensa en el dedo pulgar de una niña de 7 años. En el cultivo del contenido de la ampolla se aisló *S. aureus* en lugar del germe más frecuentemente asociado, el estreptococo β -hemolítico del grupo A (EBHGA). (De Paller AS, Mancini AJ, editors: Hurwitz clinical pediatric dermatology, ed 3, Philadelphia, 2006, Elsevier, Fig. 14.14.)

postestreptocócica no se ha descrito después de la dactilitis ampollosa distal. La infección se debe con mayor frecuencia a estreptococos del grupo A, pero también se ha visto en infecciones por *S. aureus*. Si no se trata, las ampollas se agrandan y extienden a la zona paroniquial. La infección responde a la incisión y el drenaje y a un ciclo de 10 días de un antibiótico efectivo contra estreptococos del grupo A y *S. aureus* (p. ej., amoxicilina-clavulánico, clindamicina, cefalexina); algunos pacientes pueden necesitar inicialmente terapia antibiótica intravenosa.

DERMATITIS INFECCIOSA PERIANAL

La dermatitis infecciosa perianal aparece con mayor frecuencia en los niños (70% de los casos) que en las niñas, con edades comprendidas entre los 6 meses y los 10 años en forma de una dermatitis perianal (90%) y prurito (80%; fig. 685.9). La incidencia de dermatitis infecciosa perianal se desconoce de forma precisa, pero oscila entre 1/2.000 a 1/218 pacientes atendidos en la consulta. Normalmente se denomina dermatitis estreptocócica perianal cuando se sospecha que está producida por un EBHGA. El exantema es superficial, eritematoso, bien delimitado, no indurado y confluye desde el ano hacia fuera. En el momento agudo (<6 semanas) suele ser rojo brillante, exudativo y sensible al tacto. En este estadio puede haber una seudomembrana blanca. A medida que se torna más crónico, la erupción perianal consta de fisuras dolorosas, una secreción mucosa seca o placas psoriasisiformes con costras amarillentas periféricas. En las niñas el exantema perianal se asocia a vulvovaginitis. En los niños puede estar afectado el pene. Aproximadamente el 50% de los pacientes tiene dolor rectal, que se suele describir como quemazón en el interior del ano durante la defecación, y el 33% heces teñidas con estrias de sangre. Es frecuente observar una retención de las heces como un mecanismo de respuesta a la infección. Los pacientes pueden tener una psoriasis en gotas. Aunque existe induración local o edema, los síntomas constitucionales como fiebre, cefalea y malestar están ausentes, lo que indica que no existe afectación subcutánea, como sucede en la celulitis. Es frecuente el contagio familiar de la dermatitis infecciosa perianal, especialmente cuando diferentes miembros de la familia se bañan juntos o utilizan la misma agua.

La dermatitis infecciosa perianal está causada habitualmente por EBHGA, pero también puede tener como origen *S. aureus*. Se tiene que realizar el cultivo tanto del caso índice como de los familiares y se recomiendan cultivos de seguimiento para documentar la curación bacteriológica después del tratamiento.

El **diagnóstico diferencial** de la dermatitis infecciosa perianal incluye psoriasis, dermatitis seborreica, candidiasis, infestación por oxiuros, malos tratos sexuales y enfermedad inflamatoria intestinal.

En la dermatitis infecciosa perianal por EBHGA el tratamiento con un ciclo de 7 días de cefuroxima (20 mg/kg/día en dos dosis) es superior al tratamiento con penicilina. También se usa la pomada tópica de mupirocina



Fig. 685.10 Foliculitis. Pústulas foliculares múltiples.



Fig. 685.11 Papulas y pustulas de la foliculitis de la bañera caliente.

2-3 veces al día. Cuando se aísla *S. aureus* el tratamiento se debe apoyar en el estudio de resistencias.

ERISIPELA

Véase el capítulo 210.

FOLICULITIS

La foliculitis es una infección superficial del folículo piloso cuya causa más habitual es *S. aureus* (impétigo de Bockhart). Las lesiones suelen ser pequeñas pústulas cupuliformes, con una base eritematosa, y localizadas en el orificio de salida del conducto pilosebáceo (fig. 685.10). El crecimiento del pelo está respetado, y las lesiones curan sin dejar cicatriz. Entre los sitios afectados con mayor frecuencia figuran el cuero cabelludo, los glúteos y las extremidades. Algunos factores favorecedores son la higiene deficiente, la maceración, la supuración de heridas y abscesos y el rasurado de las piernas. La foliculitis también surge como consecuencia del tratamiento con alquitrán o vendajes oclusivos. El ambiente húmedo favorece la proliferación bacteriana. En los pacientes infectados por el VIH *S. aureus* produce placas eritematosas, que confluyen con pústulas satélites en las zonas intertriginosas, y placas violáceas compuestas de pústulas foliculares superficiales en el cuero cabelludo, las axilas o las ingles. El diagnóstico diferencial incluye la infección por *Candida*, que ocasiona papulas foliculares satélites y pústulas alrededor de placas eritematosas de intertrigo (particularmente en ingles/nalgas), y por *Malassezia furfur*, que causa papulas eritematosas de 2-3 mm, perifoliculares y pruriginosas y pústulas en la espalda, el tórax y las extremidades, en especial en los pacientes con diabetes mellitus o que están en tratamiento con corticosteroides o antibióticos. El diagnóstico se realiza mediante el examen con hidróxido de potasio de una muestra de raspado de las lesiones. La detección de *Malassezia* puede precisar una biopsia de piel, que demuestra acumulaciones de levaduras e hifas ramificadas cortas (imagen de «macarrones con albóndigas») localizadas en orificios foliculares dilatados y entremezclados con restos de queratina.

En los casos leves solo se precisa tratamiento antibiótico tópico (p. ej., loción o solución de clindamicina al 1% dos veces al día), mientras que en los más graves se requiere tratamiento sistémico con dicloxacilina o cefalexina. En los casos que no mejoran con el tratamiento se debe recoger una muestra para cultivo. En la foliculitis crónica recurrente, la aplicación diaria de peróxido de benzoilo al 5% en forma de gel o jabón facilita la resolución del cuadro. Los baños de lejía diluida también pueden ser efectivos para reducir la recurrencia.

La sícosis (foliculitis) de la barba es una forma de foliculitis inflamatoria recurrente, más grave y más profunda, ocasionada por *S. aureus* y que afecta a toda la profundidad del folículo. Aparecen pápulas y pústulas eritematosas foliculares en el mentón, el labio superior y los ángulos de la mandíbula, principalmente en varones jóvenes de raza negra. Las pápulas confluyen en placas y curan con cicatriz. Los individuos afectados son con frecuencia portadores de *S. aureus*. El tratamiento con compresas calientes de suero salino y antibióticos tópicos, como mupirocina, suele disminuir la infección. Las formas más extensas y recalcitrantes precisan tratamiento con antibióticos sistémicos resistentes a las β-lactamasas, así como erradicar *S. aureus* de los lugares donde se porta.

La foliculitis de la bañera caliente (pseudomónica) es atribuible a *P. aeruginosa*, en especial del serotipo O-11. Aparece tras la exposición a bañeras de agua caliente/bañeras de burbujas y piscinas con agua escasamente clorada, así como a toboganes contaminados o a esponjas. Las lesiones consisten en pápulas y pústulas pruriginosas o nódulos eritematosos o violáceos profundos que aparecen entre 8 y 48 horas después de la exposición y que son más numerosos en las zonas cubiertas por el traje de baño (fig. 685.11). Los pacientes, en ocasiones, tienen fiebre, malestar y adenopatías. El microorganismo se puede cultivar en el pus. Las lesiones suelen resolverse de forma espontánea en 1-2 semanas, a menudo dejando una pigmentación postinflamatoria. En los adolescentes con síntomas constitucionales se debe considerar el uso de antibióticos sistémicos (ciprofloxacino). Los niños inmunodeprimidos son propensos a las complicaciones de la foliculitis por *Pseudomonas* (celulitis), por lo que deben evitar los baños calientes.

ABSCESOS Y FORÚNCULOS

Etiología

El microorganismo responsable habitualmente es *S. aureus*, que penetra en la piel perifolicular lesionada. Entre las situaciones que predisponen a la formación de forúnculos destacan la obesidad, la hiperhidrosis, la maceración, la fricción y la existencia previa de una dermatitis. La forunculosis también es más frecuente en los pacientes con ferropenia, diabetes, desnutrición, infección por el VIH u otras inmunodeficiencias. La forunculosis recurrente se asocia al estado de portador de *S. aureus* en las narinas, las axilas o el perine, o el contacto cercano con algún familiar portador. Otras bacterias u hongos pueden producir, en algunos casos, forúnculos o ántrax.

Los abscesos de SARM extrahospitalarios también pueden complicar una foliculitis. Las infecciones por SARM extrahospitalarias suelen afectar a niños y adultos jóvenes, sobre todo deportistas en los que la infección se propaga por el contacto piel con piel. La infección también puede propagarse por condiciones de hacinamiento, al compartir productos de higiene corporal y cuando están comprometidas las barreras cutáneas. Pueden aparecer en cualquier localización; pero sobre todo en el tercio inferior del abdomen, las nalgas y las piernas.

Manifestaciones clínicas

Esta lesión folicular procede de una foliculitis preexistente o surge inicialmente como un nódulo perifolicular, doloroso y eritematoso ubicado más profundamente. Aunque las lesiones son inicialmente induradas se siguen de necrosis central y supuración, lo que provoca la rotura y secreción de una zona central compuesta de tejido necrótico y la destrucción del folículo (fig. 685.12). La curación deja una cicatriz. Entre los sitios más afectados figuran las zonas pilosas de la cara, el cuello, las axilas, los glúteos y las ingles. El dolor puede ser intenso si la lesión se sitúa en una zona donde la piel está relativamente fija, como el conducto auditivo externo o el cartílago nasal. Los pacientes con forúnculos no suelen tener clínica constitucional, aunque en ocasiones sobreviene una bacteriemia. En raros casos, las lesiones del labio superior o la mejilla causan una trombosis del seno cavernoso. La infección de un grupo de folículos contiguos, con varios puntos de drenaje, acompañada de cambios inflamatorios en el tejido conjuntivo circundante se denomina ántrax. Este se asocia a fiebre, leucocitosis y bacteriemia.



Fig. 685.12 Rotura y salida de pus de un forúnculo.



Fig. 685.13 Erosiones superficiales de la capa córnea en la queratólisis punteada.

Tratamiento

El tratamiento del forúnculo y el ántrax consiste en lavados regulares con jabones antibióticos (clorhexidina) y el uso de ropas poco ajustadas para minimizar los factores predisponentes a la formación de forúnculos. La aplicación frecuente de compresas húmedas calientes facilita el drenaje de las lesiones. Las de gran tamaño se deben drenar a través de una pequeña incisión. El ántrax y los forúnculos grandes o numerosos se tratan con antibióticos sistémicos seleccionados según el estudio de resistencias.

Los abscesos son tratados con una incisión y drenaje y antibióticos orales (durante 7-10 días). Se recomienda los antibióticos eficaces contra SARM y generalmente incluyen clindamicina oral (10-30 mg/kg/día en dosis divididas) o trimetoprima-sulfametoazol (8-12 mg de trimetoprima/kg/día en dosis divididas cada 12 horas). Los niños mayores de 8 años pueden recibir doxiciclina. Para disminuir la colonización, y por tanto la reinfección en niños con infecciones recurrentes, se han recomendado mupirocina intranasal (dos veces al día) y clorhexidina (en vez de jabón durante la ducha) o baños de lejía diluida (1 cuchara de té por cada 4 litros de agua o una taza por bañera [50 litros] de agua) (una vez al día) durante 5 días en los pacientes y los miembros de la familia. La recolonización suele suceder, generalmente dentro de los 3 meses tras el intento de descolonización.

QUERATÓLISIS PUNTEADA

La queratólisis punteada es más frecuente en los climas tropicales y subtropicales húmedos, en especial en personas que tienen los pies húmedos durante períodos prolongados, por ejemplo, debido a hiperhidrosis, al uso de botas durante mucho tiempo o a la inmersión en agua. Aparece con mayor frecuencia en varones jóvenes desde el inicio de la adolescencia hasta el final de la tercera década de la vida. Las lesiones son erosiones superficiales de 1-7 mm y de forma irregular situadas en la capa córnea de las plantas de los pies, sobre todo en las zonas que cargan peso (fig. 685.13). Es evidente una coloración marrón de las zonas afectadas. Hay una variante infrecuente que se manifiesta como placas engrosadas y eritematosas o violáceas, además de las típicas lesiones punteadas. La enfermedad suele

acompañarse de mal olor y es dolorosa en alrededor del 50% de los casos. Los microorganismos responsables más frecuentes son las especies de *Corynebacterium* (*Kytococcus sedentarius*). Es fundamental el tratamiento de la hiperhidrosis asociada con productos de cloruro de aluminio fuertes o una pomada de formaldehído al 40% en vaselina. Si se evita la humedad y la maceración, tiene lugar una resolución lenta y espontánea de la infección. El tratamiento habitual consiste en eritromicina tópica o sistémica e imidazoles tópicos en crema.

ERITRASMA

El eritrasma es una infección superficial crónica y benigna producida por *Corynebacterium minutissimum*. Los factores predisponentes comprenden el calor, la humedad, la obesidad, la maceración de la piel, la diabetes mellitus y la higiene deficiente. Aproximadamente el 20% de los pacientes presenta afectación de los espacios interdigitales de los pies. Otras localizaciones frecuentes son las zonas intertriginosas húmedas, como las ingles y las axilas. En ocasiones se ven afectadas las regiones inframamaria y perianal. La enfermedad se caracteriza por la presencia de placas ligeramente descamativas, marrones rojizas, bien delimitadas y de bordes irregulares. El único síntoma constante es un leve prurito. *C. minutissimum* representa un complejo de microorganismos relacionados que producen porfirinas que son fluorescentes a la luz ultravioleta, adoptando una tonalidad rojo brillante. El diagnóstico se realiza rápidamente y el eritrasma se diferencia de la infección por dermatofitos y la tiña versicolor mediante la exploración bajo la lámpara de Wood. Sin embargo, un baño realizado en las 20 horas previas a este examen puede retirar las porfirinas hidrosolubles. La tinción del raspado de piel teñido con azul de metileno o tinción de Gram muestra formas cocacobacillares filamentosas y pleomorfas.

El tratamiento se puede realizar con eritromicina tópica, clindamicina, miconazol o un ciclo de 10-14 días con eritromicina oral o una tetraciclina oral (en aquellos pacientes mayores de 8 años).

ERISIPELOIDE

El erisipeloide es una infección cutánea rara producida por la inoculación de *Erysipelothrix rhusiopathiae* a partir de animales, pájaros, peces o sus productos contaminados. La forma cutánea localizada es más frecuente y se caracteriza por placas eritematosas o violáceas bien delimitadas en forma de diamante situadas en el lugar de inoculación. Los síntomas locales no suelen ser intensos, y son infrecuentes los síntomas constitucionales; las lesiones se resuelven espontáneamente tras varias semanas, aunque pueden recurrir en la misma localización o en otras semanas o meses después. La forma cutánea difusa se presenta con lesiones en numerosas zonas del cuerpo además de en el lugar de inoculación. También es autolimitada. La forma sistémica se debe a una diseminación hematogena, se acompaña de síntomas constitucionales y puede originar endocarditis, artritis séptica, infartos y abscesos cerebrales, meningitis y derrame pulmonar. El diagnóstico se confirma con la biopsia cutánea, que muestra microorganismos grampositivos, y con el cultivo. El tratamiento de elección para las infecciones cutáneas localizadas es penicilina oral durante 7 días; en pacientes alérgicos a la penicilina puede utilizarse ciprofloxacino o una combinación de eritromicina y rifampicina. Las infecciones cutáneas graves difusas o sistémicas pueden requerir el uso de penicilina por vía parenteral o ceftriaxona.

TUBERCULOSIS CUTÁNEA

Véanse los capítulos 242 y 244.

La infección cutánea por tuberculosis está extendida a escala mundial, sobre todo en asociación con la infección por el VIH, la desnutrición y las malas condiciones sanitarias. La tuberculosis cutánea primaria es rara en Estados Unidos. La enfermedad cutánea está causada por *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* y, a veces, por el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), una forma de vacuna atenuada de *M. bovis*. Las manifestaciones que ocasiona un microorganismo dado son indistinguibles de las que produce otro. Después de la invasión de la piel, la micobacteria se multiplica intracelularmente en los macrófagos, lo que da lugar a una enfermedad progresiva, o es controlada por el sistema inmunitario del huésped.

La tuberculosis cutánea primaria (chancro tuberculoso) aparece cuando *M. tuberculosis* o *M. bovis* alcanzan la piel o las mucosas a través de un traumatismo en un individuo previamente no infectado sin inmunidad contra el microorganismo. Los lugares predilectos son la cara, las extremidades inferiores y los genitales. La lesión inicial aparece 2-4 semanas después de la introducción del microorganismo en el tejido dañado. Se observa una papula rojiza-marrón, que aumenta de tamaño gradualmente

para formar una úlcera poco profunda, firme y bien delimitada. Pueden existir abscesos satélites. Algunas lesiones adquieren una costra, parecida a la del impétigo, mientras que otras presentan bordes elevados y verrugosos. La lesión primaria también se puede manifestar como una úlcera indolora en la conjuntiva, la encía o el paladar y, a veces, una paroniquia aguda indolora. Varias semanas después de la lesión primaria pueden aparecer adenopatías regionales indoloras, que se pueden acompañar de linfangitis, linfadenitis o perforación de la superficie cutánea, lo que provoca un **escrofuloderma**. Las lesiones sin tratar curan dejando cicatriz en aproximadamente 12 meses, pero se pueden reactivar, originar un lupus vulgar (nódulos bien definidos de color rojo marrón con una consistencia gelatinosa que representa una infección progresiva), o, más raramente, progresar a la forma miliar aguda. Por tanto, está indicado el tratamiento antituberculoso (v. cap. 242).

En la lesión cutánea y las adenopatías se pueden cultivar *M. tuberculosis* o *M. bovis*, pero la tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes de cortes histológicos, en especial si la infección está bien controlada, no suele poner de manifiesto el microorganismo. El **diagnóstico diferencial** debe hacerse con numerosas enfermedades, entre ellas chancre sifilítico, infecciones profundas por hongos o micobacterias atípicas, lepra, tularemia, enfermedad por arañazo de gato, esporotricosis, nocardiosis, leishmaniasis, reacciones a sustancias extrañas como zirconio, berilio, seda o nailon de las suturas, talco y almidón, acné rosácea papuloso y lupus miliar diseminado facial.

El **escrofuloderma** es consecuencia del crecimiento, la formación de un absceso frío y la rotura de un ganglio linfático, más a menudo en las cadenas cervicales, y que se extiende a la piel suprayacente desde el foco de infección tuberculosa subyacente. Se pueden observar úlceras lineales o serpiginosas y fistulas discantes con trayectos subcutáneos que se conectan con nódulos blandos. La curación espontánea puede tardar años y a veces deja cicatrices que lo imitan de aspecto cordonal. También puede surgir un lupus vulgar. Las lesiones también tienen como origen una articulación, un tendón, un hueso o el epidídimo subyacente infectado. El **diagnóstico diferencial** engloba los gomas sifilíticos, las micosis profundas, la actinomicosis y la hidrosadenitis supurativa. La evolución es poco activa y no suele haber síntomas constitucionales. Está indicado realizar tratamiento antituberculoso (v. cap. 242).

La inoculación cutánea directa del bacilo tuberculoso en un individuo previamente infectado, con una inmunidad entre moderada y alta, produce inicialmente una pequeña pápula con inflamación circundante. La **tuberculosis verrucosa cutis** (tuberculosis verrugosa) surge cuando la pápula se torna hiperqueratósica y verrugosa y numerosas pápulas adyacentes confluyen o una única pápula se extiende periféricamente para formar una placa de color rojo marrón o violácea, exudativa, costrosa y verrugosa. La extensión irregular de los bordes de la placa origina un borde serpiginoso. En los niños, las lesiones aparecen con mayor frecuencia en las extremidades inferiores después de un traumatismo y contacto con material infectado, como esputo o tierra. Los ganglios linfáticos regionales rara vez se hallan afectados. La curación espontánea con cicatriz atrófica tiene lugar lentamente, a lo largo de meses o años. La curación también es gradual con el tratamiento antituberculoso.

El **lupus vulgar** es una forma infrecuente, crónica y progresiva de tuberculosis cutánea que se aprecia en individuos con una sensibilidad a la tuberculina moderada o alta inducida por una infección previa. La incidencia es mayor en climas fríos y húmedos, en especial en las mujeres. El lupus vulgar es consecuencia de la extensión directa desde articulaciones o ganglios linfáticos subyacentes, de diseminación hematogena o linfática o, más raramente, de inoculación cutánea de vacuna BCG. Con mayor frecuencia sigue a una adenitis cervical o a una tuberculosis pulmonar. Aproximadamente el 33% de los casos se precede de escrofuloderma y el 90% se manifiesta en la cabeza y el cuello, más a menudo en la nariz o la mejilla. La afectación del tronco es inhabitual. Es típico que aparezca una lesión solitaria que consiste en una pápula blanda y rojiza marronácea, que tiene un color de jarabe de manzana cuando se examina con el diascopio. La extensión periférica de la pápula o, a veces, la confluencia de varias pápulas forman una lesión irregular, de tamaño y forma variables. Pueden aparecer una o múltiples lesiones, tales como nódulos o placas planas y serpiginosas, hipertróficas y verrugosas o de aspecto edematoso. La curación espontánea se observa en el centro y las lesiones reaparecen característicamente en la zona atrófica. Es habitual que se cronifiquen y que las placas persistan y progresen durante muchos años. En el 40% de los casos de lupus vulgar hay adenopatías y el 10-20% presenta una infección pulmonar, ósea o articular. Las masas vegetantes y las úlceras en la mucosa nasal, bucal o conjuntival, el paladar, las encías o la orofaringe causan grandes deformidades. Puede degenerar en un carcinoma epidermoide, con un potencial relativamente elevado de metastatizar, habitualmente después

de varios años de enfermedad. Si se produce una disminución temporal de la inmunidad, especialmente tras el sarampión (lupus exantemático), aparecen numerosas lesiones en localizaciones distantes como consecuencia de la diseminación hematogena de un foco latente de infección. El examen histológico revela granulomas tuberculosos con caseificación; es extremadamente difícil demostrar los microorganismos. El **diagnóstico diferencial** comprende sarcoidosis, infecciones por micobacterias atípicas, blastomicosis, cromoblastomicosis, actinomicosis, leishmaniasis, sífilis terciaria, lepra, liquen plano hipertrófico, psoriasis, lupus eritematoso, linfocitoma y enfermedad de Bowen. Las lesiones pequeñas se pueden extirpar. El tratamiento antituberculoso habitualmente impide la diseminación e induce la involución.

La **tuberculosis de los orificios** aparece en las mucosas y la piel periorificial después de la autoinoculación de micobacterias desde lugares de infección progresiva. Es un signo de una enfermedad interna avanzada y denota mal pronóstico, y ocurre en un individuo sensible con alteración en la inmunidad celular. Las lesiones consisten en nódulos amarillentos o rojos y dolorosos, que forman úlceras en sacabocados con inflamación y edema de la mucosa circundante. El **tratamiento** se basa en identificar el origen de la infección e iniciar tratamiento antituberculoso.

Es raro que la **tuberculosis miliar** (tuberculosis hematogena primaria) se manifieste en la piel, es más frecuente encontrarla en los lactantes y en los inmunodeprimidos después de quimioterapia o infección por sarampión o VIH. Las lesiones son grupos de maculás, pápulas o vesículas eritematosas o purpúreas distribuidas de forma simétrica y diminutas. Se pueden ulcerar, drenar, formar costras y trayectos fistulosos o gomas subcutáneos, sobre todo en niños desnutridos con una inmunidad deficiente. Es frecuente que existan signos y síntomas constitucionales y reacciones leucemoides o anemia aplásica. El bacilo tuberculoso se identifica fácilmente en las lesiones activas. Se puede predecir un curso fulminante, por lo que está indicado iniciar un tratamiento antituberculoso intensivo.

Los abscesos tuberculosos metastásicos (**gomas tuberculosos**) únicos o múltiples aparecen en las extremidades y el tronco, debido a la diseminación hematogena desde un foco primario de infección durante un período en que disminuye la inmunidad, en especial en los niños desnutridos e inmunodeprimidos. Se observan nódulos fluctuantes, indoloros y eritematosos que se ulceran y forman fistulas.

La **vacunación con BCG** característicamente produce una pápula unas 2 semanas después de la vacunación. La pápula aumenta de tamaño, se suele ulcerar 2-4 meses después y cura lentamente dejando cicatriz. En aproximadamente 1-2 por millón de vacunaciones tienen lugar complicaciones por BCG, tales como linfadenitis regional, lupus vulgar, escrofuloderma y formación de abscesos subcutáneos.

Las **tuberculides** son reacciones cutáneas que manifiestan características tuberculosas en la histología, pero que no contienen micobacterias detectables. Las lesiones aparecen en un huésped que suele tener una reactividad tuberculínica entre moderada e intensa y antecedentes de tuberculosis en otros órganos y que habitualmente responde al tratamiento antituberculoso. La etiología de las tuberculides se desconoce. La mayoría de los pacientes tiene buena salud y no presenta un foco evidente de enfermedad en el momento en que aparecen. La más frecuente es la tuberculide papulonecrótica. Surgen acumulaciones recurrentes de pápulas eritematosas, asintomáticas, firmes, estériles y de distribución simétrica en las caras extensoras de las extremidades, el dorso de las manos y los pies y los glúteos. Las pápulas evolucionan a la formación de una ulceración central que a veces cura, dejando una cicatriz bien delimitada, circular y deprimida. La duración de las lesiones es variable, aunque suelen desaparecer rápidamente después del tratamiento de la primoinfección. El liquen escrofuloso es otra forma de tuberculide que se caracteriza por la aparición de pápulas rosadas o rojizas, a menudo foliculares, del tamaño de la cabeza de un alfiler, asintomáticas y agrupadas, que forman placas circulares, principalmente en el tronco. Curan sin dejar cicatriz.

La infección por **micobacterias atípicas** desencadena lesiones cutáneas en los niños. *Mycobacterium marinum* se localiza en el agua salada, el agua dulce y en peces infectados. En Estados Unidos se suele adquirir a partir de acuarios de peces tropicales y en piscinas. La abrasión traumática de la piel actúa como puerta de entrada. Aproximadamente 3 semanas después de la inoculación se aprecia una única pápula eritematosa que aumenta de tamaño lentamente para formar un nódulo violáceo o, a veces, una placa verrugosa (fig. 685.14). La lesión se rompe en ocasiones y forma una úlcera costrosa o un absceso supurativo. Los nódulos eritematosos esporotrócoides a lo largo de los vasos linfáticos también pueden supurar y drenar. Las lesiones son frecuentes en los codos, las rodillas y los pies de los nadadores y en las manos y los dedos en las personas con infecciones adquiridas en los acuarios. Los signos y síntomas sistémicos están ausentes. Los ganglios linfáticos regionales pueden aumentar ligeramente de tamaño, pero no se



Fig. 685.14 Placa verrugosa, violácea, de infección por *Mycobacterium marinum*.

rompen. Es raro que estas infecciones se diseminen, pero puede ocurrir en los huéspedes inmunodeprimidos. La biopsia de una lesión bien formada revelará un infiltrado granulomatoso con arquitectura tuberculoide. Se recomienda generalmente el tratamiento con 2 agentes activos con una combinación de claritromicina y etambutol proporcionando un balance racional entre la efectividad y la tolerancia. La rifampicina se debe añadir a la claritromicina y al etambutol si hay afectación de tejidos profundos. Otros agentes con actividad contra *M. marinum* son trimetoprima-sulfametoazol, doxiciclina, minociclina y ciprofloxacino. La azitromicina ha sido utilizada como una alternativa a la claritromicina para algunas infecciones por micobacterias, aunque su efectividad contra *M. marinum* es desconocida. La aplicación de calor en los lugares afectados es un tratamiento coadyuvante útil (v. cap. 244).

Mycobacterium kansasii ocasiona principalmente afectación pulmonar; es raro que haya afectación cutánea, que suele tener lugar en los huéspedes inmunodeprimidos. Lo más común es que aparezcan nódulos esporotrócoides tras la inoculación de piel traumatizada. Las lesiones evolucionan a placas ulceradas, costrosas o verrugosas. El microorganismo es relativamente sensible a los antituberculosos, que se deben elegir en función del antibiograma.

Mycobacterium scrofulaceum causa linfadenitis cervical (escrofuloderma) en niños pequeños, típicamente en las zonas submandibulares. Los ganglios aumentan de tamaño a lo largo de varias semanas, se ulceran y drenan. La reacción local no es dolorosa y está bien delimitada, los síntomas constitucionales están ausentes y no suele haber signos de afectación pulmonar ni de otros órganos. Otras micobacterias atípicas tienen manifestaciones similares, incluidas el complejo *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium fortuitum*. El tratamiento se realiza mediante extirpación y la administración de fármacos antituberculosos (v. cap. 244).

Mycobacterium ulcerans produce un nódulo subcutáneo indoloro (úlcera de Buruli) después de la inoculación de piel lesionada. La mayoría de las infecciones afecta a niños en bosques tropicales húmedos. El nódulo suele ulcerarse, presenta unos bordes mal delimitados y se extiende a zonas extensas, a menudo en una extremidad. Es característica la necrosis local del tejido subcutáneo que origina una paniculitis septal. La úlcera persiste durante meses o años antes de que cure espontáneamente dejando una cicatriz, algunas veces con contracturas (si está encima de una articulación) y linfedema. Los síntomas constitucionales y las linfadenopatías están ausentes. El diagnóstico se realiza mediante el cultivo del microorganismo a 32–33 °C. El **tratamiento de elección** es un ciclo de 8 semanas de rifampicina y estreptomicina junto con desbridamiento quirúrgico de lesiones grandes. El tratamiento con calor local y fármacos orales beneficia a algunos pacientes.

El complejo *M. avium* consta de más de 20 subtipos y provoca habitualmente una infección pulmonar crónica. En ocasiones origina linfadenitis cervical y osteomielitis y rara vez aparecen pápulas o úlceras purulentas en las piernas por inoculación primaria. Las lesiones cutáneas pueden ser un signo precoz de la infección diseminada. Las lesiones pueden adquirir diversas formas, entre ellas pápulas eritematosas, pústulas, nódulos, abscesos, úlceras, paniculitis y diseminación esporotrócoide por los linfáticos. Para el tratamiento, véase el capítulo 244.

El complejo *M. fortuitum* produce enfermedad en un huésped inmuno-compete, habitualmente por inoculación cutánea primaria después de una lesión traumática, inyección o intervención quirúrgica. A las 4–6 semanas de la inoculación se forma un nódulo, un absceso o celulitis. En el huésped inmunodeprimido pueden surgir numerosos nódulos subcutáneos, romperse y drenar. El tratamiento se basa en la identificación del microorganismo y la realización de antibiogramas. Los gérmenes aislados son generalmente sensibles a fluoroquinolonas, doxiciclina, minociclina, sulfonamidas, cefoxitina e imipenem; los macrólidos deben utilizarse con precaución, ya que los *M. fortuitum* aislados tienen el gen eritromicina metilasa (*erm*), el cual confiere una resistencia inducible a los macrólidos a pesar de ser «sensibles» a las concentraciones mínimas inhibitorias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 686

Micosis cutáneas

Daren A. Diorio y Stephen R. Humphrey

TIÑA VERSICOLOR

La tiña versicolor es una infección micótica inocua del estrato córneo, frecuente y crónica, que está generalmente producida por la levadura dimorfa *Malassezia globosa*, y menos frecuentemente por *Malassezia furfur* y *Malassezia sympodialis*. Anteriormente se utilizaron los sinónimos *Pityrosporum ovale* y *Pityrosporum orbiculare* para denominar al microorganismo responsable.

Etiología

M. globosa forma parte de la flora indígena normal de la piel, especialmente en la forma de levadura, y se encuentra en zonas de la piel ricas en producción sebácea. La proliferación de formas filamentosas tiene lugar en situaciones patológicas. Entre los factores predisponentes figuran el ambiente cálido y húmedo, el exceso de sudación, la oclusión, las concentraciones de cortisol plasmático elevadas, la inmunodepresión, la desnutrición y la predisposición genética. La enfermedad prevalece en adolescentes y adultos jóvenes.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones de la tiña versicolor tienen un color muy variable. En la raza blanca suelen ser típicamente rojizas marrones, mientras que en la negra pueden ser hipopigmentadas o hiperpigmentadas. Las máculas habituales están cubiertas por una fina escama. A menudo comienzan en las zonas perifolículares y van aumentando de tamaño para confluir en placas. Las localizaciones más frecuentes son el cuello, la zona superior del tórax, la espalda y los brazos (fig. 686.1). En los adolescentes las lesiones en la cara son comunes y en ocasiones surgen en los antebrazos, el dorso de las manos y el pubis. Son asintomáticas o ligeramente pruriginosas. Las zonas afectadas no se broncean después de la exposición solar. Hay una variante papulopustulosa perifolicular que aparece en la espalda, la zona anterior del tórax y, a veces, en las extremidades. Estas pústulas tienden a ser monomorfas.

Diagnóstico diferencial

El examen con lámpara de Wood muestra una fluorescencia amarillenta dorada. La preparación con hidróxido de potasio (KOH) del raspado de piel es diagnóstica, al revelar grupos de esporas de pared gruesa y numerosas hifas anguladas, cortas y gruesas, que confieren un aspecto en «espaguetis y albóndigas». La biopsia cutánea con cultivo y tinción especial para hongos (p. ej., ácido peryódico de Schiff) a menudo es necesaria para llegar al diagnóstico en los casos de afectación fundamentalmente folicular. Mediante estudio microscópico, en el orificio folicular dilatado se ven los microorganismos y restos de queratina.

La tiña versicolor se tiene que distinguir de las infecciones por dermatofitos, la dermatitis seborreica, la pitiriasis alba, pitiriasis rosada, y la sifilis secundaria. Puede parecerse a los trastornos pigmentarios no descamativos, como los cambios de pigmentación postinflamatorios, en especial cuando



Fig. 686.1 Máculas hiperpigmentadas, bien delimitadas, de diferentes tamaños y situadas en el tronco, características de la tiña versicolor.



Fig. 686.2 Reacción tipo «ide». Erupción papulosa facial asociada con una infección grave (tiña) en la mano.

el paciente ha retirado las escamas frotándose. La foliculitis por *M. globosa* debe diferenciarse de otras formas de foliculitis.

Tratamiento

Numerosos fármacos se han mostrado útiles para tratar esta enfermedad. Sin embargo, el microorganismo responsable, un saprófito normal en los seres humanos, no se erradica de la piel y el proceso recurre en los individuos predispuestos. En el tratamiento tópico adecuado se emplea uno de los siguientes productos: champú de selenio al 2% aplicado durante 10 minutos antes de aclararlo durante 1 semana, champú de ketoconazol al 2% 1 vez al día durante 3 días, y pulverizador de terbinafina una o dos veces al día durante 1-2 semanas. Pueden utilizarse cremas antimicóticas; sin embargo, son poco prácticas cuando la zona afectada es muy grande. El tratamiento oral puede ser conveniente y se puede realizar con ketoconazol o fluconazol, 300 mg/semana durante 2-4 semanas, o itraconazol, 200 mg/24 horas durante 5-7 días. Los episodios recurrentes responden rápidamente a estos fármacos. Como terapia de mantenimiento se puede aplicar champú de sulfuro de selenio o de ketoconazol al 2% por la noche una vez a la semana.

DERMATOFITOSIS

Las dermatofitosis están causadas por un grupo de hongos filamentosos muy relacionados, que muestran tendencia a invadir el estrato córneo, el pelo y las uñas. Los 3 principales géneros responsables de las infecciones son *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*.

Etiología

Trichophyton spp. provocan lesiones en todos los tejidos queratinizados, tales como la piel, las uñas y el pelo; *Trichophyton rubrum* es el dermatofito patógeno más frecuente. *Microsporum* spp. suelen invadir el pelo, mientras que *Epidermophyton* spp. invaden la piel intertriginosa. Las infecciones por dermatofitos se denominan con la palabra **tinea** («tiña») seguida del término en latín del lugar anatómico al que afectan. Los dermatofitos también se clasifican atendiendo al hábitat natural y el lugar donde se han adquirido. Los hongos que se adquieren a partir de la tierra se denominan **geofílicos**. Infectan a los seres humanos de forma esporádica e inducen una reacción inflamatoria. Los que se contraen a partir de animales son **zoofílicos**. La transmisión puede ser por contacto directo o indirecto a través del pelo o ropas del animal infectado. El animal infectado suele estar asintomático. Los dermatofitos que se adquieren de los seres humanos se denominan **antropofílicos**. Estas infestaciones pueden ser crónicas de bajo grado o agudas inflamatorias. Las infecciones por *Epidermophyton* solo se transmiten por seres humanos, mientras que las especies de *Trichophyton* y *Microsporum* se pueden adquirir tanto de fuentes humanas como de otro tipo.

Epidemiología

Las defensas del huésped tienen una influencia importante en la gravedad de la infección. La enfermedad tiende a ser más grave en los individuos con diabetes mellitus, neoplasias linfáticas, inmunodepresión y estados en los que existen concentraciones plasmáticas elevadas de cortisol, como el síndrome

de Cushing. Algunos dermatofitos, sobre todo las especies zoofílicas, tienden a producir inflamaciones más graves y supurativas en los seres humanos. La mayoría de las personas que se infectan adquiere un cierto grado de resistencia a la reinfección y esto puede estar relacionado con una respuesta de hipersensibilidad retardada. No se ha demostrado ninguna relación entre la concentración de anticuerpos y la resistencia a la infección. La frecuencia y gravedad de la infección también dependen de la localización geográfica, la predisposición genética del huésped y la virulencia de la cepa de dermatofito. Entre los factores locales adicionales que predisponen a la infección se incluyen el traumatismo de la piel, la hidratación de la piel y la maceración, la oclusión y la temperatura elevada.

En ocasiones, una erupción cutánea secundaria que se denomina dermatofitide o reacción de tipo «ide» aparece en individuos sensibilizados y se ha atribuido a抗原s micóticos circulantes derivados de la primoinfección. La erupción se caracteriza por un grupo de pápulas (fig. 686.2) y vesículas y, en ocasiones, pústulas estériles. También hay lesiones urticiformes simétricas y una erupción maculopapulosa más generalizada. Las reacciones de tipo «ide» se asocian con mayor frecuencia a la tiña de los pies, aunque también se aprecian en la tiña de la cabeza.

Tienda de la cabeza

Manifestaciones clínicas

La tiña de la cabeza es una infección por dermatofitos del cuero cabelludo ocasionada con mayor frecuencia por *Trichophyton tonsurans*, a veces por *Microsporum canis* y mucho menos a menudo por otras especies de *Microsporum* y *Trichophyton*. Es especialmente frecuente en los niños de raza negra de 4-14 años. En las infecciones por *Microsporum* y algunos *Trichophyton*, las esporas se distribuyen en forma de vaina en torno al tallo piloso (**ectotrix**), mientras que *T. tonsurans* produce una infección del tallo del pelo (**endotrix**). Las infecciones de tipo **endotrix** pueden continuar más allá de la fase anágena del crecimiento del pelo y alcanzan la telógena, y son más crónicas que las provocadas por microorganismos ectotrix que solo persisten durante la fase anágena. *T. tonsurans* es una especie antropofílica que se adquiere, con frecuencia, por el contacto con pelos infectados y células epiteliales que están en las superficies de butacas de salas de cine o teatro, sombreros y peines. Las esporas de los dermatofitos también se transportan por el aire a zonas cercanas y se han demostrado altas cifras de portadores en compañeros de escuela y familiares no infectados. *Microsporum canis* es una especie zoofílica que se contrae a partir de los gatos y los perros.

La presentación clínica de la tiña de la cabeza varía con el microorganismo infeccioso. Las infecciones de tipo endotrix, como las producidas por *T. tonsurans*, dan lugar a un patrón conocido como «tiña de puntos negros», que se caracteriza inicialmente por la aparición de muchas placas circulares pequeñas de alopecia en las que los pelos están rotos en un punto cercano al folículo piloso (fig. 686.3). Otra variante clínica se manifiesta con una descamación difusa y una mínima caída de pelo secundaria. Se parece mucho a la dermatitis seborreica, la psoriasis o la dermatitis atópica (fig. 686.4). *T. tonsurans* también origina una alopecia crónica y más difusa. Las linfadenopatías son frecuentes (fig. 686.5). Una respuesta inflamatoria grave produce una masa granulomatosa, blanda y elevada (**querión**), que

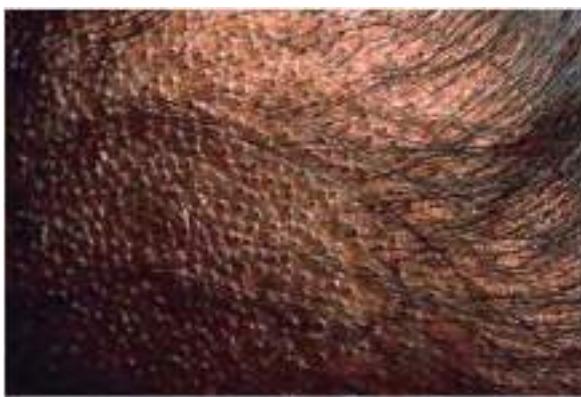


Fig. 686.3 Tiña de puntos negros en la que los pelos se rompen cerca del cuero cabelludo.



Fig. 686.4 Tiña de la cabeza que recuerda a una dermatitis seborreica.



Fig. 686.5 Linfadenopatía asociada con tiña de la cabeza.



Fig. 686.6 A, Querión. Masa granulomatosa blanda en el cuero cabelludo. B, Cicatriz tras querión.

del folículo piloso. Las pápulas se extienden y confluyen para formar placas costrosas, cupuliformes y amarillentas, con una fluorescencia verde bajo la lámpara de Wood.

Diagnóstico diferencial

La tiña de la cabeza se confunde con dermatitis seborreica, psoriasis, alopecia areata, tricotilomanía y algunas enfermedades distróficas del pelo. Cuando la inflamación es notable, como sucede en el querión, se ha de considerar la posibilidad de una infección bacteriana primaria o secundaria. En los adolescentes, la alopecia parcheada y moteada que se asocia a la sífilis secundaria se asemeja a una tiña de la cabeza. Si se han producido cicatrices, se tiene que hacer el diagnóstico diferencial con el lupus eritematoso discoide y el liquen plano piloso.

Entre los métodos diagnósticos más importantes para las infecciones por dermatofitos cabe citar el examen de los pelos infectados con la lámpara de Wood, el estudio al microscopio de las preparaciones con KOH de material infectado y la identificación del microorganismo responsable en el cultivo. Los pelos infectados por *Microsporum* spp. muestran una fluorescencia azul verdosa brillante. La mayoría de los pelos infectados por *Trichophyton* carece de fluorescencia.

El examen al microscopio de una preparación con KOH de pelo infectado del borde activo de la lesión muestra pequeñas esporas alrededor del tallo piloso en las infecciones por *Microsporum* y cadenas de esporas en el interior del tallo en las originadas por *T. tonsurans*. Los hongos no se suelen ver en las escamas. Se puede obtener un diagnóstico etiológico específico mediante el cultivo de los pelos infectados en medio de Sabouraud con sustancias que inhiben el crecimiento de otros microorganismos. Esta identificación puede precisar 2 semanas o incluso más.

Tratamiento

El tratamiento recomendado de todas las formas de tiña de la cabeza consiste en la administración oral de griseofulvina microcristalina (20-25 mg/kg/día con una dosis máxima diaria de 1.000 mg, o 10-15 mg/kg/día con una dosis máxima diaria de 750 mg si se usa la forma de tamaño ultramicroscópico). La absorción de griseofulvina se potencia con las comidas grasas y deberían recomendarse. Se debe mantener durante un mínimo de 8 semanas, aunque a veces son necesarios ciclos más largos. Repetir los cultivos de hongos puede ayudar a guiar la duración del tratamiento. El tratamiento mantenido durante 1 mes tras haber logrado un cultivo negativo reduce el riesgo de sufrir recidivas. Las reacciones adversas de la griseofulvina son raras, pero comprenden náuseas, vómitos, cefalea, discrasias sanguíneas, fototoxicidad y hepatotoxicidad. La terbinafina

también es efectiva a una dosis de 3-6 mg/kg/24 horas durante 4-6 semanas o también en terapia pulsátil, aunque su actividad es limitada contra *M. canis*. La formulación de gránulos orales de terbinafina está aprobada por la US Food and Drug Administration (FDA) para la tiña del pelo en los niños de 4 años en adelante. El itraconazol oral puede usarse en casos de resistencia, intolerancia o alergia a griseofulvina. El itraconazol se administra durante 4-6 semanas a una dosis de 3-5 mg/kg/24 horas con alimentos. Se prefieren las cápsulas al jarabe, que puede ocasionar diarrea. El itraconazol no está aprobado por la FDA para el tratamiento de las infecciones por dermatofitos en la población pediátrica. El tratamiento tópico por sí solo resulta ineficaz, pero es importante como coadyuvante, dado que disminuye la suelta de esporas. Es frecuente que en la familia existan portadores asintomáticos. Una de cada 3 familias cuenta con, al menos, un portador entre sus miembros. Por tanto, se tiene que efectuar un tratamiento del paciente y de los potenciales portadores con un champú esporicida para acelerar la resolución clínica. Los lavados vigorosos con un preparado de sulfuro de selenio al 2,5%, piritiona de zinc o ketoconazol resultan útiles. No es necesario rasurar el cuero cabelludo.

Tienda corporal

Manifestaciones clínicas

La tiña corporal o infección de la piel lampiña, excluidas las palmas, las plantas y las ingles, puede ser producida por la mayoría de las especies de dermatofitos, aunque los más prevalentes son *T. rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes*. En los niños también son frecuentes las infecciones por *M. canis*. La tiña corporal se puede adquirir por contacto directo con una persona infectada o por contacto con escamas o pelos depositados en superficies del entorno. Las infecciones por *M. canis* suelen contraerse a partir de mascotas infectadas.

La lesión clínica más típica es una pápula o placa seca, ligeramente eritematosa, elevada y descamativa que se extiende centrifugamente y se aclara en el centro para formar la lesión anular característica que justifica la denominación de herpes circinado (fig. 686.7). A veces, una placa con bordes de avance se extiende sobre grandes zonas. Otra variante se manifiesta con pústulas agrupadas. La mayoría de las lesiones se resuelve espontáneamente en varios meses, pero algunas se tornan crónicas. El aclaramiento central no siempre se produce (fig. 686.8) y hay diferencia en la respuesta del huésped, lo que da lugar a una variabilidad importante en las manifestaciones clínicas; por ejemplo, lesiones granulomatosas que se denominan **granuloma de Majocchi** debido a la entrada del microorganismo siguiendo el folículo piloso hasta la dermis, lo que ocasiona una foliculitis y perifoliculitis micótica (fig. 686.9), y lesiones parecidas al querión que se conocen como tiña profunda. El granuloma de Majocchi es más frecuente tras el tratamiento inadecuado con corticosteroides tópicos, en especial de los de mayor potencia.

Diagnóstico diferencial

Muchas lesiones cutáneas, tanto infecciosas como no infecciosas, se deben diferenciar de las provocadas por la tiña corporal. Entre las que se confunden con mayor frecuencia destacan el granuloma anular, el eczema numular, la pitiriasis rosada, la psoriasis, la dermatitis seborreica, el eritema crónico migratorio y la tiña versicolor. El examen al microscopio de una preparación con KOH y los cultivos siempre deben realizarse cuando se considere la posibilidad de una infección micótica. La tiña corporal no suele mostrar fluorescencia con la lámpara de Wood.



Fig. 686.7 Placa anular de tiña del cuerpo con aclaramiento central.

Tratamiento

La tiña corporal suele responder al tratamiento con un antimicótico tópico (p. ej., imidazoles, terbinafina, butenafina, naftifina) dos veces al día durante 2-4 semanas. En las enfermedades graves o extensas se puede administrar un ciclo de tratamiento oral con griseofulvina microcrystalina durante 4 semanas. Se puede utilizar la terbinafina durante 2 semanas. El itraconazol ha dado buenos resultados en numerosos casos con un ciclo de tratamiento oral de 1-2 semanas. No se debería usar la combinación de corticosteroides tópicos/preparaciones antimicóticas, ya que puede agravar o cronificar la infección.

Tienda inguinal

Manifestaciones clínicas

La tiña inguinal es una infección de la ingle que aparece más frecuentemente en varones adolescentes y suele estar producida por especies antropofílicas, *Epidermophyton floccosum* o *Trichophyton rubrum*, aunque a veces también por las especies zoofílicas de *T. mentagrophytes*.

La lesión clínica inicial se trata de una placa eritematosa pequeña, elevada y descamativa, situada en la zona interna del muslo. Se extiende periféricamente, a menudo formando numerosas vesículas diminutas en el borde de avance. A veces hay placas bilaterales, irregulares, de bordes definidos y con un centro descamativo e hiperpigmentado. En algunos casos, en especial en las infecciones por *T. mentagrophytes*, la reacción inflamatoria es más intensa y la infección se extiende más allá de la zona inguinal. El escroto y los labios no suelen estar afectados, lo que es importante para distinguirla de la candidiasis. El prurito puede ser intenso inicialmente, pero cede a medida que disminuye la reacción inflamatoria. La sobreinfección bacteriana altera el aspecto clínico y puede existir eritrasma o candidiasis. La tiña inguinal prevalece en las personas obesas y en las personas que tienen una sudación excesiva y llevan ropa ajustada.



Fig. 686.8 Tiña del cuerpo con mínimo aclaramiento central.



Fig. 686.9 Pápulas y pústulas foliculares en granuloma de Majocchi tras el uso de un corticosteroide tópico de gran potencia.

Es buena idea examinar los pies del paciente, ya que pueden ser una fuente de la tiña inguinal.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la tiña inguinal se confirma mediante cultivo y la demostración de hifas tabicadas en la preparación con KOH de muestras de raspado epidérmico. La tiña inguinal se debe diferenciar del intertrigo, la dermatitis alérgica de contacto, la candidiasis y el eritrasma. Cuando existe una reacción inflamatoria grave se ha de excluir una sobreinfección bacteriana.

Tratamiento

Los pacientes deben recibir el consejo de llevar ropa interior de algodón no ajustada. El tratamiento tópico con un imidazol, dos veces al día durante 3-4 semanas, se recomienda en las infecciones graves, especialmente porque estos fármacos son eficaces en las infecciones mixtas por *Candida* y dermatofitos. Se pueden usar también tratamientos orales, como ya se ha mencionado previamente.

Tiña del pie

Manifestaciones clínicas

La tiña del pie (pie de atleta), una infección de los espacios interdigitales de los pies y las plantas, es poco frecuente en los niños pequeños, pero puede aparecer en los varones preadolescentes y adolescentes. Los microorganismos etiológicos más frecuentes son *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* y *E. floccosum*.

A menudo están afectados los espacios interdigitales laterales (3.º a 4.º y 4.º a 5.º espacios interdigitales) y los surcos subdigitales, que aparecen fisurados, con maceración y desprendimiento de la piel de alrededor (fig. 686.10). Es frecuente el dolor intenso, el prurito y un olor desagradable persistente. Las lesiones pueden cronificarse. Este tipo de infecciones favorece el sobrecrecimiento de la flora bacteriana, como *Kytococcus sedentarius*, *Brevibacterium epidermidis* y microorganismos gramnegativos. Con menor frecuencia aparece una hiperqueratosis difusa crónica con un eritema mínimo en la planta del pie (fig. 686.11). En algunos casos están afectados los dos pies y una mano. Este tipo de infección es más refractaria al tratamiento y tiende a recurrir. Un tipo vesiculoso e inflamatorio de reacción surge en la infección por *T. mentagrophytes*. Esta infección es más frecuente en los niños pequeños. Estas lesiones afectan a cualquier zona del pie, incluida la superficie dorsal, y suelen estar bien delimitadas. Las pápulas iniciales evolucionan a vesículas y ampollas que pueden convertirse en pústulas (fig. 686.12). Existen numerosos factores que predisponen a la infección, como el calzado oclusivo y el tiempo cálido y húmedo. La tiña del pie se puede transmitir en las duchas y las piscinas.

Diagnóstico diferencial

La tiña del pie se tiene que diferenciar de la maceración simple y el despegamiento de la piel de los espacios interdigitales, que es habitual en los niños. La infección por *Candida albicans* y otras bacterias (eritrasma) puede confundirse o coexistir con una tiña del pie primaria. La dermatitis de contacto, la dermatitis vesicular del pie, la dermatitis atopica y la dermatitis plantar juvenil también son similares a la tiña del pie. En el examen con microscopio de una preparación con KOH o en el cultivo se pueden ver los micelios.

Tratamiento

El tratamiento de las infecciones leves se efectúa con medidas simples como evitar el calzado oclusivo, el secado cuidadoso entre los dedos de los pies después del baño y el uso de polvos antimicóticos absorbentes, como el undecilenato de zinc. El tratamiento tópico con un imidazol es curativo en la mayoría de los casos. Estos fármacos también resultan eficaces para tratar la infección por *Candida*. Pueden requerirse numerosas semanas de tratamiento y las infecciones crónicas de bajo grado, en especial las causadas por *T. rubrum*, pueden ser refractarias. En los casos refractarios la curación se puede lograr con griseofulvina oral, pero son frecuentes las recidivas.

Tiña de las uñas

Manifestaciones clínicas

La tiña de las uñas (onicomicosis) es una infección por dermatofitos de la lámina ungual. Aparece con mayor frecuencia en los pacientes con tiña del pie, pero también lo hace como una infección primaria. Su causa son numerosas especies de dermatofitos, de los que los más frecuentes son *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*.

La forma más superficial de tiña de las uñas (es decir, onicomicosis superficial blanca) se debe a *T. mentagrophytes*. Se manifiesta por placas blancas únicas o numerosas irregulares en la superficie de la uña, sin inflamación paroniquial ni infección profunda asociadas. *T. rubrum* ocasiona una forma más invasiva de infección subungueal que se inicia en el borde distal lateral de la uña y que a menudo se precede de una paroniquia leve. Las capas medias y ventrales de la lámina ungual y quizás el lecho ungual son las localizaciones de la infección. La uña inicialmente adquiere una coloración amarillenta y lentamente se torna gruesa, quebradiza y se separa del lecho ungual (fig. 686.13). En la infección avanzada la uña es marrón oscura o negra y se puede romper o desprender.



Fig. 686.11 Tiña del pie difusa, mínimamente eritematoso.



Fig. 686.10 Tiña del pie interdigital.



Fig. 686.12 Tiña del pie vesiculoampollosa.



Fig. 686.13 Uña hiperqueratósica en la onicomicosis.



Fig. 686.14 Placa eritematosa confluente causada por una infección candidiásica.

Diagnóstico diferencial

La tiña de las uñas se tiene que diferenciar de otras enfermedades distróficas de las uñas. Las alteraciones por traumatismos, la psoriasis, el liquen plano, el eczema y la traquioniquia pueden confundirse con este proceso. Las uñas infectadas por *C. albicans* presentan muchas características que permiten diferenciarla, en especial una tumefacción paroniquial llamativa. Una lámina delgada tomada de la uña infectada, preferiblemente de las zonas profundas, se debe examinar al microscopio con KOH y cultivarse. Se precisan varias tomas para demostrar los hongos. El examen histológico de los fragmentos recortados de las uñas con tinciones especiales para dermatofitos puede resultar diagnóstico.

Tratamiento

Los antifúngicos sistémicos son más efectivos para tratar las onicomicosis que los antifúngicos tópicos. La larga semivida del itraconazol en las uñas ha originado prometedores ensayos de tratamiento con ciclos cortos intermitentes (doble dosis de la normal durante 1 semana cada mes durante 3-4 meses). La terbinafina oral también se utiliza para el tratamiento de las onicomicosis. La terbinafina una vez al día durante 12 semanas es más eficaz que el itraconazol en tratamiento pulsátil. El tratamiento pulsátil de terbinafina también se utiliza en adultos y es efectivo. Puede ser un tratamiento aceptable utilizar antifúngicos tópicos para enfermedades leves en las que no haya afectación de la matriz. Algunos agentes tópicos tienen la aprobación de la FDA para el tratamiento de la onicomicosis en adultos incluyendo el ciclopirox, el efinaconazol y el tavaborole. Ensayos clínicos pequeños han demostrado la eficacia del ciclopox en niños. La seguridad y la eficacia del efinaconazol y el tavaborole no han sido bien establecidas en niños.

Tiña negra palmar

La tiña negra palmar es una infección micótica superficial rara, pero característica, que aparece principalmente en niños y adolescentes. Está producida por el hongo dimorfo *Phaeoannellomyces werneckii*, que origina una coloración negra grisácea de la palma. La lesión característica consiste en una mácula hiperpigmentada bien definida. La descamación y el eritema son raros y las lesiones son asintomáticas. La tiña negra se confunde a menudo con un nevo de la unión, un melanoma o tinción de la piel por productos de contacto. El tratamiento se realiza con antimicóticos imidazólicos. También pueden usarse productos queratolíticos, como ácido salicílico, 1-2 veces al día.

INFECCIONES POR CANDIDA (CANDIDOSIS, CANDIDIÁSIS Y MONILIASIS)

Véase el capítulo 261.

Las levaduras dimorfas del género *Candida* son ubicuas en el ambiente, pero *C. albicans* es la que habitualmente provoca candidiasis en los niños. Esta levadura no forma parte de la flora natural de la piel, pero es un microorganismo transitorio frecuente en la piel y puede colonizar el tubo digestivo y la vagina humanos como un saprofita. Hay ciertas condiciones ambientales, entre las que destacan la temperatura y la humedad, que se asocian a una mayor frecuencia de aislamiento de *C. albicans* de la piel. Muchas especies de bacterias inhiben el crecimiento de *C. albicans*, y una alteración de la flora normal por el uso de antibióticos puede favorecer el sobrecrecimiento de esta levadura.

La candidiasis mucocutánea crónica se asocia a un grupo diverso de inmunodeficiencias primarias (tabla 686.1). Se caracteriza por infecciones crónicas o recurrentes por *Candida* de la cavidad oral, el esófago, los genitales, las uñas y la piel. También puede verse como una infección adquirida en pacientes con infección por VIH, y durante tratamientos inmunosupresores.

Candidiasis oral (muguet)

Véase el capítulo 261.

Candidiasis vaginal

Véanse los capítulos 146 y 261.

C. albicans se encuentra en la vagina del 5-10% de las mujeres y la candidiasis vaginal no es rara en las niñas adolescentes. Numerosos factores predisponen a esta infección, entre ellos el tratamiento antibiótico, el tratamiento con corticosteroides, la diabetes mellitus, el embarazo y el uso de anticonceptivos orales. La infección se manifiesta por placas blanquecinas caseosas sobre una base eritematosa en la mucosa vaginal y por una secreción blancoamarillenta densa. La infección puede ser relativamente leve o producir una inflamación y descamación de los genitales externos y la piel circundante muy llamativas, que progresan a vesiculación y ulceración. Las pacientes suelen describir un prurito intenso y sensación de quemazón en la zona vaginal. Antes de que se inicie el tratamiento se tiene que confirmar el diagnóstico mediante un examen microscópico o cultivo. La infección se erradica mediante la administración de óvulos vaginales, supositorios, cremas o espumas de nistatina o imidazol. Cuando estos productos no son eficaces, la administración de una dosis de 150 mg de fluconazol resulta efectiva.

Candidiasis cutánea congénita

Véase el capítulo 261.

Dermatitis del pañal candidiásica

La dermatitis del pañal candidiásica es un problema habitual en los lactantes y, aunque relativamente benigno, a menudo es frustrante debido a su tendencia a recidivar. Los lactantes predispuestos suelen tener *C. albicans* en el intestino, y la piel caliente, húmeda y ocluida de la zona del pañal ofrece un entorno óptimo para su crecimiento. La dermatitis atópica, seborreica o irritativa de contacto suele servir de puerta de entrada para la levadura.

La manifestación clínica inicial es una placa intensamente eritematosa, confluenta, con un borde festoneado y bien delimitado. Está formado por la confluencia de numerosas pápulas y vesiculopustulas. Las pustulas satélites, que se localizan en la piel adyacente, constituyen una característica de la infección candidiásica localizada. La piel perianal, los pliegues inguinales, el periné y la zona inferior del abdomen suelen estar afectadas (fig. 686.14). En los varones se puede afectar todo el escroto y el pene con una balanitis erosiva de la piel perimeatal. En las niñas las lesiones se pueden encontrar en la mucosa vaginal y los labios. En algunos lactantes el proceso es generalizado, con lesiones eritematosas distantes a la zona del pañal. En otros casos, la afectación difusa representa una reacción de tipo «ide» micótica (hipersensibilidad).

Tabla 686.1

Inmunodeficiencias primarias que subyacen a las infecciones micóticas

ENFERMEDAD	INFECCIONES ASOCIADAS	FENOTIPO INMUNOLÓGICO	GEN, TRANSMISIÓN
CMC IDCG	Bacterias, virus, hongos, micobacterias	Ausencia de linfocitos T, con o sin linfopenia de linfocitos B y/o células NK	>30 genes: <i>IL2RG</i> , ligado al X; <i>JAK3</i> , autosómico recesivo; <i>RAG1</i> , autosómico recesivo; <i>RAG2</i> , autosómico recesivo; <i>ARTEMIS</i> , autosómico recesivo; <i>ADA</i> , autosómico recesivo; <i>CD3</i> , autosómico recesivo, etc.
IDC Déficit de CD25 NEMO o déficit de $\text{I}\kappa\text{B}\gamma$	Virus y bacterias Bacterias piógenas, micobacterias, virus	Defecto de linfocitos T	<i>IL2RA</i> , autosómico recesivo <i>NEMO</i> o <i>IKBG</i> ligado al X
Mutación de GOF $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ Déficit de DOCK8 Déficit de TCR- α Déficit de CRACM1	Virus, bacterias y hongos Virus y bacterias Virus, micobacterias, bacterias y hongos Virus y bacterias Virus, bacterias y hongos		<i>IKBA</i> , autosómico dominante <i>DOCK8</i> , autosómico recesivo <i>TCRA</i> , autosómico recesivo <i>CRACM1</i> , autosómico recesivo
Déficit de MST1/STK4 Déficit de CMH de clase II			<i>MST1/STK4</i> , autosómico recesivo <i>CIITA</i> , <i>RFXANK</i> , <i>RFXC</i> , <i>RFXAP</i> , todos autosómicos recesivos
Linfopenia idiopática CD4	<i>Pneumocystis</i> , <i>Cryptococcus</i> , virus	Linfocitos T CD4 <300 células/ mm^3	<i>UNC119</i> , autosómico dominante, <i>MAGT1</i> ligado al X, <i>RAG1</i> , autosómico recesivo
CMC SINDRÓMICA			
Déficit de interleucina-12R β 1 e interleucina-12p40	Mycobacteria, <i>Salmonella</i>	Déficit de interleucina-17 productora de linfocitos T	<i>IL12RB1</i> , autosómico recesivo;
Déficit de STAT3 (autosómica dominante-SHIE)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Aspergillus</i>	Hiperinmunoglobulina E, déficit de interleucina-17 productora de linfocitos T	<i>IL12B</i> , autosómico recesivo <i>STAT3</i> , autosómico dominante
APECED/APS-1	No	Antiinterleucina-17A neutralizadora, antiinterleucina-17F y/o autoanticuerpos antiinterleucina-22	<i>AIRE</i> , autosómico recesivo
Déficit de CARD9	Dermatofitos, <i>Candida</i> , abscesos cerebrales	Déficit de interleucina-17 productora de linfocitos T	<i>CARD9</i> , autosómico recesivo
ECMC			
Déficit completo de interleucina-17RA	<i>S. aureus</i>	Sin respuesta de interleucina-17	<i>IL17RA</i> , autosómico recesivo
Déficit parcial de interleucina-17F	<i>S. aureus</i>	Deterioro de interleucina-17F, función de interleucina-17A/F	<i>IL17F</i> , autosómico dominante
Mutaciones de GOF STAT1	Bacterias, virus, hongos, micobacterias	Interleucina-17 productora de linfocitos T escasa	<i>STAT1</i> , autosómico dominante

AIRE, regulador autoinmunitario; APECED, poliendoocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica autoinmunitaria; APS-1, síndrome de poliendoocrinopatía autoinmunitaria de tipo 1; CARD9, proteína 9 que contiene dominio de reclutamiento de caspasa; CMC, candidiasis mucocutánea crónica; CMH, complejo mayor de histocompatibilidad; CRACM1, modulador de calcio 1 de liberación activada del calcio; DOCK8, proteína dedicada a la citocinesis 8; ECMC, enfermedad de candidiasis mucocutánea crónica; GOF, ganancia de función; IDC, inmunodeficiencia combinada; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$, inhibidor del factor nuclear del gen polipeptídico ligero potenciador en los linfocitos B, alfa; $\text{I}\kappa\text{B}\gamma$, inhibidor del factor nuclear del gen polipeptídico potenciador en los linfocitos B, gamma; MST1, estimulador 1 de los macrófagos; NEMO, modulador esencial del factor κB nuclear; NK, natural killer (citolíticos); SHIE, síndrome de hiperinmunoglobulina E; STAT, transductor de señal y activador de la transcripción; STK4, proteína cinasa de serina/treonina 4; TCR, receptor de linfocitos T.

De Lanterier F, Cypowij S, Picard, C, et al: Primary immunodeficiencies underlying fungal infections. *Curr Opin Pediatr* 25:736-747, 2013.

El diagnóstico diferencial de la dermatitis del pañal candidiásica comprende otras lesiones en la zona del pañal que pueden coexistir con la infección candidiásica. Por esta razón, es importante confirmar el diagnóstico mediante una preparación con KOH o cultivo.

El tratamiento consiste en aplicar una crema imidazólica 2 veces al día. La combinación de un corticosteroide y un antimicótico está justificada cuando la inflamación es intensa y puede dar lugar a confusión si el diagnóstico no está bien establecido. El corticosteroide no se debe prolongar durante más de algunos días. La protección de la zona del pañal mediante la aplicación de una capa gruesa de pasta de óxido de zinc cubriendo el preparado anticanidiásico puede ser beneficiosa; la pasta se retira más fácilmente con aceite mineral que con agua y jabón. Las reacciones micóticas de tipo «ide» suelen ceder gradualmente con el tratamiento de la dermatitis del pañal o se pueden tratar con un corticosteroide suave. Cuando las recidivas de la candidiasis del pañal son frecuentes, resulta útil prescribir un ciclo de tratamiento oral contra *Candida* para disminuir la población de levaduras en el tubo diges-

tivo. Algunos lactantes son huéspedes receptivos de *C. albicans* y pueden readquirir el microorganismo a partir de un adulto colonizado.

Intertrigo candidiásico

El intertrigo candidiásico aparece con mayor frecuencia en las axilas y las ingles, en el cuello (fig. 686.15), bajo las mamas y los pliegues colgantes de grasa abdominal, el ombligo y la zona interglútea. Las lesiones típicas consisten en extensas zonas húmedas, denudadas y eritematosas con un borde irregular, macerado y descamativo. Las lesiones satélites son características y están formadas por pequeñas vesículas o pústulas sobre una base eritematosa. Con el tiempo, las lesiones candidiásicas intertriginosas se convierten en placas liquenificadas, secas y descamativas. Las lesiones aparecen en la piel sometida a irritación y maceración. La sobreinfección candidiásica se observa con mayor frecuencia en el contexto de trastornos que provocan una sudación excesiva, especialmente en los niños obesos y en los que padecen enfermedades subyacentes como la diabetes mellitus.



Fig. 686.15 Intertrigo candidiásico cervical.

Una enfermedad parecida, la candidiasis interdigital, aparece con frecuencia en personas que tienen las manos inmersas en agua constantemente. Se aprecian fisuras entre los dedos y tienen centros rojos y denudados, con una franja de epitelio blanco alrededor. El calzado oclusivo provoca lesiones similares entre los dedos de los pies. El tratamiento es el mismo que en otras infecciones por *Candida*.

Candidiasis perianal

La dermatitis perianal aparece en zonas de piel irritadas como consecuencia de la oclusión, la humedad constante, la higiene deficiente, las fisuras anales y el prurito debido a infestaciones por oxiuros. Pueden sobreinfectarse por *C. albicans*, especialmente en niños que están recibiendo antibióticos orales o corticosteroides. La piel afectada se torna eritematosa, macerada y excoriada y las lesiones son idénticas a las del intertrigo candidiásico o la dermatitis candidiásica del pañal. La aplicación de un antimicótico tópico asociado a una mejoría de la higiene suele ser eficaz. La enfermedad subyacente, como una infestación por oxiuros, también debe tratarse (v. cap. 319).

Paroniquia y oniquia candidiásicas

Véase el capítulo 683.

Granuloma candidiásico

Se trata de una respuesta rara a una infección invasiva de la piel por *Candida*. Las lesiones se manifiestan como placas costrosas y verrugosas y proyecciones cónicas en el cuero cabelludo, la cara y la zona distal de las extremidades. Los pacientes afectados presentan un defecto único o múltiple en los mecanismos inmunitarios y los granulomas a menudo son resistentes al tratamiento tópico. Se puede precisar un tratamiento anticandidiásico sistémico para paliar o erradicar la infección.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.



Fig. 687.1 Pápulas verrugosas en el dorso de la mano.



Fig. 687.2 Verruga periungueal con alteración del crecimiento de la uña.



Fig. 687.3 Verruga plantar hiperqueratósica.

es superior en los niños y adolescentes. El VPH se propaga por contacto directo y autoinoculación, aunque también se transmite a través de fómites y entre familiares. Las manifestaciones clínicas de la infección aparecen a partir del mes de la inoculación y dependen del tipo de VPH, del tamaño del inóculo, del sistema inmunitario del huésped y de la localización anatómica.

Manifestaciones clínicas

En el 5-10% de los niños aparecen verrugas cutáneas. Las **verrugas comunes** (o vulgares), causadas con mayor frecuencia por los tipos 2 y 4 del VPH, afectan principalmente a los dedos y el dorso de las manos (fig. 687.1), la zona paroníquial, la cara, las rodillas y los codos. Son pápulas bien delimitadas con una superficie rugosa, queratósica e irregular. Cuando se retira la superficie, a menudo se aprecian numerosos puntos negros que representan asas capilares dérmicas trombosadas. Las **verrugas periungueales** suelen ser dolorosas y se pueden extender por debajo de la lámina ungueal,

Capítulo 687

Infecciones cutáneas víricas

Daren A. Diiorio y Stephen R. Humphrey

VERRUGA

Etiología

El virus del papiloma humano (VPH) origina un espectro de enfermedades que oscila desde las verrugas (verrugas vulgares) hasta el carcinoma epidermoide de la piel y las mucosas, incluida la laringe (v. cap. 417.2). Los virus del papiloma humano se clasifican por género, especie y tipo. En la actualidad se conocen más de 200 tipos y se ha secuenciado por completo el genoma de alrededor de 100. La incidencia de todos los tipos de verrugas

separándola del lecho ungueal (fig. 687.2). Las **verrugas plantares**, aunque semejantes a las comunes, están producidas por el VPH de tipo 1 y suelen ser planas debido a la constante presión que ejerce el peso corporal. Cuando las verrugas plantares se vuelven hiperqueratósicas (fig. 687.3) pueden doler. Asimismo, surgen lesiones similares en las palmas (verrugas palmares). Están bien definidas, a menudo con un anillo de callo grueso. A veces se puede retirar la superficie hiperqueratósica para identificar los límites de la verruga. Varias verrugas contiguas (VPH de tipo 4) se pueden unir para formar una gran placa, lo que se denomina verruga en mosaico. Las verrugas planas, provocadas por los VPH de tipos 3 y 10, son pápulas ligeramente elevadas y mínimamente hiperqueratósicas que suelen tener un diámetro <3 mm y presentan un color variable entre rosado y marrón. Pueden ser numerosas en la cara, los brazos y el dorso de las manos y las rodillas. La distribución de varias lesiones siguiendo la línea de un traumatismo cutáneo (koebnerización) ayuda a realizar el diagnóstico (fig. 687.4). Las lesiones se diseminan por la zona de la barba y por las piernas como consecuencia del afeitado y por la línea de implantación del pelo por el peinado. La **epidermodisplasia verruciforme** (genes EVER1, EVER2), ocasionada principalmente por los VPH de tipos 5 y 8 (papilomavirus-β, especie 1), se manifiesta en forma de muchas pápulas verrugosas difusas. También pueden estar implicados los tipos 9, 12, 14, 15, 17, 25, 36, 38, 47 y 50. Se cree que la herencia presenta un carácter tanto autosómico dominante como recesivo, pero también se ha postulado una forma recesiva ligada al cromosoma X. Las verrugas progresan a un **carcinoma epidermoide** en el 10% de los pacientes con epidermodisplasia verruciforme.

La infección **genital por el VPH** aparece en adolescentes sexualmente activos y suele deberse a los VPH tipos 6 y 11. Los **condilomas acuminados** (verrugas mucosas) son lesiones papilomatosas, carnosas y húmedas que aparecen en la mucosa perianal (fig. 687.5), los labios, el introito vaginal y el rafe perineal, así como en el cuerpo, la corona y el glande del pene. A veces obstruyen el meato uretral o el introito vaginal. Al estar localizados en las zonas intertriginosas pueden ser húmedos y friables. Si no se tratan, los condilomas proliferan y confluyen, formando en ocasiones grandes masas en forma de coliflor. Las lesiones también surgen en los labios, las encías, la lengua y las conjuntivas. Las verrugas genitales en los niños aparecen tras



Fig. 687.4 Múltiples verrugas planas faciales con lesiones que siguen la línea de un traumatismo.



Fig. 687.5 Condilomas acuminados en la zona perianal de un niño en edad preescolar.

la inoculación durante el nacimiento a partir de un canal del parto infectado, como resultado de abusos sexuales o debido a una diseminación accidental a partir de verrugas cutáneas. Una proporción importante de las verrugas genitales infantiles contienen tipos de VPH que se aíslan en las verrugas cutáneas. La infección por el VPH del cuello uterino es un factor de riesgo importante de carcinoma, en especial cuando la infección se debe a los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 59, 67, 68 o 70. Se dispone de vacuna contra los tipos 6, 11, 16 y 18 (v. cap. 417.2). Los papilomas laríngeos (respiratorios) contienen los mismos tipos de VPH que los anogenitales. Se cree que la transmisión tiene lugar a partir de madres con una infección genital por el VPH a los neonatos que aspiran virus infecciosos durante el nacimiento o pueden desarrollar papilomatosis laríngea.

Histología

Los diversos tipos de verrugas comparten los cambios básicos de hiperplasia de las células de la epidermis y vacuolización de los queratinocitos espinosos, que contienen inclusiones basófilas intranucleares (partículas víricas). Las verrugas se limitan a la epidermis y carecen de «raíces». Los individuos con defectos en la inmunidad celular son especialmente propensos a padecer infecciones por el VPH. En respuesta a la infección aparecen anticuerpos, si bien su efecto protector parece escaso.

Diagnóstico diferencial

Las verrugas comunes se confunden con frecuencia con los moluscos contagiosos. Las verrugas palmares y plantares son difíciles de distinguir de la queratosis punteada, los callos y los clavos. A diferencia de los callos, las verrugas carecen de las marcas normales de la piel. Las verrugas planas juveniles a veces tienen similitudes con el liquen plano, el liquen nitido, los angiofibromas, los siringomas, los milios y el acné. Los condilomas acuminados se asemejan a los condilomas planos de la sífilis secundaria.

Tratamiento

Hay diversas formas eficaces de tratar las verrugas. Más del 65% de las verrugas desaparece de forma espontánea en 2 años. Las verrugas son lesiones epidérmicas que no dejan cicatriz a no ser que se utilice tratamiento quirúrgico o se traten de una forma agresiva. Las lesiones hiperqueratósicas (verrugas comunes, plantares y palmares) responden mejor al tratamiento si se retiran los restos queráticos con un bisturí hasta que aparecen los capilares trombosados; si se raspa más profundamente aparece hemorragia. El tratamiento es más eficaz cuando se realiza de manera regular y frecuente (cada 2-4 semanas).

Las verrugas comunes se pueden eliminar aplicando nitrógeno líquido o mediante láser de colorante pulsado. La aplicación diaria de ácido salicílico en colodión flexible o bastón es un método lento pero indoloro que resulta eficaz en algunos casos. Las verrugas palmares y plantares pueden tratarse con emplastos de ácido salicílico al 40% aplicados durante 5 días seguidos, con un periodo de 2 días de descanso entre aplicaciones. Después de eliminar el emplasto y tras la inmersión prolongada en agua caliente, es fácil retirar los restos hiperqueratósicos con una lima esmerilada o una piedra pómez. Los condilomas responden mejor a la aplicación semanal de podofolina al 25% en tintura de benzoína. La medicación se debe dejar sobre las verrugas durante 4-6 horas y después retirarla con el baño. Las verrugas queratinizadas cerca de los genitales (glúteos) no responden a la podofolina. El imiquimod (crema al 5%), aplicado 3 veces a la semana, también resulta beneficioso. Este producto no está indicado solamente para las verrugas genitales, también ha sido útil en otras localizaciones; sin embargo, puede causar inflamación e irritación, particularmente en áreas tapadas. Para las verrugas no genitales el imiquimod debe aplicarse diariamente. La cimetidina (30-40 mg/kg/día vía oral) se ha utilizado en los niños con verrugas múltiples que no responden a otros tratamientos. También puede utilizarse la inmunoterapia con antígenos de cándida o tricofito intralesionales, sobre todo cuando las lesiones son numerosas o resistentes a otras terapias probadas. La inmunoterapia se realiza normalmente en la consulta y suelen necesitarse varios tratamientos cada mes (al menos 3-4). En todos los tipos de tratamiento se ha de proteger cuidadosamente la piel normal circundante para no irritarla. Otros tratamientos incluyen el 5-fluorouracilo, un fármaco quimioterápico, que puede ser útil, particularmente cuando se usa con oclusión y en ocasiones combinado con ácido salicílico.

MOLUSCO CONTAGIOSO

Etiología

El poxvirus que ocasiona el molusco contagioso es un virus grande de ADN bicatenario que se replica en el citoplasma de las células epiteliales del huésped. Los tres tipos no se pueden diferenciar por el aspecto clínico, la localización de las lesiones ni la edad o el sexo del paciente. El tipo 1 es



Fig. 687.6 Pápulas agrupadas de molusco contagioso.



Fig. 687.7 Molusco contagioso rodeado de dermatitis.

el responsable de la mayoría de las infecciones. La enfermedad se adquiere mediante el contacto directo con una persona infectada o por fómites y se extiende por autoinoculación. Los niños de 2 a 6 años por lo demás sanos, y los sujetos inmunodeprimidos, son los afectados con mayor frecuencia. El periodo de incubación es mayor de 2 semanas.

Manifestaciones clínicas

Aparecen pápulas independientes, perladas, del color de la piel normal, cupuliformes y de superficie lisa, con un tamaño de 1 a 5 mm. Es típico que presenten una umbilicación central a través de la cual se puede exprimir un tapón de material caseoso. Las pápulas surgen en cualquier localización del cuerpo, pero los sitios más afectados son la cara, los párpados, el cuello, las axilas y los muslos (fig. 687.6). Se pueden encontrar agrupados en los genitales o las ingles de los adolescentes y asociarse a otras enfermedades venéreas en los individuos sexualmente activos. Las lesiones en los niños suelen afectar a la zona genital, aunque en la mayoría de los casos no se adquieren por transmisión sexual. Las pápulas se pueden acompañar de un eritema leve circundante o una dermatitis eczematosa (fig. 687.7). En los pacientes con SIDA, las lesiones tienden a ser grandes y numerosas, en especial en la cara. En los niños con leucemia y otras inmunodeficiencias también se aprecian lesiones exuberantes. Los niños con dermatitis atópica están predispuestos a presentar una afectación extensa en las zonas de dermatitis. En las zonas con una lesión de molusco contagioso puede observarse una erupción pustulosa (fig. 687.8). No se trata de una infección bacteriana secundaria, sino de una reacción inmunológica al poxvirus, por lo que no debe ser tratada con antibióticos. En la resolución de este tipo de lesiones es frecuente observar cicatrices atróficas.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial del molusco contagioso se deben incluir el tricoepiteloma, el carcinoma basocelular, las glándulas sebáceas ectópicas, los siringomas, el hidrocistoma, el queratoacantoma, el xantogranuloma juvenil y el disqueratoma verrugoso. En los individuos con SIDA, la criptococosis puede ser clínicamente indistinguible del molusco contagioso. Es raro que la coccidioidomicosis, la histoplasmosis o la infección por *Penicillium marneffei* se manifiesten con lesiones similares a la del molusco en pacientes inmunodeprimidos.



Fig. 687.8 Molusco inflamado. Pápula costrosa en la localización de un molusco previo.

Histología

La epidermis es hiperplásica e hipertrófica, se extiende a la dermis subyacente y se proyecta sobre la superficie de la piel. El tapón central de material caseoso, compuesto por células cargadas de virus, se puede extraer y examinar en el microscopio. La identificación de una masa redondeada y cupuliforme de células homogéneas, a menudo con lóbulos, resulta diagnóstica. En la mayoría de los infectados se encuentra un anticuerpo específico contra el virus del molusco contagioso, pero su significado inmunológico es incierto. En la defensa del huésped se cree que es importante la inmunidad celular.

Tratamiento

El molusco contagioso es una enfermedad autolimitada. La duración media del episodio es de 6-9 meses. Sin embargo, las lesiones pueden persistir durante años, diseminarse a localizaciones distantes y transmitirse a otras personas. Se tiene que aconsejar a los infectados que no comparten baños ni toallas hasta que la infección se haya resuelto. La infección se puede extender rápidamente y surgir cientos de lesiones en niños con dermatitis atópica o inmunodeficiencias. La inmunoterapia con antígeno de cándida o tricofito es el *tratamiento* más frecuente. Se repite cada 4 semanas hasta la resolución del cuadro. Si las lesiones tienen un número limitado, dependiendo de la edad del paciente, pueden tratarse mediante crioterapia con nitrógeno líquido. En los niños más pequeños puede aplicarse cantaridina a las lesiones, seguida de la oclusión con una tiritina para evitar la extensión no deseada del agente vesicante. En el punto de aplicación se formará una ampolla, y la lesión de molusco contagioso se elimina junto a la misma. La cantaridina no debe utilizarse en la cara. El imiquimod no ha demostrado mayor eficacia que el placebo en los ensayos aleatorizados. El molusco es una enfermedad epidémica y no se debe tratar de modo agresivo debido al riesgo de dejar cicatrices.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 688

Picaduras de artrópodos e infestaciones

688.1 Picaduras de artrópodos

Daren A. Diiorio y Stephen R. Humphrey

Las picaduras de artrópodos son un problema frecuente en los niños y en ocasiones plantean problemas diagnósticos. A veces, el paciente no es consciente de la etiología de la lesión o niega haber sido picado, lo que dificulta la interpretación de la erupción. En estos casos, el conocimiento de los hábitos, el ciclo vital y los signos clínicos de las plagas de artrópodos más habituales en los seres humanos ayudan a realizar un diagnóstico correcto (tabla 688.1).

Tabla 688.1 Picaduras de chinches frente a otros artrópodos: características clínicas y epidemiológicas principales*

ARTRÓPODO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN EL EXAMEN	LOCALIZACIÓN	CRONOLOGÍA DEL PRURITO	CONTEXTO
Chinches	3-4 picaduras en una línea o una curva	Áreas expuestas	Matutino	Viajes
Pulgas	3-4 picaduras en una línea o una curva	Piernas y nalgas	Diurno	Propietarios de mascotas o ambiente rural
Mosquitos	Pápulas urticiformes inespecíficas	En cualquier sitio	Anopheles spp. por la noche; Culex spp. por la noche; Aedes spp. por el día	Distribución mundial
Piojos de la cabeza	Piojo vivo en la cabeza asociado a lesiones pruriginosas rascadas	Cuero cabelludo, orejas y cuello	En cualquier momento	Niños, padres o contacto con niños
Piojos del cuerpo	Pápulas excoriadas e hiperpigmentación; el piojo vive dentro de la ropa	Espalda	En cualquier momento	Personas sin hogar, países en vías de desarrollo
Sarcoptes scabiei (sarna)	Vesículas, túneles, nódulos y lesiones secundarias inespecíficas	Espacios interdigitales, antebrazos, mamas, genitales	Nocturno	Transmisión sexual, núcleos familiares o instituciones
Garrapatas	Eritema migratorio o úlcera	En cualquier sitio	Asintomático	Propietarios de mascotas o senderistas
Pyemotes <i>X ventricosus</i>	Signo del cometa, un trayecto macular eritematoso lineal	Bajo la ropa	En cualquier momento cuando está dentro de su hábitat	Personas expuestas a muebles contaminados por carcoma (<i>Pediculoides ventricosus</i> es un parásito de la carcoma)
Arañas	Necrosis (infrecuente)	Cara y brazos	Dolor inmediato sin prurito	Ambiente rural

*Es difícil diagnosticar una picadura. El diagnóstico se fundamenta en una serie de argumentos, ninguno de los cuales es específico por sí mismo; es la asociación de elementos lo que resulta sugestivo. Cualquier picadura de artrópodo puede ser totalmente asintomática.

De Bernardeschi C, Le Cleach L, Delaunay P, Chosidow O: Bed bug infestation. BMJ 346:f138, 2013.



Fig. 688.1 Pápulas pruriginosas tras picaduras por chinches.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El tipo de reacción que aparece después de la picadura de un artrópodo depende de la especie de insecto y del grupo de edad y reactividad del huésped humano. Los artrópodos causan lesiones en un huésped por diversos mecanismos, entre ellos el traumatismo mecánico, como la laceración por una picadura de una mosca tse-tse; la invasión de los tejidos del huésped, como en la miasis; una dermatitis de contacto, como sucede en la exposición repetida a los antígenos de la cucaracha; las reacciones granulomatosas a partes retenidas de la boca; la transmisión de enfermedades sistémicas; la inyección de sustancias citotóxicas, irritantes o farmacológicamente activas, como hialuronidas, proteasas, peptidasas y fosfolipasas presentes en el veneno injectado, y la inducción de anafilaxia. La mayoría de las reacciones a picaduras de artrópodos depende de la formación de anticuerpos contra sustancias antigenicas que contienen la saliva o el veneno. El tipo de reacción viene determinado, principalmente, por el grado de exposición previa al mismo artrópodo o a una especie relacionada. Cuando una persona resulta picada por primera vez no presenta ninguna reacción. En ocasiones se aprecia una reacción petequial inmediata tras la picadura de un mosquito. Despues de picaduras repetidas, se desarrolla sensibilidad, lo que produce una pápula pruriginosa (fig. 688.1) aproximadamente a las 24 horas de la

picadura. Esta reacción es la más frecuente en los niños pequeños. Con la exposición prolongada y repetida aparece un habón varios minutos después de la picadura, que se sigue a las 24 horas de la formación de una pápula, una vesícula o una ampolla. En los adolescentes y adultos puede formarse solo un habón sin que se siga de la aparición de una pápula. Por tanto, los adultos que viven en la misma casa que los niños afectados pueden carecer de lesiones. Finalmente, cuando una persona se hace insensible a la picadura no manifiesta reacción alguna. Este estado de arreactividad se mantiene únicamente si el individuo continúa recibiendo picaduras de forma regular. Las personas en las que aparece una urticaria papular están en la fase transicional entre el desarrollo de una reacción fundamentalmente papulosa retardada y la aparición de una reacción urticiforme inmediata.

Las picaduras de artrópodos se aprecian como lesiones solitarias, numerosas o profusas, dependiendo de los hábitos de alimentación del microorganismo responsable. Las pulgas tienden a picar al huésped numerosas veces en una zona localizada, mientras que los mosquitos atacan al huésped al azar en lugares dispersos. La reacción de hipersensibilidad retardada contra una picadura de insecto (que predomina en los sujetos jóvenes y que no han tenido contacto anterior) se caracteriza por pápulas firmes y persistentes que se hiperpigmentan y que a menudo están excoriadas y presentan costillas. El prurito puede ser leve o intenso, así como transitorio o persistente. Suele observarse un punto central, que desaparece con el tiempo o al rascar la lesión. La reacción de hipersensibilidad inmediata cursa con la aparición de un habón eritematoso evanescente. Cuando el edema es llamativo, el habón presenta una vesícula diminuta en su superficie. Algunos escarabajos producen una lesión ampollosa por la acción de la cantaridina y diversos insectos, como escarabajos y arañas, originan nódulos hemorrágicos y úlceras. Las picaduras en las extremidades inferiores tienen mayor tendencia a ser graves o persistentes o a hacerse ampollosas que las localizadas en cualquier otro sitio. Entre las complicaciones de las picaduras de artrópodos figuran la aparición de impétigo, foliculitis, celulitis, linfangitis y reacciones de hipersensibilidad anafiláctica grave, en especial tras la picadura de algunos himenópteros. Las anomalías histológicas son variables según el artrópodo, el tiempo de evolución de la lesión y la reactividad del huésped. Las lesiones urticiformes agudas tienden a mostrar una vesiculación central en la que hay numerosos eosinófilos. Las pápulas se acompañan a menudo de edema dérmico y un infiltrado inflamatorio perivascular mixto, superficial y profundo, que suele contener eosinófilos. A veces, sin embargo, el infiltrado celular dérmico es tan denso que hace sospechar la presencia de un



Fig. 688.2 Pápulas rojizas marronáceas en la urticaria papulosa.

linfoma. Muchos niños pequeños presentan un edema cutáneo extenso no eritematoso ni doloroso (*sweatbug syndrome*) tras una picadura de mosquito que debe distinguirse de una celulitis (la cual se manifiesta con dolor y eritema) y responde al tratamiento con antihistamínicos orales. Las partes de la boca que quedan retenidas inducen una reacción granulomatosa de cuerpo extraño.

La **urticaria papulosa** aparece principalmente en la primera década de la vida. Puede ocurrir en cualquier época del año. Las especies responsables más habituales son moscas, ácaros, chinches, mosquitos, níguas y piojos de animales. Los afectados por urticaria papulosa tienen lesiones transicionales en diferentes estadios de evolución entre pápulas de inicio retardado y habones de aparición inmediata. La lesión más característica es una pápula edematosas rojiza marrón (fig. 688.2). Una lesión concreta suele comenzar como un habón que se sustituye por una pápula. Una picadura puede inducir una reacción de tipo «ide» en zonas localizadas a distancia de picaduras quiescentes en forma de máculas eritematosas, pápulas o placas urticiformes. Después de una o dos estaciones, la reacción progresiva de esta forma transitoria a otra urticiforme de hipersensibilidad inmediata.

Algunas de las picaduras de artrópodos más habituales son las debidas a pulgas humanas, de perros o de gatos (familia *Pulicidae*). Los huevos, que se suelen localizar en zonas polvorrientas y grietas en el suelo, dan lugar a larvas que forman capullos. El estado de capullo puede durar más de 1 año; la pulga eclosiona en respuesta a las vibraciones de los pasos y justifica las infestaciones que suelen tener los propietarios de una construcción que se ha abierto recientemente. Las pulgas del perro adulto pueden vivir sin ingerir sangre durante unos 60 días. Los ataques por pulgas son más frecuentes cuando no pueden atacar a su huésped habitual; las pulgas de los perros y los gatos son más voraces y problemáticas cuando se adquieren en zonas donde suelte estar la mascota que cuando se entra en contacto directo con ella. Las picaduras de pulgas tienden a agruparse de forma lineal o irregular en las extremidades inferiores. Con frecuencia no se ven las pulgas en el cuerpo de la mascota. Para el diagnóstico de las picaduras de pulgas resulta útil el examen de restos de material del lugar donde duerme el animal. Estos restos se recogen sacudiendo el lugar donde duerme dentro de una bolsa de plástico y examinando el contenido en busca de pulgas o sus huevos, larvas o heces.

TRATAMIENTO

El tratamiento se centra en aliviar el prurito con antihistamínicos orales y compresas frías. También pueden emplearse corticosteroides tópicos de potencia elevada. Los antihistamínicos tópicos son potentes sensibilizantes y no tienen cabida en el tratamiento de las reacciones a picaduras de insectos. Cuando se producen numerosas reacciones graves, en especial en torno a los ojos, se puede utilizar un ciclo corto de esteroides sistémicos. Los repelentes de insectos que contienen *N,N*-diethyl-3-metilbenzamida (DEET) ofrecen una protección moderada contra mosquitos, pulgas, moscas y garrapatas, pero son relativamente ineficaces contra avispas, abejas y abejorros. Para ser eficaz, el DEET debe aplicarse sobre la piel expuesta y la ropa. La protección más eficaz contra mosquitos, piojos corporales y otros artrópodos que se alimentan de sangre consiste en el uso de ropas impregnadas con DEET y permeterina. Estas medidas no son eficaces contra los mosquitos *Phlebotomus* que transmiten la leishmaniasis. Debido a esta toxicidad potencial, debe optarse por la dosis más pequeña de DEET eficaz. Otros repelentes de insectos son picaridina (moscas, mosquitos, garrapatas), IR3535 (mosquitos), aceite de limón, eucalipto (mosquitos) y citronela (mosquitos). En la tabla 688.2 se enumeran los métodos para eliminar las chinches de la cama.

Tabla 688.2 Educación del paciente para eliminar las chinches

DETECCIÓN

- Buscar insectos de color marrón no más grandes que las semillas de una manzana en el colchón, el sofá, y las cortinas y en lugares oscuros de la habitación (especialmente en grietas de las paredes, hendiduras de colchones de muelles y en el mobiliario)
- Buscar manchas negras en el colchón o rastros de sangre en las sábanas

ELIMINACIÓN

- Contactar con una compañía de tratamiento de plagas
- Lavar la ropa a 60 °C o congelar la ropa delicada, pasar la aspiradora y limpiar la casa antes de la visita de la empresa de plagas
- Colaborar con profesionales que estén acostumbrados a lidiar con la infestación de chinches de cama para aumentar la eficacia de la erradicación

PREVENCIÓN

- Examinar cuidadosamente el mobiliario de segunda mano para garantizar la ausencia de chinches antes de comprarlo para que no contamine nuestra casa
- Al dormir en hoteles, incluso en establecimientos de gama alta, levantar el colchón en busca de chinches o manchas negras
- No deje el equipaje en lugares oscuros, cerca de los muebles o cerca de su cama. Antes de acostarse, cierre las maletas y póngalas en el baño, en la bañera o en la cabina de ducha

De Bernardeschi C, Le Cleach L, Delaunay P, Chosidow O: Bed bug infestation. BMJ 346:f138, 2013.

Se tiene que realizar un esfuerzo para identificar y erradicar el organismo responsable. Se deben explorar cuidadosamente las mascotas. Se deben descontaminar los espacios existentes entre las plantas de los edificios, los aleros y otras zonas de la casa o exteriores frecuentados por animales y aves. También se tienen que descontaminar los rodapiés, las grietas, los colchones, las alfombras, los muebles y las zonas donde duermen los animales. Entre los compuestos eficaces para liberar las casas de pulgas cabe citar el lindano, los piretroides y los tiocianatos orgánicos. Las mascotas infestadas con pulgas se tratan con polvos que contengan rotenona, piretroides, malatió o metoxicloro. El lufenurón, un producto que impide la reproducción de las moscas, es eficaz para animales en formulaciones oral e inyectable. El fipronil es eficaz como producto tópico para la prevención de la infestación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

688.2 Escabiosis (sarna)

Daren A. Diiorio y Stephen R. Humphrey

La escabiosis está producida por la formación de túneles y la liberación de sustancias tóxicas o antígenicas por la hembra del ácaro *Sarcopeltis scabiei var. hominis*. El factor más importante que determina el contagio es el contacto físico extenso y prolongado con una persona afectada. Las personas con mayor riesgo son los niños y las parejas sexuales de los individuos afectados. En raras ocasiones se transmite a través de fómites, dado que el ácaro muere en 2-3 días fuera de la superficie cutánea.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La hembra adulta del ácaro mide aproximadamente 0,4 mm de longitud, tiene 4 pares de patas y un cuerpo hemisférico marcado por surcos transversales, espinas marrones y espículas en la superficie dorsal. El macho tiene la mitad del tamaño de la hembra y una morfología semejante. Después de la impregnación de la superficie cutánea, una hembra grávida exuda sustancias queratolíticas y excava en el estrato córneo, formando a menudo un túnel superficial en 30 minutos. Va progresando gradualmente a 0,5-5 mm/24 horas en el límite del estrato granuloso. Deposita de 10 a 25 huevos ovales y numerosas bolitas de heces marrones (escíbalos) a diario. Cuando el depósito de huevos ha finalizado muere en el interior del túnel al cabo de 4-5 semanas. Los huevos eclosionan en 3-5 días, liberando larvas que se mueven por la superficie cutánea para formar ninfas. En aproximadamente 2-3 semanas alcanzan la madurez. Se produce el apareamiento, y la hembra grávida invade la piel para completar el ciclo vital.

Tabla 688.3 Diferentes formas de presentación de la escabiosis

FORMAS DE PRESENTACIÓN DE LA ESCABIOSIS	POBLACIÓN ESPECÍFICA DE ALTO RIESGO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES LIMITADOS
Escabiosis clásica (escabiosis vulgar)	Lactantes y niños; adultos sexualmente activos; hombres que tienen sexo con hombres	Prurito intenso generalizado, peor de noche; pápulas pruriginosas inflamatorias localizadas en las membranas interdigitales de los dedos, zonas flexoras de las muñecas, codos, axilas, glúteos, genitales, senos femeninos; las lesiones y el prurito respetan la cara, la cabeza y el cuello; las lesiones secundarias incluyen eczematización, excoriación, impétigo	Dermatitis herpetiforme, reacciones farmacológicas, eczema, pediculosis del cuerpo, liquen plano, pitiriasis rosada
Escabiosis del cuero cabelludo	Lactantes y niños; adultos mayores institucionalizados; pacientes con SIDA; pacientes con escabiosis costrosa previa	Lesiones papulares costrosas atípicas en el cuero cabelludo, cara, palmas y plantas	Dermatomiositis, culebrilla, dermatitis seborreica
Escabiosis costrosa (escabiosis noruega, sarna noruega, sarna costrosa)	Adultos mayores institucionalizados; personas con trastorno del desarrollo intelectual institucionalizados (síndrome de Down); vagabundos, especialmente si son positivos a VIH; todos los pacientes inmunocomprometidos, particularmente aquellos con SIDA o positivos a VIH o HTLV-1; personas trasplantadas; pacientes con tratamientos corticoideos prolongados y quimioterapia	Lesión papular hiperqueratósica psoriasisiforme en el cuero cabelludo, cara, cuello, manos, pies, con afectación extensa de las uñas; es común la eczematización y el impétigo	Dermatitis de contacto, reacciones a fármacos, eczema, eritrodermia, ictiosis, psoriasis
Escabiosis nodular	Adultos sexualmente activos; hombres que tienen sexo con hombres; hombres con VIH positivo > mujeres con VIH positivo	Nódulos violáceos pruriginosos localizados en los genitales masculinos, ingles, axilas, que representan una reacción de hipersensibilidad a los antígenos del ácaro	Acropustulosis, dermatitis atópica, enfermedad de Darier, lupus eritematoso, papulosis linfomatosa, urticaria papulosa, vasculitis necrotizante, sífilis secundaria

HTLV-1, virus linfotrópico de células T humanas tipo 1.

De Bennett JE, Blaser MJ, Dolin R, et al: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier/Saunders, Table 295.1, p 3252.**Fig. 688.3** Túneles clásicos en la escabiosis.**Fig. 688.4** Escabiosis. Tras aplicar un marcador de tinta oscura, la tinta ha penetrado y resaltado un túnel. La tinta se retiene después de limpiar la superficie con un algodón empapado en alcohol. (De Habif TP: Clinical dermatology, ed 6, Philadelphia, 2016, Elsevier. Fig 15-16.)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En un huésped inmunocompetente la escabiosis se precede de un prurito intenso, especialmente durante la noche (tabla 688.3). El primer signo de la infestación consiste con frecuencia en pápulas eritematosas de 1-2 mm, algunas de ellas excoriadas, costrosas o descamativas. La lesión clásica de la escabiosis son los túneles alargados (figs. 688.3 y 688.4), aunque en los lactantes pueden no verse. En estos es relativamente frecuente observar ampollas y pústulas. La erupción también puede estar formada por habones, pápulas, vesículas y una dermatitis eczematoso superpuesta (fig. 688.5). En los lactantes se suelen afectar las palmas, las plantas, la cara y el cuero cabelludo. En los niños mayores y los adolescentes el cuadro clínico es similar al de los adultos, en quienes las localizaciones más habituales son los espacios interdigitales, las zonas flexoras de las muñecas, los pliegues axilares

anteriores, los tobillos, los glúteos, el ombligo y la zona del cinturón, las ingles y los genitales en los varones y las aréolas en las mujeres. La cabeza, el cuello, las palmas y las plantas suelen estar respetadas. En una variante menos frecuente denominada escabiosis nodular predominan los nódulos rojizos marrones, localizados a menudo en las zonas cubiertas, como las axilas, las ingles y los genitales. Otras características que ayudan al diagnóstico son la ausencia de lesiones faciales, la existencia de otros miembros de la familia



Fig. 688.5 A, Escabiosis difusa en un lactante. La cara está respetada. Las lesiones son más numerosas alrededor de las axilas, el pecho y el abdomen. B, Sarna. La infestación de las palmas y las plantas es frecuente en los lactantes. Todas las vesículas se han roto. (De Habif TP, editor: Clinical dermatology, ed 4, Philadelphia, 2004, Mosby, Figs. 15.8 y 15.9.)

afectados, la mala respuesta tras la aplicación de antibióticos tópicos y la mejoría transitoria con el tratamiento con corticosteroides tópicos. Si no se trata puede evolucionar a una dermatitis eczematosa, impétigo, ectima, folliculitis, furunculosis, celulitis, linfangitis y una reacción de tipo «ide». Se ha descrito en los niños una glomerulonefritis a partir de lesiones de escabiosis impetiginizadas. En algunas zonas tropicales la sarna es la principal causa de pioderma. La infestación inicial se sigue de un periodo de latencia de alrededor de 1 mes. El prurito puede estar ausente y las lesiones pueden ser poco evidentes en los contactos con quienes son portadores asintomáticos. Sin embargo, en la reinfección, la reacción contra los antígenos del ácaro se manifiesta al cabo de horas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la escabiosis se puede realizar a partir de la clínica, pero se confirma mediante la identificación microscópica de los ácaros (fig. 688.6A), los huevos y los escíbalos (v. fig. 688.6B) en los restos epiteliales. El raspado da positivo más a menudo cuando se obtiene de los túneles o las pápulas recientes. Un método fiable consiste en aplicar una gota de aceite mineral en la lesión seleccionada, rasparla con una hoja de bisturí del n.º 15 y transferir el aceite y el raspado a un porta de vidrio.

El diagnóstico diferencial depende del tipo de lesión presente. Los túneles son prácticamente patognomónicos de escabiosis humana. Las lesiones papulovesiculosa se confunden con la urticaria papulosa, la escabiosis canina, la varicela, los exantemas víricos, los exantemas medicamentosos, la dermatitis herpetiforme y la folliculitis. Las lesiones eczematosas se parecen a la dermatitis atópica y la dermatitis seborreica y se puedan sospechar enfermedades ampollosas de la infancia infrecuentes en los niños con lesiones predominantemente ampollosas. La escabiosis nodular se puede confundir con la urticaria pigmentosa y la histiocitosis de células de Langerhans. El examen histológico de la escabiosis nodular revela un infiltrado perivascular, profundo y denso de linfocitos, histiocitos, células plasmáticas y células mononucleares atípicas, que puede recordar a neoplasias linfáticas malignas.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección de la escabiosis es la aplicación de crema de permeterina al 5% sobre toda la superficie corporal, desde el cuello hacia abajo, insistiendo en las zonas más afectadas, que es además el tratamiento habitual (tabla 688.4). La escabiosis se localiza con frecuencia por encima del cuello en los lactantes (menores de 2 años), por lo que también precisan tratamiento del cuero cabelludo. La medicación se tiene que dejar sobre la piel durante 8-12 horas. Si es necesario, se vuelve a aplicar la semana siguiente durante otras 8-12 horas. Otras alternativas terapéuticas incluyen la pomada de azufre al 5-10% y la loción o la crema de crotamítol al 10%. El lindano al 1% en crema o loción se debe usar solo como un tratamiento alternativo, debido a su riesgo de toxicidad sistémica. En las infestaciones

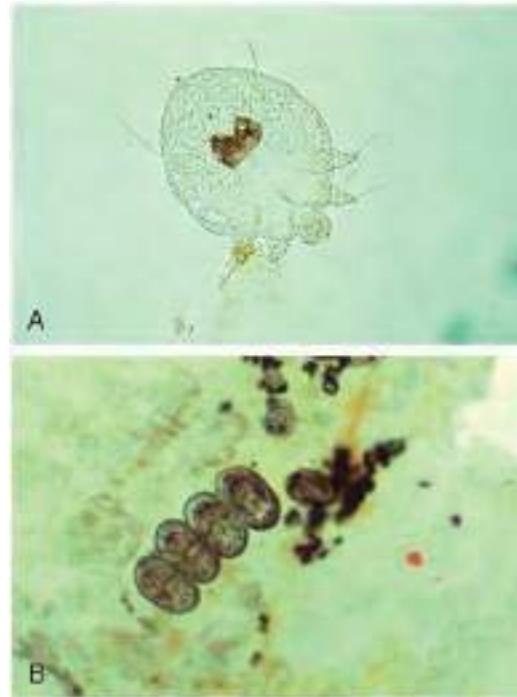


Fig. 688.6 A, Ácaro de escabiosis humana obtenido mediante raspado. B, Huevos y escíbalos en la escabiosis.

graves o en los pacientes inmunodeprimidos puede usarse ivermectina oral a una dosis de 200 µg/kg por dosis, 2 dosis por vía oral separadas 2 semanas (uso no prescrito). También se ha usado una sola dosis de ivermectina (200 µg/kg) en pacientes inmunocompetentes, observándose una mejoría (curación) en el 60% a las 2 semanas y el 89% a las 4 semanas del tratamiento (v. tabla 688.4).

La transmisión de los ácaros es poco probable tras 24 horas de tratamiento. El prurito, que es consecuencia de la hipersensibilidad contra el ácaro, permanece durante muchos días y se alivia mediante un corticosteroide tópico. Cuando el prurito persiste durante más de 2 semanas después del tratamiento y aparecen nuevas lesiones, el paciente tiene que volver a ser explorado en busca de ácaros. Los nódulos son muy resistentes al tratamiento

Tabla 688.4 Tratamientos actuales recomendados para la escabiosis

ESCABICIDAS	¿APROBADO POR LA FDA?	CATEGORÍA DURANTE EL EMBARAZO*	PLAN DE DOSIFICACIÓN	PERFIL DE SEGURIDAD	CONTRAINDICACIONES
Crema de permeterina al 5%	Sí	B	Se aplica desde el cuello para abajo; se lava 8-14 horas después; buena actividad residual, pero se recomienda una segunda aplicación 1 semana después	Excelente; picor y pinchazos cuando se aplica	Reacciones alérgicas previas; lactantes <2 meses de edad; lactancia materna
Lindano al 1% en loción o crema	Sí	B	Se aplica 30-60 ml desde el cuello para abajo; se lava 8-12 horas después; no actividad residual; aumenta la resistencia al fármaco	Toxicidad potencial del sistema nervioso central por intoxicación por organoclorados, normalmente se manifiesta con convulsiones, con sobreaplicación e ingesta	Trastorno convulsivo previo; lactantes y niños <6 meses de edad; embarazadas; lactancia materna
Crotamitón al 10% en crema o loción	Sí	C	Se aplica del cuello para abajo en dos noches consecutivas; se lava 24 horas después de la segunda aplicación	Excelente; no muy efectivo; exacerba el picor	Ninguna
Pomada de azufre al 2-10%	No	C	Se aplica durante 2-3 días y después se lava	Excelente; no muy efectivo	Alergia al azufre previa
Benzoato de bencilo al 10-25% en loción	No	Ninguna	Dos aplicaciones durante 24 horas dentro de un intervalo de 1 día a 1 semana	Irritante; exacerba el prurito; puede inducir una dermatitis irritante de contacto y una xerosis cutánea pruriginosa	Eczema previo
Malatió al 0,5% en loción, Malatió al 1% en champú (no disponible en Estados Unidos)	No	B	95% ovicida; muerte rápida (5 min); buena actividad residual; aumenta la resistencia al fármaco	El vehículo alcohólico isopropilo inflamable 78%, produce picor en los ojos, piel, mucosa; aumenta la resistencia al fármaco; riesgo de intoxicación por organofosfatos si sobreaplicación o ingesta	Lactantes y niños <6 meses de edad; embarazo; lactancia materna
Ivermectina	Sí	C	200 µg/kg dosis única, se puede repetir en 14-15 días; no ovicida, se recomienda encarecidamente la segunda dosis en el día 14 o 15; se recomienda para escabiosis endémica o epidémica en instituciones o campos de refugiados	Excelente; puede causar náuseas y vómitos; se debe tomar con el estómago vacío y con agua	Seguridad desconocida durante el embarazo; probablemente seguro durante la lactancia materna; no recomendado en niños menores de 5 años de edad o peso <15 kg

*Categorías de seguridad en embarazadas por la US Food and Drug Administration: A, seguridad demostrada; B, seguridad probable; C, seguridad incierta; D, inseguro; X, altamente inseguro.

De Bennett JE, Blaser MJ, Dolin R, et al: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier/Saunders, Table 295.2, p 3253.

y pueden tardar varios meses en desaparecer. Se ha de tratar a toda la familia y a los cuidadores del niño infestado. Se tienen que lavar con agua caliente y secar con mucho calor las prendas de vestir, las ropas de cama y las toallas. La ropa y otros artículos (como animales de peluche) que no pueden lavarse pueden limpiarse en seco o almacenarse en bolsas entre 3 días y 1 semana, ya que el ácaro morirá al separarse del huésped humano.

SARNA NORUEGA (COSTROSA)

La variante noruega de la escabiosis humana es muy contagiosa y aparece principalmente en individuos con retraso mental o físico, en especial los que residen en instituciones y padecen síndrome de Down, los pacientes con disminución de la sensibilidad cutánea (lepra, espina bifida), los pacientes con una enfermedad sistémica grave (leucemia, diabetes) y los inmunodeprimidos (infectados por el VIH). Los individuos afectados se encuentran infestados por numerosos ácaros que habitan en las escamas y las costras de la piel y el cuero cabelludo (fig. 688.7). Las uñas se tornan gruesas y distróficas. Los restos subungueales están poblados por numerosos ácaros. La infestación se acompaña a menudo de linfadenopatías generalizadas y eosinofilia. Existe una ortoqueratosis y una parakeratosis masivas con numerosos ácaros, hiperplasia epidérmica psoriasisiforme, focos de espongiosis y abscesos neutrófilos. Se cree que este proceso representa una respuesta inmunitaria defectuosa del huésped contra el organismo. El tratamiento es difícil y precisa medidas estrictas de aislamiento, retirar las escamas gruesas y aplicaciones repetidas, pero cuidadosas, de permeterina al 5% en crema. La ivermectina (200-250 µg/kg) se ha empleado con éxito como tratamiento en dosis única en los casos refractarios, sobre todo en los infectados por el VIH. Puede ser necesario administrar una segunda dosis pasada una semana. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense no ha aprobado este fármaco para el tratamiento de la escabiosis.

sis y abscesos neutrófilos. Se cree que este proceso representa una respuesta inmunitaria defectuosa del huésped contra el organismo. El tratamiento es difícil y precisa medidas estrictas de aislamiento, retirar las escamas gruesas y aplicaciones repetidas, pero cuidadosas, de permeterina al 5% en crema. La ivermectina (200-250 µg/kg) se ha empleado con éxito como tratamiento en dosis única en los casos refractarios, sobre todo en los infectados por el VIH. Puede ser necesario administrar una segunda dosis pasada una semana. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense no ha aprobado este fármaco para el tratamiento de la escabiosis.

SARNA CANINA

La sarna canina está causada por *S. scabiei* var. *canis*, el ácaro del perro asociado a la sarna. En los seres humanos la erupción, que se suele adquirir al abrazar un cachorro infestado, se manifiesta con pápulas diminutas, vesículas y habones y placas eczematosas excoriadas. No hay túneles, dado que el ácaro no suele habitar el estrato córneo humano. El exantema es pruriginoso y tiene predilección por los brazos, el tórax y el abdomen, las zonas que suelen contactar con los perros. El inicio es rápido y suele aparecer 1-10 días después de la exposición, probablemente como resultado de una reacción de hipersensibilidad a los antígenos del ácaro. Es raro recoger ácaros



Fig. 688.7 Sarna costrosa (noruega) en la superficie extensora del codo infectada secundariamente con *Staphylococcus aureus*. Obsérvese la confluencia de las costras y pústulas y la similitud de la lesión con la psoriasis, tanto en su aspecto hiperqueratósico como en su ubicación en una superficie extensora. Los factores de riesgo para la sarna costrosa incluyen el inmunocompromiso por edad avanzada, la terapia prolongada con glucocorticoides, la quimioterapia contra el cáncer y la infección por VIH o virus linfotrópico de células T humanas tipo 1. (De Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, Suurmond D: Color atlas and synopsis of clinical dermatology, ed 4, New York, 2001, McGraw-Hill, p 841.)

o huevos de raspados de la piel humana. La enfermedad es autolimitada porque el ser humano no es un huésped adecuado. Suele ser suficiente con bañarse y cambiarse de ropa. Es necesario apartar o tratar al animal infestado. Resulta útil el tratamiento sintomático del prurito. En raras ocasiones se identifica el ácaro en las muestras de raspados de la piel del niño afectado; en estos casos, se erradica mediante el mismo tratamiento que se utiliza en la escabiosis humana.

OTROS TIPOS DE SARNA

Otros ácaros producen lesiones en los seres humanos, entre ellos la nigua o el ácaro de la cosecha (*Eutrombicula alfreddugesi*), que suele vivir en la hierba, los arbustos, las viñas y los tallos de los cereales. La larva tiene una boca en forma de gancho, lo que le permite adherirse a la piel, sin hacer túneles, para obtener sangre con que alimentarse, más frecuentemente de las piernas. Los ácaros de las aves afectan a quienes están en contacto estrecho con pollos y aves de corral. Los seres humanos a veces se ven afectados por los ácaros de las aves que han infestado un nido situado en una ventana, un ático, las ventilaciones de la calefacción o el aire acondicionado. La forma de afectación cutánea es variable y se pueden encontrar grupos de pápulas, habones y vesículas en las muñecas, el cuello, el tórax, el ombligo y los pliegues axilares anteriores. Es habitual que se lleve a cabo una investigación exhaustiva antes de localizar el origen de la dermatitis.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.



Fig. 688.8 Liendres intactas en un pelo humano.

de las costuras de la ropa. El huevo o liendre se encuentran en el pelo o las fibras de la ropa, pero no directamente sobre el cuerpo. Los huevos eclosionan en 1-2 semanas y precisan otra semana para madurar. Una vez que el huevo eclosiona, la liendre permanece unida al pelo como un saco vacío de quitina. Las larvas recién eclosionadas mueren a no ser que obtengan alimento en 24 horas y cada pocos días a partir de entonces. Tanto las ninfas como los adultos se alimentan de sangre humana, inyectan sus jugos salivales en el huésped y depositan su materia fecal en la piel. Los síntomas de la infestación no aparecen inmediatamente, sino que precisan la sensibilización del individuo. El síntoma más característico de todos los tipos de pediculosis es el prurito.

La **pediculosis del cuerpo** es rara en los niños excepto en condiciones de higiene deficiente, especialmente en los climas más fríos en los que la ropa no se cambia con demasiada frecuencia. El parásito se transmite principalmente a través de prendas de vestir o ropa de cama contaminada. La lesión principal consiste en una pequeña mácula o pápula eritematosa, muy pruriginosa, con un punto hemorrágico central que se localiza en los hombros, el tronco o los glúteos. Entre las lesiones que pueden acompañar figuran excoriaciones, habones y placas eczematosas, que se pueden infectar secundariamente. La infestación masiva se ha asociado a síntomas constitucionales como fiebre, malestar general y cefalea. La infestación crónica da lugar a la «piel del vagabundo», que se manifiesta como placas liquenificadas, descamativas e hiperpigmentadas, localizadas sobre todo en el tronco. El piojo se encuentra en la piel solo de manera transitoria cuando se está alimentando. El resto del tiempo se localiza en las costuras de la ropa. Las liendres se unen firmemente a las fibras de la ropa y son viables durante más de 1 mes. Estas eclosionan cuando encuentran el calor del cuerpo del huésped en el momento en que se vuelve a poner la ropa. El tratamiento consiste en mejorar la higiene y lavar con agua caliente toda las prendas de vestir y ropas de cama infestadas. Una temperatura uniforme de 65 °C, seca o húmeda, durante 15-30 minutos, destruye todos los huevos y piojos. Otra opción es dejar la ropa guardada a 25-30 °C durante 2 semanas.

La **pediculosis de la cabeza** es una infestación muy pruriginosa producida por el piojo en el cuero cabelludo. Es la forma más frecuente de piojos en afectar a los niños, en particular los de 3-12 años. Los modos de transmisión más importantes son el contacto cabeza con cabeza y los fómites. Durante los meses de verano en numerosas zonas de Estados Unidos y durante todo el año en los trópicos, la transmisión de los piojos tiene lugar al compartir peines, cepillos o toallas. Los huevos son translúcidos y miden 0,5 mm, se encuentran cerca de la zona proximal del tallo piloso y se adhieren a uno de los lados del pelo (fig. 688.8). Una liendre no se puede desplazar ni extraer del tallo piloso con los dedos. Cuando se produce un traumatismo por el rascado y pioderma secundaria, aparecen lesiones en el cuero cabelludo y linfadenopatías cervicales y occitales. La pediculosis no provoca alopecia,

688.3 Pediculosis

Daren A. Diorio y Stephen R. Humphrey

Hay tres tipos de piojos que son parásitos obligados del ser humano: el piojo del cuerpo o la ropa (*Pediculus humanus corporis*), el de la cabeza (*Pediculus humanus capitis*) y el del pubis o ladilla (*Phthirus pubis*). Solo el piojo del cuerpo actúa como vector de enfermedades (tifus, fiebre de las trincheras, fiebre recurrente). Los piojos del cuerpo y la cabeza tienen unas características físicas similares. Su longitud aproximada es de 2-4 mm. El piojo del pubis presenta una longitud de solo 1-2 mm y es más ancho que largo, lo que le da un aspecto de cangrejo. La hembra vive aproximadamente 1 mes y deposita 3-10 huevos diarios en el ser humano. Sin embargo, el piojo del cuerpo suele dejar los huevos en el interior o cerca

Tabla 688.5 Fármacos para los piojos de la cabeza

FÁRMACO	RESISTENCIA	LÍMITES DE EDAD O DE PESO APROBADOS POR LA FDA	DOSIS Y ADMINISTRACIÓN	COSTE*/TAMAÑO
Ivermectina al 0,5% en loción	No	6 meses	Aplicar en el pelo seco y el cuero cabelludo durante 10 min y después aclarar [†]	297,60 \$/4 oz
Ivermectina en comprimidos [‡]	No	15 kg [§]	200-400 µg/kg v.o. una vez; repetir 7-10 días más tarde	9,30 \$
Spinosad al 0,9% en suspensión	No	6 meses	Aplicar sobre el pelo seco durante 10 min, aclarar después; repetir 7 días más tarde si fuera necesario [¶]	246,10 \$/4 oz
Benzil alcohol al 5% en loción	No	6 meses	Aplicar sobre el pelo seco durante 10 min, aclarar después; repetir 7 días más tarde ^{**}	181,30 \$/8 oz
Piretrinas con butóxido de piperonilo en champú ^{††}	Sí	2 años	Aplicar sobre el pelo seco durante 10 min, a continuación champú; repetir 7-10 días más tarde	15,00 \$/8 oz ^{‡‡} 20,00 \$/8 oz ^{‡‡}
Permetrina al 1% en crema para aclarar ^{††}	Sí	2 meses	Aplicar en el pelo lavado con champú y secado con una toalla durante 10 min, aclarar después; repetir 7 días más tarde	18,00 \$/4 oz ^{‡‡} 21,00 \$/4 oz ^{‡‡}
Malatión al 0,5% en loción	No en Estados Unidos	6 años ^{§§}	Aplicar en el pelo seco durante 8-12 horas, lavar luego con champú; repetir 7-9 días más tarde si fuera necesario ^{¶¶}	221,70 \$/2 oz 246,40 \$/2 oz

*WAC aproximado para el tamaño indicado. El WAC se extrae de un catálogo publicado o una lista de precios y puede no representar el precio de coste actual. Fuente: AnalySource Monthly, November 5, 2016. Editado con el permiso de First Databank, Inc. Todos los derechos reservados. Copyright 2016. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy. El coste total del tratamiento puede variar dependiendo de la longitud del cabello y el número de aplicaciones requeridas para completar la erradicación de los piojos.

[†]El fabricante recomienda un solo uso, el tubo de 4 oz de ivermectina tópica por aplicación.

[‡]No aprobado por la FDA para el tratamiento de los piojos del pelo.

[§]La seguridad y la eficacia de la ivermectina oral no se ha establecido en niños que pesan <15 kg.

^{||}Coste de dos comprimidos de 3 mg (una dosis para un niño de 30 kg de peso a la dosis más baja).

[¶]El fabricante recomienda usar un bote de suspensión de spinosad 0,9% de 4 oz (120 ml) por aplicación.

^{**}La cantidad de benzil alcohol al 5% en loción recomendada por aplicación depende de la longitud del pelo.

^{††}Disponible sin prescripción médica.

^{‡‡}Coste aproximado según walgreens.com. Acceso en noviembre 10, 2016.

^{§§}La seguridad y la eficacia del malatión en loción no se ha podido establecer en niños <6 años.

^{¶¶}En ensayos clínicos, los pacientes usaban un máximo de 2 fl oz de malatión en loción por aplicación.

^{†††}Una o dos aplicaciones de 20 minutos también han sido eficaces (Meinking TL, Vicaria M, Eyerdam DH, et al: Efficacy of a reduced application time of Ovide lotion (0.5% malathion) compared to Nix creme rinse (1% permethrin) for the treatment of head lice. *Pediatr Dermatol* 21:670-674, 2004.).

FDA, US Food and Drug Administration; WAC, coste de adquisición de mayorista o precio publicado por el fabricante a mayoristas.

De The Medical Letter: Drugs for head lice. *Med Lett Drugs Ther* 58:150-152, 2016.

pero sí la puede producir la pioderma secundaria. El piojo de la cabeza es una de las causas principales de piodermitas del cuero cabelludo, en especial en los ambientes tropicales. Los piojos no son siempre visibles, pero las liendres se detectan en el pelo, más a menudo en la zona occipital y sobre las orejas y raramente en la barba o el vello púbico. En el cuello y los pabellones auriculares se puede apreciar una dermatitis. También puede aparecer una reacción de tipo «ide», que consiste en pápulas y placas eritematosas localizadas principalmente en el tronco. Por razones desconocidas, el piojo de la cabeza no suele infestar a los sujetos afroamericanos, lo cual está relacionado probablemente con el diámetro, la forma o la naturaleza ensortijada de los tallos de sus pelos (lo que condiciona que el piojo tenga más dificultades para sujetarse al tallo).

En el caso de resistencia (lo cual es común) de los piojos de la cabeza a los piretroides, el malatión al 0,5% en isopropanol es el tratamiento de elección; se aplica sobre el pelo seco hasta que el pelo y el cuero cabelludo estén húmedos y se deja durante 12 horas. Puede ser necesaria una nueva aplicación a los 7-9 días del tratamiento inicial. Este producto es inflamable, por lo que se debe tener cuidado y evitar las llamas. El malatión, al igual que el champú de lindano, no está indicado para su uso en neonatos o lactantes; sin embargo, otros medicamentos adicionales aprobados para el tratamiento de los piojos de la cabeza difíciles de tratar son el spinosad (en niños mayores de 6 meses), la loción de benzil alcohol (en mayores de 6 meses) y la ivermectina (tabla 688.5). Todos los que comparten la vivienda deben tratarse al mismo tiempo. Las liendres se pueden retirar con un peine de cerdas finas después de aplicar una toalla húmeda al cuero cabelludo durante 30 minutos. Las prendas de vestir y la ropa de cama se tienen que lavar en agua muy caliente (>55°) y después secarlos al menos durante 10 minutos al nivel más alto o mediante lavado en seco; los cepillos y peines se deben cambiar o recubrirse con una sustancia que destruya los piojos durante 15 minutos y después lavarlos en

agua hirviendo. Si el objeto no puede ser lavado, puede ser sellado en una bolsa de plástico durante 48 horas. Los niños pueden acudir al colegio tras el tratamiento inicial.

La **pediculosis del pubis** se transmite por contacto de piel con piel o sexual con un individuo infestado; la posibilidad de contraer el piojo en un contacto sexual es del 95%. La infestación se suele encontrar en adolescentes, aunque los niños pequeños pueden adquirir el piojo del pubis en las pestañas. El paciente experimenta prurito entre moderado e intenso y puede manifestar una pioderma secundaria debido al raspado. Las excoriaciones tienden a ser más superficiales y la infección secundaria es menos frecuente que en la pediculosis del cuerpo. Las máculas cerúreas son manchas grisáceas, normalmente <1 cm de diámetro, que surgen en la zona del pubis y el tórax, el abdomen y los muslos. Se pueden ver a simple vista, con una lupa o al microscopio liendres translúcidas ovales, firmemente adheridas al tallo del pelo (v. fig. 688.8). Cuando se desplazan los dedos por el pelo infestado se aprecia una sensación de raspado como consecuencia de las liendres adheridas. El piojo adulto es más difícil de detectar que los del cuerpo o la cabeza dado su bajo nivel de actividad y su cuerpo más pequeño y translúcido. Debido a que el piojo del pubis puede desplazarse o transferirse a otros sitios a través de fómites, el pelo terminal del tronco, los muslos, las axilas, la barba y las pestañas se deben explorar para detectar liendres. Se tiene que considerar la coexistencia de otras enfermedades venéreas. El tratamiento se realiza con la aplicación durante 10 minutos de piretrina. A los 7-10 días se precisa un nuevo tratamiento. La infestación de las pestañas se trata con la aplicación de vaselina durante 3-5 veces cada 24 horas durante 8-10 días. Las prendas de vestir, las toallas y la ropa de cama pueden estar contaminadas con pelos infestados de liendres, por lo que se tienen que lavar o realizar una limpieza en seco meticulosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

688.4 Erupción del bañista de mar

Daren A. DiDorio y Stephen R. Humphrey

La erupción del bañista de mar consiste en una dermatosis muy pruriginosa constituida por pápulas inflamatorias que aparecen aproximadamente 12 horas después del baño en agua salada, en especial en los lugares del cuerpo cubiertos por el bañador. La erupción se ha descrito principalmente relacionada con baños en las aguas de Florida y el Caribe. Las lesiones, que pueden ser pústulas, vesículas y placas urticiformes, son más numerosas en los individuos que se dejan el bañador puesto durante un tiempo prolongado tras salir del agua. La erupción se puede acompañar de síntomas sistémicos, tales como cansancio, malestar, fiebre, escalofríos, náuseas y cefalea. En una de las series más extensas, alrededor del 40% de los niños menores de 16 años presentó fiebre. La duración del prurito y la erupción cutánea es de 1-2 semanas. Las lesiones constan de un infiltrado perivascular superficial y profundo de linfocitos, eosinófilos y neutrófilos. La erupción parece deberse a una reacción de hipersensibilidad al veneno de larvas de la medusa en dedal (*Linuche unguiculata*). El tratamiento es en gran medida sintomático. Los corticosteroides tópicos potentes producen alivio en algunos casos.

Capítulo 689

Acné

Wendy E. Kim

ACNÉ VULGAR

El acné, en especial en la forma comedoniana, afecta al 80% de los adolescentes.

Patogenia

Las lesiones de acné vulgar se originan en los folículos sebáceos, que son glándulas sebáceas grandes multilobuladas que drenan sus productos en el conducto folicular. La lesión inicial del acné es el microcomedón, que progresará a un comedón. Un comedón consiste en un saco folicular dilatado, revestido de epitelio y lleno de material queratinizado en láminas, lípidos y bacterias. Un comedón abierto, conocido como **punto negro**, tiene un orificio pilosebáceo que permite visualizar el tapón. Este tipo de comedón presenta menos tendencia a inflamarse que el cerrado o punto blanco, que solo tiene un pequeño orificio de apertura. Una pápula inflamatoria o nódulo se forma a partir de un comedón que se ha roto y excreta el contenido folicular a la dermis subyacente, lo que induce una respuesta inflamatoria neutrófila. Cuando la reacción inflamatoria no está abierta a la superficie aparece una pápula o pústula. Si el infiltrado inflamatorio se encuentra en la dermis profunda se forma un nódulo. La supuración y, a veces, una reacción de células gigantes contra la queratina y el pelo son el motivo de que surjan lesiones nódulo-quísticas. Estas lesiones no son verdaderos quistes, sino masas licuadas de restos inflamatorios.

Las principales alteraciones patogénicas en el acné son: 1) la queratinización anómala del epitelio folicular, que produce impactación de las células queratinizadas en la luz del folículo, 2) el aumento de la secreción de sebo por la glándula sebácea, 3) la proliferación de *Cutibacterium acnes* (antes *Propionibacterium acnes*) en el folículo, y 4) la inflamación. El **acné comedoniano** (fig. 689.1), sobre todo en la zona centrofacial, constituye con frecuencia el primer signo de maduración puberal. Durante la pubertad, las glándulas sebáceas aumentan de tamaño y se incrementa la secreción sebácea en respuesta a la mayor actividad de los andrógenos, principalmente de origen suprarrenal. La mayor parte de los pacientes con acné no presenta alteraciones endocrinas importantes. Es probable que la mayor respuesta del sebocito a los andrógenos influya a la hora de determinar la gravedad del acné en un paciente dado. Los sebocitos y los queratinocitos foliculares contienen 5 α -reductasa y 3 β y 17 β -hidroxisteroide deshidrogenasa, que son capaces de metabolizar andrógenos. Un número significativo de mujeres con acné (25-50%), en especial en caso de acné papulopustuloso leve, percibe que este empeora alrededor de 1 semana antes de la menstruación.

La secreción sebácea recién formada está compuesta de una mezcla de triglicéridos, ésteres círeos, escualeno y ésteres de esterol. Las bacterias foliculares normales producen lipasas que hidrolizan los triglicéridos de la secreción sebácea a ácidos grasos libres. Los de cadena media (C8-C14)

actúan como iniciadores de la reacción inflamatoria. La secreción sebácea también actúa como un sustrato favorable para la proliferación de las bacterias. *C. acnes* parece ser el principal responsable de la formación de ácidos grasos libres. La densidad de *C. acnes* en la superficie cutánea no se correlaciona con la gravedad del acné. Si hay correlación entre la reducción en el recuento de *C. acnes* y una mejoría en el acné vulgar. Es probable que las proteasas, hialuronidasas y enzimas hidrolíticas bacterianas den lugar a material extracelular biológicamente activo que aumenta la permeabilidad del epitelio folicular. Los factores quimiotácticos liberados por las bacterias intrafoliculares atraen a neutrófilos y monocitos. Las enzimas lisosómicas de los neutrófilos, liberadas en el proceso de fagocitación de las bacterias, destruyen aún más la integridad de la pared folicular y potencian la reacción inflamatoria.

Manifestaciones clínicas

El acné vulgar se caracteriza por cuatro tipos básicos de lesiones: comedones abiertos y cerrados, pápulas, pústulas (fig. 689.2) y lesiones nódulo-quísticas (fig. 689.3 y tabla 689.1). Uno o más tipos de lesiones pueden ser los predominantes. En la forma más leve, que con frecuencia se observa en el inicio



Fig. 689.1 Acné principalmente comedoniano en una niña de 7 años.



Fig. 689.2 Pápulas y pústulas inflamatorias.



Fig. 689.3 Acné nódulo-quístico grave.

Tabla 689.1 Aproximación a la clasificación del acné

GRAVEDAD	DESCRIPCIÓN
Leve	Los comedones (lesiones no inflamatorias) son las lesiones principales. Pueden existir pápulas y pústulas, pero son pequeñas y en número escaso (generalmente <10)
Moderado	Número moderado de pápulas y pústulas (10-40) y comedones (10-40). También puede existir afectación leve de la espalda y el tronco
Moderadamente grave	Numerosas pápulas y pústulas (40-100), generalmente con muchos comedones (40-100) y lesiones inflamatorias, nodulares, más profundas y de mayor tamaño, ocasionales (hasta 5). Las extensas áreas afectadas son la cara, el tórax y la espalda
Grave	Acné nódulo-quístico y acné conglobata con lesiones grandes inflamatorias, numerosas lesiones pustulosas o nodulares, dolorosas, de gran tamaño, junto a numerosas pápulas, pústulas y comedones de menor tamaño

La American Academy of Dermatology reconoce que no hay una clasificación universalmente consensuada de los grados/severidad del acné.

Modificada de James WD: Clinical practice: acne, N Engl J Med 352: 1463-1472, 2005.



Fig. 689.4 Acné por cosméticos a lo largo de la línea de inserción del pelo.

de la adolescencia, las lesiones están limitadas a comedones en la zona centrofacial. Las lesiones también afectan al tórax, la zona superior de la espalda y las regiones deltoides. Cuando existen lesiones de predominio en la frente, en especial comedones cerrados, se suele relacionar con el uso prolongado de preparados grasos para el pelo (acné por cosméticos) (fig. 689.4). En los varones se aprecia con frecuencia una llamativa afectación del tronco. Las lesiones a menudo curan dejando un eritema o una hiperpigmentación postinflamatoria. Según la gravedad, la profundidad y la duración de las lesiones pueden quedar cicatrices punteadas, atróficas o hipertróficas. Es raro que el acné plantea dudas diagnósticas, aunque a veces las verrugas planas, la foliculitis y otros tipos de acné (inducidos por fármacos: glucocorticoides, esteroides anabolizantes, sales de oro, dactinomicina, isoniazida, litio, fenitoína, progesteronas) se confunden con el acné vulgar. El diagnóstico diferencial abarca la sarcoidosis, los angiofibromas, la queratosis pilar, el cloracné, la rosácea y los fibrofoliculomas.

Tratamiento

Con excepción de la terapia con isotretinoína, no existen datos de que el tratamiento precoz altere el curso del acné. Este se puede controlar y se puede evitar la aparición de cicatrices, pero el tratamiento de mantenimiento se debe prolongar hasta que la enfermedad ceda espontáneamente. El tratamiento se debe individualizar y se ha de intentar prevenir la formación de microcomedones mediante la reducción de la hiperqueratosis folicular, la producción de secreción sebácea y la población de *P. acnes* en los orificios foliculares y la síntesis de ácidos grasos libres. El control

Tabla 689.2 Regímenes de tratamiento habituales para el acné

ACNÉ COMEDONIANO
Retinoide tópico o
Ácido azelaíco o
Ácido salicílico
ACNÉ PAPULOPUSTULOSO LEVE
Retinoide tópico más
Peróxido de benzoílo o
Peróxido de benzoílo/antibiótico tópico o
Peróxido de benzoílo/antibiótico oral
ACNÉ PAPULOPUSTULOSO GRAVE O NODULAR
Retinoide tópico más
Peróxido de benzoílo y antibiótico oral o
Isotretinoína 1 mg/kg/día

inicial se consigue a las 6-8 semanas, en función de la gravedad del acné (tabla 689.2 y fig. 689.5).

También es importante controlar la repercusión emocional, potencialmente grave, del acné en los adolescentes. El pediatra tiene que ser consciente de que con frecuencia existe una escasa correlación entre la gravedad del acné y las consecuencias psicosociales, sobre todo en los adolescentes. Dado que el adolescente se preocupa por su aspecto, se debe ofrecer tratamiento aun a los más jóvenes en los que el acné es leve, ya que esto puede mejorar su autoestima.

Dieta

No existen datos que respalden que la ingestión de un tipo de alimento desencadene brotes de acné. Cuando un paciente está convencido de que cierto alimento empeora el acné resulta prudente evitarlo.

Clima

El clima parece influir en el acné de modo que se produce mejoría en el verano y el empeoramiento es más frecuente en el invierno. La remisión en el verano puede estar relacionada, en parte, con la relativa ausencia de estrés. La tensión emocional y el cansancio parecen exacerbar el acné en muchos casos; el mecanismo no está claro, aunque se ha propuesto que tiene que ver con un aumento de la respuesta corticosuprarrenal.

Limpieza

La limpieza con jabón y agua retira los lípidos de la superficie y confiere a la piel un aspecto menos graso, si bien no existen datos que apoyen que los lípidos de superficie intervengan en la formación del acné. Mediante el lavado solo se consigue secar y descamar la superficie, y casi cualquier jabón suave o astringente puede ser adecuado. El lavado repetitivo puede ser perjudicial, porque irrita y agrieta la piel. Los compuestos limpiadores que contienen abrasivos y queratolíticos (como azufre, resorcínol y ácido salicílico) pueden retirar temporalmente la secreción sebácea de la superficie cutánea. Tienen un efecto seante y descamativo y suprimen las lesiones de modo limitado. Sin embargo, no evitan la formación de microcomedones. No existen pruebas de que los preparados con alcohol o hexaclorofeno disminuyan el acné, ya que las bacterias de superficie no intervienen en la patogenia. Los cosméticos y los productos capilares grasos se deben suspender, dado que pueden exacerbar un acné preexistente y provocar un mayor taponamiento de los poros foliculares. La manipulación y la expresión de las lesiones faciales solo consiguen romper las lesiones intactas y originar una inflamación localizada.

Tratamiento tópico

Todas las preparaciones tópicas se deben utilizar durante 6-8 semanas antes de que se pueda valorar su eficacia. Para el acné leve se pueden emplear retinoides en monoterapia, aunque con frecuencia son más eficaces en combinación. Una combinación popular y eficaz consiste en el uso de gel de peróxido de benzoílo por la mañana y un retinoide por la noche (tabla 689.3).

Retinoides. Los retinoides tópicos son el **tratamiento de primera elección** del acné vulgar. Los retinoides tópicos ejercen numerosas acciones, como la inhibición de la formación y del número de microcomedones, la reducción de los comedones maduros, la reducción de las lesiones inflamatorias y la producción de la descamación normal del epitelio folicular. Los retinoides deben aplicarse diariamente a todas las áreas afectadas.

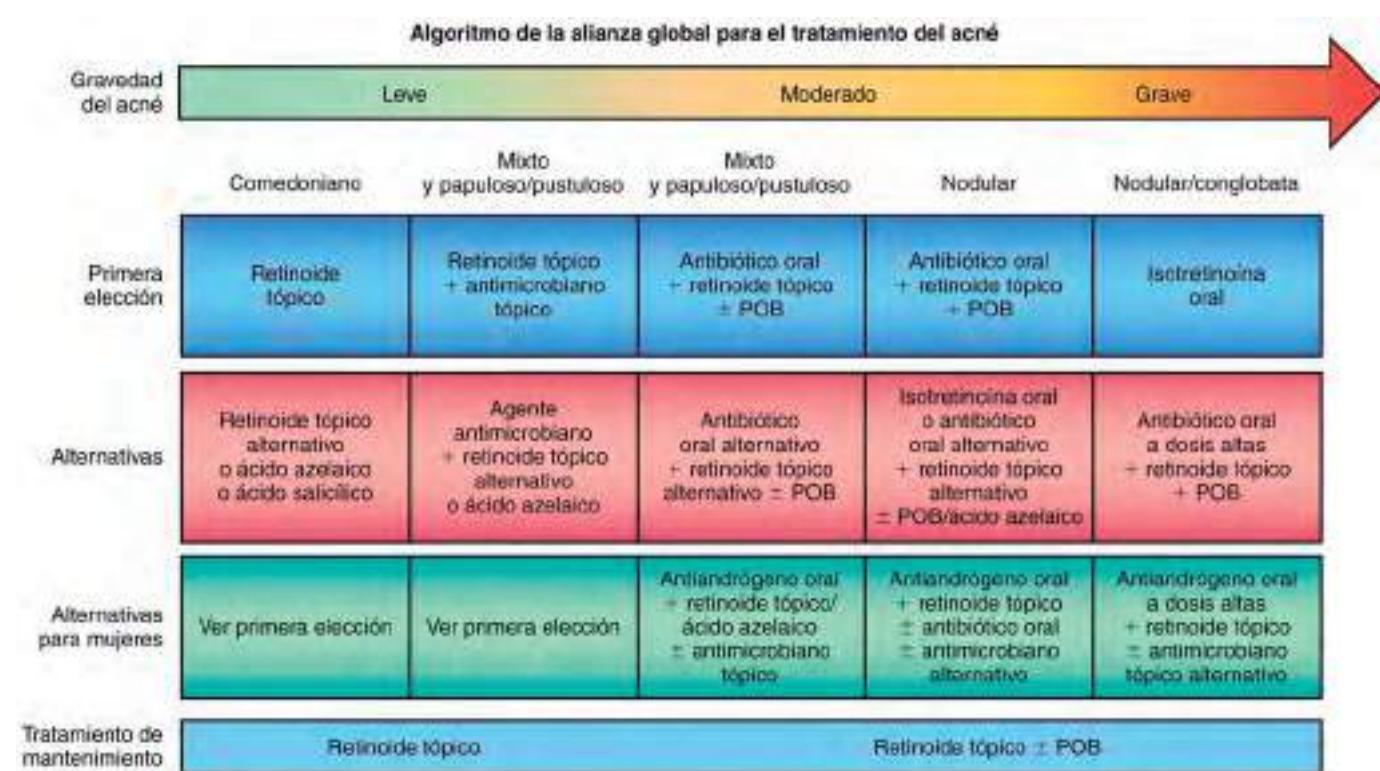


Fig. 689.5 Algoritmo de tratamiento del acné. POB, peróxido de benzoilo. (De Thiboutot D, Gollnick H; Global Alliance to Improve Acne, et al: New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne, J Am Acad Dermatol 60:S1-S50, 2009.)

Tabla 689.3 Recomendaciones para los tratamientos tópicos

- El peróxido de benzoilo o combinaciones con eritromicina o clindamicina son tratamientos eficaces para el acné leve y se recomiendan como monoterapia para el acné leve, o en combinación con un retinóide tópico, o terapia antibiótica sistémica para el acné moderado a grave
- El peróxido de benzoilo es eficaz en la prevención de la resistencia bacteriana y se recomienda para pacientes en tratamiento antibiótico tópico o sistémico
- Los antibióticos tópicos (p. ej., eritromicina y clindamicina) son tratamientos eficaces para el acné, pero no se recomiendan como monoterapia debido al riesgo de resistencia bacteriana
- Los retinoides tópicos son importantes para abordar el desarrollo y mantenimiento del acné y se recomiendan como monoterapia en el acné comedoniano principalmente o en combinación con antimicrobianos tópicos u orales en pacientes con acné mixto o lesiones de acné inflamatorias primarias
- El tratamiento con múltiples agentes tópicos que afectan a diferentes aspectos de la patogénesis del acné puede ser útil. La terapia combinada debe utilizarse en la mayoría de los pacientes con acné
- El adapaleno tópico, la tretinoína y el peróxido de benzoilo se pueden utilizar de forma segura en el tratamiento del acné preadolescente en niños
- El ácido azelaíco es un tratamiento adyuvante útil para el acné y se recomienda en el tratamiento de la despigmentación postinflamatoria
- La dapsona tópica al 5% en forma de gel se recomienda para el acné inflamatorio, particularmente en mujeres adultas con acné
- Hay evidencia limitada para apoyar las recomendaciones de azufre, nicotinamida, resorcinol, sulfacetamida de sodio, cloruro de aluminio y zinc en el tratamiento del acné

Los principales efectos secundarios de los retinoides son la irritación y la sequedad. No todos los pacientes toleran inicialmente el uso diario de un retinóide. Es prudente comenzar el tratamiento a días alternos o cada tres días e incrementar lentamente la frecuencia de aplicación, según sea la tolerancia. Los retinoides disponibles son la tretinoína, el adapaleno y el tarazoteno (**tabla 689.4**). Todos son aproximadamente igual de eficaces, aunque el adapaleno es menos irritante y el tarazoteno es ligeramente más irritante pero más efectivo.

Peróxido de benzoilo. El peróxido de benzoilo es principalmente un agente antimicrobiano. La ventaja que presenta sobre los antibióticos tópicos es que no aumenta las resistencias antimicrobianas. Se encuentra disponible en múltiples formulaciones y concentraciones. La formulación en gel es la preferida debido a su mejor estabilidad y a la liberación más consistente del ingrediente activo. Las lociones y las cremas limpiadoras resultan útiles para tratar superficies extensas como el tórax o la espalda. Al igual que con los retinoides, los principales efectos adversos son la irritación y la sequedad. El peróxido de benzoilo también puede decolorar la ropa.

Antibióticos tópicos. Los antibióticos tópicos están indicados para el tratamiento del acné inflamatorio. La clindamicina es el que se utiliza con mayor frecuencia, aunque no es tan eficaz como los antibióticos administrados por vía oral. No debería utilizarse como monoterapia, ya que no inhibe la formación de microcomedones y posee la capacidad de inducir la aparición de bacterias resistentes. La irritación y la sequedad son, por lo general, menores que con los retinoides o el peróxido de benzoilo. Los antibióticos tópicos deben utilizarse en combinación con otros productos. La más frecuente es peróxido de benzoilo/clindamicina. La combinación tretinoína/clindamicina también se puede usar.

Ácido azelaíco. La crema de ácido azelaíco al 20% posee propiedades antimicrobianas y queratolíticas moderadas. También puede facilitar la resolución rápida de la hiperpigmentación postinflamatoria.

Tratamiento sistémico

Los antibióticos, en especial la tetraciclina y sus derivados (v. **tabla 689.4**), están indicados en el tratamiento de los pacientes que no han respondido a las medicaciones tópicas, que tienen un acné papulopustuloso inflamatorio moderado a grave o nodulequístico o presentan tendencia a formar cicatrices (**tabla 689.5**). La tetraciclina y sus derivados actúan reduciendo el crecimiento y el metabolismo de *C. acnes*. También poseen propiedades

Tabla 689.4 Medicaciones para el tratamiento del acné

MEDICAMENTO	DOSIS	EFEKTOS SECUNDARIOS	OTRAS CONSIDERACIONES
AGENTES TÓPICOS			
<i>Retinoides</i>			
Tretinoína	Una aplicación por la noche, disponible al 0,025-0,1%*	Irritación (eritema y descamación)	Disponible en formulación genérica
Adapaleno	Una aplicación al día, por la noche o por la mañana; al 0,1-0,3%*	Mínima irritación	Genérico disponible al 0,1%
Tazaroteno [†]	Una aplicación por la noche; 0,05-0,1%*	Irritación	Hay datos limitados que indican que el tazaroteno es más eficaz que el resto
<i>Antimicrobianos</i>			
Peróxido de benzoílo, solo o con zinc, 2,5-10%	Una o dos aplicaciones al día	El peróxido de benzoílo puede decolorar las prendas de vestir y la ropa de cama	Disponible sin receta médica; las concentraciones al 2,5-5% son igual de eficaces y producen menos sequedad que la concentración al 10%
Clindamicina, eritromicina [‡]	Una o dos aplicaciones al día	Propensión a resistencias	Más efectivos para lesiones inflamatorias (mejor que para comedones); cuando se usan en monoterapia las resistencias son un problema
Asociación de peróxido de benzoílo y clindamicina o eritromicina; asociación de tretinoína y clindamicina	Una o dos aplicaciones al día	Efectos secundarios del peróxido de benzoílo (ropa con lejía o ropa de cama) y de los antibióticos tópicos (propensión a las resistencias)	La asociación es más eficaz que los antibióticos tópicos en monoterapia; se reduce la aparición de resistencias; el uso de productos individuales en asociación es más barato y parece igual de eficaz
<i>Otros agentes tópicos</i>			
Ácido azelaíco, sulfacetamida sódica-azufre, ácido salicílico [‡]	Una o dos aplicaciones al día	Bien tolerados	Tratamientos alternativos o complementarios eficaces
ANTIBIÓTICOS ORALES[§]			
Tetraciclina	250-500 mg una o dos veces al día	Molestias gastrointestinales, hipertensión intracraneal	Barato; posología limitada por la necesidad de tomarlos con el estómago vacío
Doxiciclina	50-100 mg una o dos veces al día	Fototoxicidad, hipertensión intracraneal, esofagitis, molestias gastrointestinales	La dosis de 20 mg solo es antiinflamatoria; datos limitados respecto a su eficacia
Minociclina	50-100 mg una o dos veces al día	Hiperpigmentación de dientes, mucosa bucal y piel; reacciones tipo lupus con tratamientos crónicos, hipertensión intracraneal, hipersensibilidad al fármaco	
Trimetoprima-sulfametoaxazol	Una dosis (160 mg de trimetoprima, 800 mg de sulfametoaxazol) cada 12 horas	Necrólisis epidérmica tóxica y erupciones alérgicas	La trimetoprima puede utilizarse sola a dosis de 300 mg/12 horas; escasa información disponible
Eritromicina [‡]	250-500 mg cada 12 horas	Trastornos gastrointestinales	Resistencias; eficacia limitada
AGENTES HORMONALES[¶]			
Espironolactona	50-200 mg en 1-2 dosis divididas	Irregularidades menstruales, mastodinia	Las dosis más elevadas son más eficaces, pero se acompañan de más efectos adversos; es mejor administrarla junto a anticonceptivos orales
Anticonceptivos orales con estrógenos	Diariamente	Entre los posibles efectos adversos se incluye la tromboembolia	
RETINOIDEOS ORALES			
Isotretinoína ^{**}	0,5-1,0 mg/kg/día en 2 dosis divididas	Defectos congénitos; es esencial seguir el programa de prevención del embarazo indicado por el fabricante, incluyendo dos pruebas iniciales de embarazo negativas; hipertrigliceridemia, elevación de los resultados de las pruebas de función hepática; alteraciones de la visión nocturna, hipertensión intracraneal benigna, sequedad labial, ocular, nasal, de la mucosa bucal y cutánea, las infecciones estafilocócicas secundarias y las artralgias y los trastornos del estado de ánimo son posibles efectos adversos comunes o importantes; se deben realizar pruebas de laboratorio mensuales para controlar los perfiles lipídicos y la función hepática hasta que la dosis se estabilice	El índice de recidivas es superior si el paciente es menor de 16 años al inicio del tratamiento, si el acné es muy grave y afecta el tronco, o si el fármaco se emplea en mujeres adultas

*Como crema o gel.

†El tazaroteno es un fármaco de categoría X en el embarazo: contraindicado en embarazadas.

‡La clindamicina, la eritromicina y el ácido azelaíco son fármacos de categoría B en el embarazo: no hay evidencia de riesgo en humanos.

§Los antibióticos orales están indicados para el acné moderado o grave, el acné en el tórax, la espalda o los hombros, y en pacientes con enfermedad inflamatoria en los que las asociaciones tópicas han fallado o no se toleran.

||Este fármaco pertenece a la categoría D en el embarazo: hay pruebas positivas de riesgo en el embarazo.

¶Los agentes hormonales solo se emplean en pacientes de sexo femenino.

**La isotretinoína es un fármaco de categoría X en el embarazo: contraindicado en embarazadas. Solo debe utilizarse en pacientes con acné grave que no responden a la asociación de tratamiento tópico y oral.

Modificada de James WD: Clinical practice: acne, N Engl J Med 352:1463-1472, 2005.

Tabla 689.5**Recomendaciones para la antibioterapia sistémica**

- Se recomiendan antibióticos sistémicos en el tratamiento del acné moderado y grave y formas de acné inflamatorio que son resistentes a los tratamientos tópicos
- La doxiciclina y la minociclina son más eficaces que la tetraciclina
- Aunque la eritromicina oral o la azitromicina pueden ser eficaces en el tratamiento del acné, su uso debe limitarse a aquellos que no pueden usar las tetraciclinas (p. ej., mujeres embarazadas o niños <8 años de edad). El uso de eritromicina debe restringirse debido a su mayor riesgo de resistencia bacteriana
- Se desaconseja el uso de antibióticos sistémicos distintos de las tetraciclinas y los macrólidos porque hay datos limitados para su uso en el acné. El uso de trimetoprima-sulfametoazol y trimetoprima debe restringirse a pacientes que no puedan tolerar las tetraciclinas o a pacientes resistentes al tratamiento
- El uso de antibióticos sistémicos debe limitarse a la duración más corta posible. Reevaluar a 3-4 meses para minimizar el desarrollo de resistencia bacteriana. No se recomienda la monoterapia con antibióticos sistémicos
- La terapia tópica concomitante con peróxido de benzoílo o un retinóide debe utilizarse con antibióticos sistémicos y para el mantenimiento después de la finalización de la terapia antibiótica sistémica

De Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al: Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(5):945-973 (Table VI, p 952).

antiinflamatorias. En la mayoría de los adolescentes, el tratamiento se administra dos veces al día, durante al menos 6-8 semanas, seguido de un descenso gradual hasta encontrar la dosis mínima eficaz. El fármaco debería administrarse siempre asociado con un retinóide tópico y con peróxido de benzoílo tópico, pero no con antibióticos tópicos. La absorción de la tetraciclina es inhibida por la comida, la leche, los suplementos de hierro, el gel de hidróxido de aluminio y las sales de calcio y magnesio. Se debe tomar con el estómago vacío 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. La minociclina y la doxiciclina pueden tomarse con las comidas. Los efectos adversos de la tetraciclina y sus derivados son raros. Entre los efectos secundarios de la tetraciclina figuran candidiasis vaginal, en especial en los que toman tetraciclinas a la vez que anticonceptivos orales, irritación gastrointestinal, reacciones fototóxicas, incluidas onicólisis y coloración marrón de las uñas, úlceras de esófago, inhibición del crecimiento fetal y tinción de los dientes en crecimiento, por lo que no se puede emplear durante el embarazo ni en los menores de 8 años. La doxiciclina es el derivado de tetraciclina más fotosensibilizante y es el que con mayor frecuencia provoca esofagitis. En raras ocasiones la minociclina puede producir mareos, hipertensión intracranial, coloración azulada de la piel y las mucosas, hepatitis y un síndrome similar al lupus, así como una reacción de hipersensibilidad farmacológica. Una posible complicación del uso prolongado de antibióticos sistémicos consiste en la proliferación de microorganismos gramnegativos (sobre todo *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*), que da lugar a una foliculitis grave y refractaria.

En las mujeres con acné y anomalías hormonales cuyo acné no responde al tratamiento con antibióticos, o que no son candidatas al tratamiento con isotretinoína, se tiene que valorar el tratamiento hormonal. Los anticonceptivos orales constituyen la forma principal de tratamiento hormonal. La espironolactona también ha demostrado ser eficaz.

La isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico) está indicada para el acné nódulo-quístico moderado a grave o grave que no haya respondido al tratamiento convencional. La dosis recomendada es de 0,5-1,0 mg/kg/24 horas. En Estados Unidos el ciclo habitual dura 16-20 semanas. Al final de un ciclo de isotretinoína el 70-80% de los casos está curado, el 10-20% precisa tratamiento convencional tópico y oral para mantener un control adecuado y el 10-20% recae y necesita un nuevo ciclo de isotretinoína. Las dosis <0,5 mg/kg/24 horas, o la dosis acumulada <120 mg/kg, se asocian a mayores cifras de fracaso del tratamiento y recaída. Si la enfermedad no está en remisión 2 meses después del primer ciclo de isotretinoína, se debe considerar un segundo ciclo. La isotretinoína reduce el tamaño y la secreción de las glándulas sebáceas, normaliza la queratinización folicular, evita la formación de nuevos microcomedones, disminuye la población de *C. acnes* y ejerce un efecto antiinflamatorio.

El uso de isotretinoína tiene numerosos efectos secundarios. Es muy teratógena y está absolutamente contraindicada en el embarazo. Se tiene que evitar el embarazo hasta 6 semanas después de suspender el tratamiento. Se requieren 2 o 3 métodos anticonceptivos y pruebas mensuales de embarazo. *La preocupación sobre posibles gestaciones a pesar del aviso ha llevado a iniciar programas de registro, iPLEDGE (www.ipledgeprogram.com), que precisan la colaboración del personal médico y la realización de cuidadosos controles ante la posibilidad de embarazo antes de prescribir isotretinoína.* Muchos pacientes experimentan queilitis, xerosis, epistaxis periódicas y blefaroconjuntivitis. Es frecuente que aumenten los valores de triglicéridos y colesterol séricos. Es importante descartar la preexistencia de alteraciones hepáticas o hiperlipidemia antes de comenzar el tratamiento y volver a valorar las pruebas de laboratorio 4 semanas después de iniciarla. Aunque son menos frecuentes, otros efectos secundarios son artralgias, mialgias, fragilidad transitoria del pelo, paroniquia, aumento de la susceptibilidad a las quemaduras solares, formación de granulomas piógenos y colonización de la piel por *Staphylococcus aureus*, que ocasiona impétigo, infección secundaria de dermatitis y foliculitis del cuero cabelludo. Es raro que aparezcan lesiones hiperostóticas en la columna vertebral después de más de 1 ciclo de isotretinoína. La utilización concomitante de tetraciclina e isotretinoína está contraindicada porque ambos fármacos, sobre todo cuando se utilizan juntos, pueden producir hipertensión intracranal benigna. Aunque no se ha confirmado una relación causa-efecto, los cambios de humor de origen farmacológico y los casos de depresión y/o suicidio obligan a valorar la existencia de una situación psicológica adecuada antes del tratamiento con isotretinoína y durante este. Se debate que el uso de isotretinoína produzca un mayor riesgo de padecer enfermedad intestinal inflamatoria.

Tratamiento quirúrgico

La inyección intralesional de una dosis baja (3-5 mg/ml) de un glucocorticoide de potencia media (p. ej., triamcinolona), con una aguja de calibre 30 G en una jeringa de tuberculina, acelera la curación de las lesiones nódulo-quísticas individuales dolorosas. La dermoabrasión o exfoliación con láser para minimizar las cicatrices se deben valorar solo después de que el proceso esté controlado. El tratamiento de las cicatrices se describe en la figura 689.6.

El papel del láser de colorante pulsado en el tratamiento del acné inflamatorio es controvertido y no concluyente.

ACNÉ INDUCIDO POR FÁRMACOS

Los pacientes puberales y pospuberales que están recibiendo tratamiento con corticosteroides sistémicos están predisuestos a presentar un acné inducido por esteroides. Se trata de una foliculitis monomorfa que aparece principalmente en la cara, el cuello, el tórax (fig. 689.7), los hombros, la parte superior de la espalda, los brazos y, más raramente, en el cuero cabelludo. El inicio tiene lugar unas 2 semanas después de comenzar el tratamiento con esteroides. Las lesiones son pequeñas pápulas eritematosas o pústulas que pueden ser profusas y que se encuentran en el mismo estadio de desarrollo. Pueden aparecer comedones, pero es raro que haya lesiones nódulo-quísticas o cicatrizes. A veces existe prurito. Aunque el acné esteroideo es relativamente refractario si se mantiene la medicación, la erupción responde al uso de tretinoína y gel de peróxido de benzoílo.

Otros fármacos que provocan lesiones acneiformes en individuos vulnerables son la isoniazida, la fenitoína, el fenobarbital, la trimetadiona, el carbonato de litio, los andrógenos (esteroides anabolizantes) y la vitamina B₁₂.

ACNÉ POR HALÓGENOS

La administración de fármacos que contienen yoduro y bromuro o, más raramente, la ingestión de grandes cantidades de productos con vitaminas y minerales o «alimentos sanos» con yodo, como el kelp, pueden inducir un acné por halógenos. Estas lesiones son a menudo muy inflamatorias. La suspensión del producto desencadenante y los preparados tópicos adecuados suelen conseguir buenas respuestas terapéuticas.

CLORACNÉ

El cloracné es consecuencia de un contacto externo, una inhalación o una ingestión de hidrocarburos aromáticos halogenados, como bifenilos polihalogenados, naftalenos polihalogenados y dioxinas. Las lesiones son fundamentalmente comedonianas. Es poco frecuente que aparezcan lesiones inflamatorias, aunque pueden surgir pápulas, pústulas, nódulos y quistes. La curación deja cicatrices atróficas o hipertróficas. La cara, la zona retroauricular, el cuello, las axilas, los genitales y el tórax son las zonas afectadas con mayor frecuencia. La nariz suele estar respetada. En los casos de exposición intensa hay hallazgos asociados tales como hepatitis, síntesis de porfirinas,

En pichuelos (V)	Onduladas (U)	Rectangulares (M)	Queloides	Hipertróficas
Excisión con sacabocados (si la base es profunda) Elevación e injerto Regeneración de la superficie con láser/dermoabrasión (si hay muchas cicatrices muy juntas) Exfoliación con ATC	Terapia combinada Microinjerto y subcisión + ± relleno Regeneración por microdermoabrasión Exfoliación profunda con ATC	Superficial ≤ 3 mm de diámetro-regeneración de la superficie cutánea con láser $>$ mm de diámetro-regeneración de la superficie cutánea con láser ± elevación con sacabocados Profunda ≤ 3 mm de diámetro-excisión con sacabocados $>$ mm de diámetro-excisión o elevación con sacabocados Termólisis fraccional (superficial o profunda) Regeneración por dermoabrasión con láser CO ₂	Corticosteroides intralesionales 5-FU intralesional Bleomicina intralesional Compresión Imiquimod tras escisión intralesional Crioterapia Láser de colorante pulsado Excisión + electroterapia	Corticosteroides intralesionales 5-FU intralesional Láser vascular Bleomicina intralesional Compresión Imiquimod tras escisión intralesional
Tratamiento adyuvante: retinoides tópicos durante 2 semanas antes y después del tratamiento, filtros solares, cremas hidratantes				

Láseres no ablativos en la enfermedad leve; láseres ablativos y fraccionales para las cicatrices moderadas

Fig. 689.6 Opciones terapéuticas para la cicatrices por acné. ATC, ácido tricloroacético, CO₂, dióxido de carbono; FU, fluorouracilo. (De Thiboutot D, Gollnick H; Global Alliance to Improve Acne y cols.: *New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne*, J Am Acad Dermatol 60:S1-S50, 2009.)



Fig. 689.7 Erupción papulosa monomorfa del acné por esteroides.



Fig. 689.8 Acné comedoniano en un neonato.

formación de ampollas en la piel expuesta al sol, hiperpigmentación, hipertricosis e hiperhidrosis palmaroplantar. El tratamiento con retinoides tópicos u orales puede resultar eficaz; el peróxido de benzoílo y los antibióticos suelen ser ineficaces.

ACNÉ NEONATAL

Aproximadamente el 20% de los neonatos normales presenta acné en el primer mes de vida. En las mejillas y la frente predominan pápulas y pustulas inflamatorias (fig. 689.8); no hay comedones. La causa del acné

neonatal es desconocida, pero se ha atribuido a una reacción inflamatoria a especies de *Pityrosporum* en lugar de ser un acné verdadero; por tanto, se ha propuesto el término pustulosis céfálica neonatal. Otras teorías son la transferencia placentaria de andrógenos maternos, unas glándulas suprarrenales neonatales hiperactivas y una respuesta hipersensible del órgano diana a las hormonas andrógenas. La erupción involuciona espontáneamente a lo largo de varios meses. El **tratamiento** no suele ser necesario. Si se desea, las lesiones se pueden tratar con antimicóticos tópicos y/o peróxido de benzoílo.



Fig. 689.9 Acné inflamatorio del lactante.

ACNÉ DEL LACTANTE

El acné del lactante suele aparecer entre los 3 meses y el primer año de vida y es más habitual en los niños que en las niñas. Las lesiones son más numerosas, pleomorfas, graves y persistentes que en el caso del acné neonatal (fig. 689.9). En la cara predominan los comedones abiertos y cerrados. Con frecuencia aparecen pápulas y pústulas, pero solo en ocasiones se encuentran lesiones nódulo-quísticas. En el 10-15% de los casos se aprecian cicatrices punteadas. El curso puede ser relativamente breve o las lesiones persisten durante muchos meses o años, aunque suelen desaparecer a la edad de 4 años. El uso de peróxido de benzoílo y tretinoína tópica suele aclarar la erupción en unas semanas. En ocasiones puede precisarse la utilización de eritromicina oral. Un niño con acné refractario justifica la búsqueda de una fuente de andrógenos, como un tumor virilizante o una hiperplasia suprarrenal congénita.

ACNÉ INFANTIL

El acné que comienza entre 1-7 años de edad no se considera normal. Aunque las glándulas de andrógenos neonatales secretan dosis altas de andrógenos durante el primer año de vida, se encuentran en reposo hasta la adrenarquia, que ocurre alrededor de los 7 años. Se debe considerar una alteración endocrina subyacente en aquellos pacientes que presentan acné en la infancia. La pubertad precoz, la hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío, o un tumor secretor de andrógenos pueden subyacer al acné en este grupo de edad. Se indica tratamiento para el exceso de andrógenos.

ACNÉ TROPICAL

Una forma grave de acné aparece en los climas tropicales; se cree debida al intenso calor y la humedad. La hidratación del orificio del conducto pilosebáceo incrementa el bloqueo del conducto. Los afectados tienden a tener antecedentes de acné en la adolescencia que estaba quiescente en el momento de la erupción. Las lesiones suelen aparecer en toda la espalda, el tórax, los glúteos y los muslos y predominan las pápulas supurativas y los nódulos. Se puede complicar con una infección secundaria por *S. aureus*. La erupción es refractaria al tratamiento si no se elimina el factor ambiental.

ACNÉ CONGLOBATA

El acné conglobata es una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva que afecta principalmente a varones, es más frecuente en la raza blanca que en la negra y empieza durante la adolescencia. Los pacientes tienen antecedentes de acné vulgar. La lesión esencial es el nódulo, aunque a menudo existe una mezcla de comedones con numerosas pápulas, pústulas, nódulos, quistes, abscesos y disección subcutánea con formación de fistulas con varios conductos. Es característica la aparición de cicatrices graves. La cara está relativamente respetada, pero se ven afectados la espalda y el tórax, los glúteos, el abdomen, los brazos y los muslos. El proceso inflamatorio se puede acompañar de síntomas constitucionales y anemia. En los cultivos de las lesiones se aprecian con frecuencia estafilococos coagulasa-positivos y estreptococos β-hemolíticos, si bien no parecen intervenir en la etiopatogenia. El acné conglobata aparece a veces asociado a hidradenitis supurativa y celulitis disecante del cuero cabelludo (como la tríada de oclusión folicular) y se puede complicar por una artritis erosiva y una espondiloartritis anquilosante. Los estudios endocrinológicos no aportan ningún dato. El tratamiento habitual del acné suele ser ineficaz. Puede precisarse un tratamiento sistémico con corticosteroides para suprimir la

intensa actividad inflamatoria. El tratamiento más eficaz es la isotretinoína, pero en algunos pacientes provoca un empeoramiento después de su inicio.

ACNÉ FULMINANTE (ACNÉ ULCEROSO FEBRIL AGUDO)

El acné fulminante se caracteriza por el inicio súbito de lesiones acneiformes ulceradas, extensas, inflamatorias y dolorosas en la espalda y el tórax de varones adolescentes. Lo que es característico es la tendencia de los grandes nódulos a formar placas ulceradas, costrosas, exudativas y necróticas. Las lesiones suelen respetar la cara y curan dejando cicatriz. En la mayoría de los pacientes existen antecedentes de acné papulopustuloso leve o nodular. Es frecuente que se acompañe de síntomas y signos constitucionales, entre ellos fiebre, debilidad, artralgias, mialgias, pérdida de peso y leucocitosis. Los hemocultivos son estériles. A veces aparecen lesiones pretibiales de crecimiento que surgen **lesiones osteolíticas**; los huesos afectados presentan un aspecto normal, una ligera esclerosis o un engrosamiento cuando curan. En caso de mialgias, artralgias y fiebre se pueden utilizar salicilatos. En primer lugar se administran corticosteroides (1 mg/kg de prednisona). Una semana después se añade isotretinoína (0,5-1 mg/kg). La dapsona puede ser eficaz cuando no se puede emplear isotretinoína. La dosis de corticosteroides se va disminuyendo a lo largo de 6 semanas aproximadamente. A no ser que existan datos de infección secundaria, no está indicada la utilización de antibióticos. Si se compara con el acné conglobata, el acné fulminante se presenta en pacientes más jóvenes, tiene un inicio más súbito, se asocia más a menudo a síntomas constitucionales y lesiones ulcerocostrosas y no se acompaña de comedones ni afecta a la cara tan a menudo.

Artritis piogénica con pioderma gangrenoso y acné (síndrome de PAPA) (v. cap. 188).

Osteomielitis crónica recurrente multifocal/síndrome de sinovitis, acnén, pustulosis, hiperostosis, osteítis (SAPHO) (v. cap. 188).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 690

Tumores cutáneos

Jesse P. Hirner y Kari L. Martin

Véase también el capítulo 614.

QUISTE EPIDÉRMICO DE INCLUSIÓN (QUISTE EPIDERMOIDE)

Los quistes epidermoides son los nódulos más frecuentemente observados en los niños. Este quiste es un nódulo bien delimitado, cupuliforme, firme, que se mueve libremente y tiene el color de la piel (v. fig. 690.1), que presenta a menudo una depresión o un punto central que corresponde a un poro dilatado y taponado de un folículo pilosebáceo. Los quistes epidérmicos aparecen con mayor frecuencia en la cara, el cuello, el tórax y la zona superior de la espalda y pueden inflamarse de forma periódica e infectarse secundariamente, en especial cuando se asocian a acné vulgar. La pared del quiste se puede romper e inducir una reacción inflamatoria en la dermis. Dicha pared deriva del infundíbulo folicular. La cavidad está rellena de un material queratinizado con una consistencia caseosa. Los quistes epidérmicos surgen por la oclusión de los folículos pilosebáceos, la implantación de células epidérmicas en la dermis como consecuencia de una lesión que penetra en la epidermis o de restos de células epidérmicas. En el síndrome de Gardner y el síndrome del carcinoma basocelular nevoide se aprecian múltiples quistes epidérmicos. Está indicada la extirpación del quiste con toda la pared y su contenido, sobre todo cuando el quiste se inflama de forma recurrente. A un quiste fluctuante se le debe realizar una incisión y drenaje y, si hay eritema perilesional, se trata con antibióticos o corticosteroides intralesionales. Cuando se resuelve la inflamación el quiste se extirpa.

MILIO

El milio es un quiste subepidérmico de queratina, perlado, blanco o amarillento, firme y de 1-2 mm de diámetro. Los milios que aparecen en los recién



Fig. 690.1 Quiste del color de la piel en la región frontal.



Fig. 690.3 Quiste pilar en la región anterior del cuero cabelludo.



Fig. 690.2 Múltiples pápulas blanquecinas cupuliformes en la nariz y las mejillas de un portador de la mutación *FLCN* de 31 años. (De Menko FH, van Steensel MAM, Giraud S, et al: *Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management*. Lancet 10:1199–1206, 2009, Fig. 1.)

nacidos se explican en el capítulo 666. Los milios secundarios aparecen asociados a enfermedades ampollosas subepidérmicas y tras dermoabrasión u otras lesiones cutáneas. Consisten en quistes de retención producidos por la hiperproliferación de un epitelio lesionado e histológicamente son indistinguibles de los milios primarios. Los que surgen después de ampollas suelen derivar de los conductos de las glándulas sudoríparas ecrinas, aunque también pueden hacerlo del folículo piloso, el conducto sebáceo o la epidermis. Solo se diferencian de un quiste epidermoide por su menor tamaño y su localización superficial.

FIBROFOLICULOMA

Estas lesiones suelen aparecer en la adolescencia tardía o en adultos jóvenes, y se caracterizan por múltiples pápulas cupuliformes de color blanco en la nariz, las mejillas y el cuello, y a veces en el tronco o las orejas (fig. 690.2). Se asocian al síndrome canceroso familiar de **Birt-Hogg-Dubé**, un trastorno autosómico dominante secundario a una mutación en el gen de supresión tumoral de la foliculina (*FLCN*). Se asocia a quistes pulmonares, neumotórax, carcinoma de células renales y otros tumores benignos o malignos.

QUISTE PILAR (QUISTE TRIQUILÉMICO)

Un quiste pilar puede ser clínicamente indistinguible de los quistes epidermoides. Consiste en un nódulo liso, firme, móvil y predomina en el cuero cabelludo (fig. 690.3). En ocasiones aparece en la cara, el cuello o el tronco. Estos quistes se pueden inflamar y, a veces, supurar y se ulceran. La pared del quiste está compuesta de células epiteliales escamosas estratificadas con uniones intercelulares poco claras. La capa de células periféricas de la pared está dispuesta en empalizada, lo cual no se ve en los quistes epidérmicos. No se aprecia capa granulosa. La cavidad quística contiene un material denso queratinizado eosinófilo homogéneo y en el 25% de los casos se observa calcificación. La tendencia a presentar quistes pilares se hereda de un modo autosómico dominante. Suele existir más de un quiste en el mismo paciente. En el síndrome de Gardner suelen aparecer numerosos quistes pilares o epidermoides, tumores desmoides, fibromas, lipomas y osteomas asociados



Fig. 690.4 Pilomatricoma. Tumor firme con coloración azulada de la piel suprayacente.

a poliposis o adenocarcinoma de colon. Los quistes pilares se pueden separar fácilmente de la dermis.

PILOMATRICOMA (PILOMATRIXOMA)

Es el segundo tipo de nódulo observado con mayor frecuencia en los niños. El pilomatricoma es un tumor benigno que aparece como un nódulo dérmico profundo o subcutáneo, firme, solitario, de 3 a 30 mm y localizado en la cabeza, el cuello y las extremidades superiores. La epidermis suprayacente suele ser normal. El tumor puede localizarse más superficialmente, lo que confiere a la piel suprayacente una coloración azul rojiza (fig. 690.4). Se pueden encontrar pilomatricomas múltiples en los pacientes con disftro miotónica, síndrome de Gardner, síndrome de Rubinstein-Taybi y síndrome de Turner. En general, los pilomatricomas no son hereditarios. En el estudio histológico se aprecian islotes de células epiteliales de formas irregulares con «células fantasma» eosinofílicas, anucleadas, incluidas en un estroma celular. En el 75% de los tumores se encuentran depósitos de calcio. Los pilomatricomas son consecuencia de mutaciones en la betacatenina.

TRICOEPITELIOMA

El tricoepitelioma es una pápula lisa, redondeada, firme, del color de la piel normal y de 2-8 mm que deriva de folículos pilosos inmaduros. Los tricoepiteliomas suelen aparecer como lesiones únicas en la cara durante la infancia o al inicio de la vida adulta. Los tricoepiteliomas múltiples se heredan como un rasgo autosómico dominante (tipo 1, gen *CYLD*; tipo 2, gen *9p21* actualmente sin identificar), aparecen en la infancia o la pubertad y gradualmente surgen nuevas lesiones en los pliegues nasofaciales, la nariz, la frente y el labio superior; en ocasiones, aparecen en el cuero cabelludo, el cuello y la zona superior del tronco. Al microscopio, estos tumores benignos se caracterizan por quistes queratinizados compuestos por un centro completamente queratinizado rodeado de células basófilas que adoptan un patrón adenóideo. El tratamiento tópico con imiquimod puede resultar eficaz. La extirpación quirúrgica se ha utilizado como tratamiento, hasta disponer de crioterapia, electrocirugía y vaporización con láser.

QUISTES ERUPTIVOS DEL VELLO

Los quistes eruptivos del vello son pápulas de 1 a 3 mm, asintomáticas, folículares, del color de la piel normal, blandas y situadas en el tórax (fig. 690.5). Pueden hacerse costrosas o umbilicadas. Los folículos pilosos de vello anómalo se ocluyen en el infundíbulo, lo que origina una retención del pelo y una dilatación quística de la zona proximal del folículo. La mayoría de los casos son crónicos, pero se ha descrito su remisión espontánea.

ESTEATOCISTOMA MÚLTIPLE

El esteatocistoma múltiple es una enfermedad autosómica dominante (gen KRT17) que se suele iniciar en la adolescencia o al comienzo de la vida adulta en forma de numerosos quistes blandos o firmes que están adheridos a la piel subyacente y que oscilan de 3 mm a 3 cm de diámetro. Cuando se puncionan drenan un material oleoso o caseoso. Las localizaciones predilectas son la región esternal, las axilas, los brazos y el escroto. La pared del quiste tiene numerosos pliegues y en el lado de la luz hay una capa córnea eosinófila, gruesa y homogénea, y no hay capa granulosa. En la pared del quiste se aprecian lóbulos de glándulas sebáceas aplastados, y en la cavidad quística existe lanugo, que parece, por lo demás, vacía (un artefacto del procesamiento).

SIRINGOMA

Los siringomas son tumores benignos que consisten en pápulas blandas, pequeñas, del color de la piel normal o marrón amarillento y aparecen en la cara, en especial en la zona periorbitaria (fig. 690.6). Otras localizaciones frecuentes son las axilas, la región umbilical y el pubis. A menudo aparecen durante la pubertad y son más habituales en las mujeres. Los siringomas eruptivos aparecen en brotes en la zona anterior del tronco durante la infancia o la adolescencia. Un siringoma deriva de la zona intraepitelial del conducto de la glándula sudorípara. Solo tienen importancia estética. Las lesiones escasas se pueden extirpar, pero a menudo son demasiado numerosas para poder llevarlo a cabo.

FIBROMA DIGITAL INFANTIL

El fibroma digital infantil es un nódulo firme, liso y eritematoso o del color de la piel localizado en el dorso o la superficie lateral de la falange distal del dedo de la mano o el pie. Más del 80% de estos tumores aparecen en la lactancia o pueden existir al nacer. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y aparecen como tumores «que se tocan» en dedos opuestos. En general, son asintomáticas, pero pueden provocar deformidades en flexión en los dedos. Clínicamente, las lesiones son semejantes a fibromas, leiomiomas, angiofibromas, fibroqueratoma digital adquirido, dedo accesorio o quistes mucosos. El diagnóstico se confirma al encontrar numerosos fibroblastos fusiformes que contienen pequeños cuerpos de inclusión citoplasmáticos densos, redondos y eosinófilos compuestos por microfilamentos de actina. En torno al 75% de los pacientes presenta recurrencias locales después de la extirpación simple. Dado que el tumor no metastatiza y puede remitir espontáneamente en 2-3 años, se recomienda adoptar una actitud expectante. Cuando hay alteraciones funcionales o deformidades en flexión del dedo se debe extirpar el tumor.

DERMATOFIBROMA (HISTIOCITOMA)

El dermatofibroma es un tumor dérmico benigno pedunculado, nodular (fig. 690.7) o plano y que suele ser bien delimitado y firme, aunque

a veces es blando a la palpación. La piel suprayacente habitualmente está hiperpigmentada; puede ser brillante o queratósica, y presenta una hendidura cuando se aprieta el tumor. Los dermatofibromas tienen un tamaño que oscila entre 0,5 y 10 mm, aparecen con mayor frecuencia en las extremidades y suelen ser asintomáticos, aunque pueden ser pruriginosos. Están compuestos de fibroblastos, colágeno joven y maduro, capilares e histiocitos en diferentes proporciones, formando un nódulo en la dermis de bordes mal definidos. La etiología es desconocida, pero los traumatismos, como la picadura de un insecto o la folliculitis, parecen inducir una fibroplasia reactiva. El diagnóstico diferencial engloba los quistes epidérmicos, el xantogranuloma juvenil, las cicatrices hipertróficas y el neurofibroma. Los dermatofibromas se pueden extirpar o no tratar de acuerdo con las preferencias del paciente. En general, persisten de forma indefinida.

XANTOGRANULOMA JUVENIL

El xantogranuloma juvenil consiste en una pápula o un nódulo (fig. 690.8) firme, cupuliforme, amarillento, rosado o anaranjado y de tamaño variable, entre unos 5 mm y 4 cm. La media de edad de aparición es a los 2 años. Estos nódulos son 10 veces más frecuentes en la raza blanca que en la negra. Las localizaciones más habituales son el cuero cabelludo, la cara y la zona



Fig. 690.6 Siringomas. Pápulas amarillas múltiples próximas al ojo.



Fig. 690.5 Quistes eruptivos del vello. Pápulas múltiples en el tórax.



Fig. 690.7 Dermatofibroma. Variante nodular rojiza marronácea.

superior del tronco; pueden aparecer lesiones numerosas o aisladas. En la mucosa oral surgen lesiones nodulares. El diagnóstico se realiza generalmente de forma clínica. En el estudio histológico, la lesión madura se caracteriza por un infiltrado dérmico de histiocitos cargados de lípidos, mezclados con células inflamatorias y células gigantes de Touton. Clínicamente, las lesiones son similares a la urticaria pigmentosa papulonodular, los dermatofibromas y los xantomas de la hiperlipoproteinemia, pero se diferencian de todos ellos por los hallazgos histológicos.

Los lactantes afectados están casi siempre sanos y los valores sanguíneos de los lípidos no están elevados. En el 20% de los niños con xantogranulomas juveniles se observan manchas café con leche. A veces hay infiltrados xantogranulomatosos en los tejidos oculares. Este proceso puede conducir a la formación de glaucoma, hipema, uveítis, heterocromía del iris, iritis o proptosis aguda. Debe preocupar la posibilidad de afectación intraocular cuando aparecen en pacientes <2 años de edad, hay lesiones múltiples, o la localización es periocular. Parece haber una asociación entre el xantogranuloma juvenil, la neurofibromatosis y la leucemia en la infancia, más a menudo con la leucemia mielocítica crónica juvenil. No es preciso extirpar

estas lesiones benignas de xantogranuloma juvenil, dado que la mayoría remite de forma espontánea en los primeros años de vida. Puede apreciarse despigmentación residual y atrofia.

LIPOMA

Los lipomas son acumulaciones benignas de tejido graso en el tronco, el cuello o las zonas proximales de las extremidades. Se trata de masas subcutáneas blandas, compresibles y lobuladas. En el síndrome de Gardner surgen lesiones múltiples. A veces se complican con atrofia, calcificación, licuefacción o cambios xantomatosos. Un lipoma consta de células grasas normales rodeadas por una delgada cápsula de tejido conjuntivo. Representan un defecto estético que se puede extirpar. Los lipomas múltiples, que son idénticos a los que aparecen de forma aislada, se heredan de forma autosómica dominante y aparecen en torno a la tercera década de vida en los pacientes con lipomatosis múltiple familiar. Los lipomas pueden ser intraabdominales, intramusculares o subcutáneos. La lipomatosis congénita se manifiesta en los primeros meses de vida como grandes masas grasas subcutáneas en el tórax, que se extienden hasta el músculo esquelético. La lipomatosis congénita también constituye una manifestación del síndrome de Proteus (sobrecrecimiento/hiperplasia cutánea, tejido conjuntivo, mutación en *AKT1*). Los angiolipomas se manifiestan en forma de numerosos nódulos subcutáneos dolorosos en los brazos y el tronco.

El **síndrome CLOVES** (sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevos epidérmicos y escoliosis/anomalías esqueléticas vertebrales) suele ser un trastorno esporádico causado por una mutación en el gen *PIK3CA* con una masa lipomatosa asimétrica en el tronco presente en el momento de nacer. Otros rasgos consisten en macrodactilia, malformaciones vasculares (flujo bajo), nevo epidérmico lineal y anomalías renales. El diagnóstico diferencial abarca los síndromes de Proteus, Klippel-Trenaunay y Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

Las mutaciones somáticas del *PIK3CA* y las mutaciones en la vía AKT-mTOR relacionada (espectro de crecimiento excesivo relacionado con *PIK3CA*) se asocian con síndromes de crecimiento segmentario excesivo ([figs. 690.9 y 690.10](#)). Además del crecimiento excesivo de tejido regional/localizado, hay un espectro de malformaciones (hemimegalencefalía, macrodactilia, linfática, hemihipertrofia muscular, nevo epidérmico, capilar, polidactilia, sindactilia).



Fig. 690.8 Xantogranuloma juvenil. Pápula naranja solitaria.

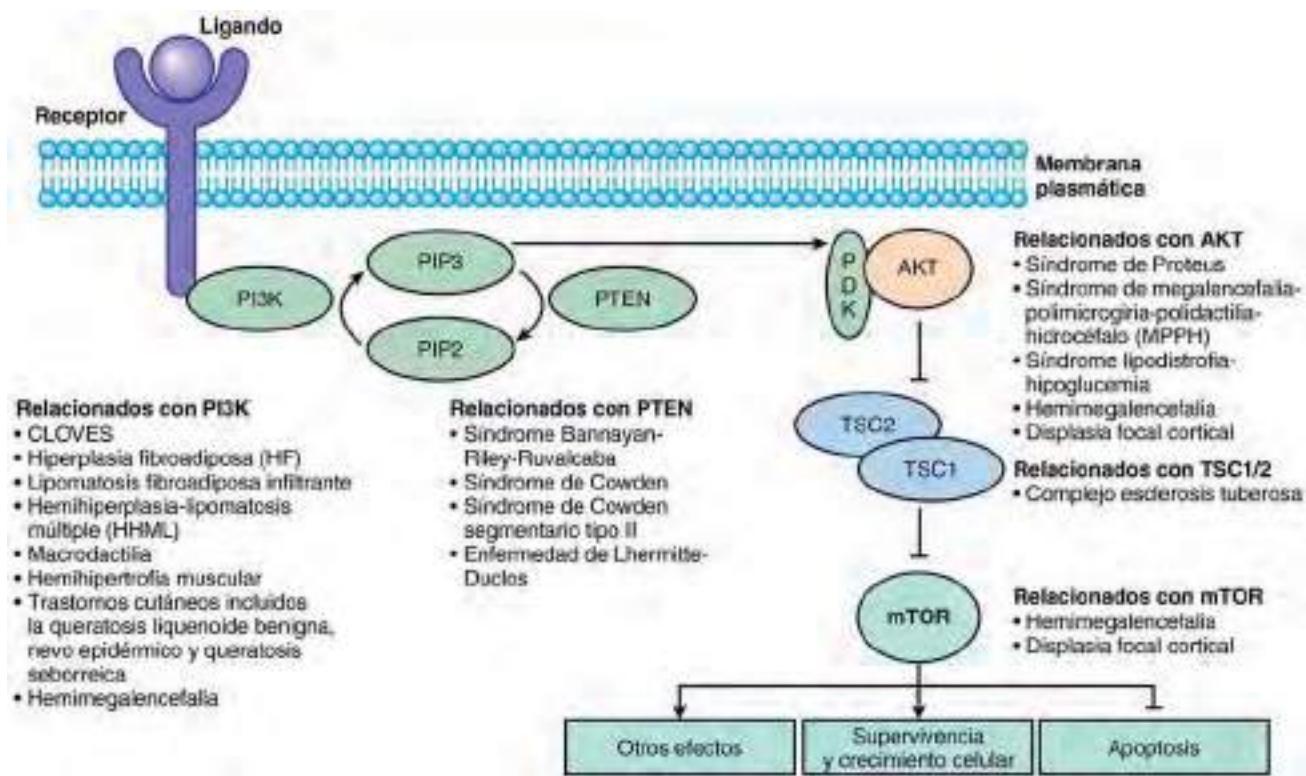


Fig. 690.9 Vía PI3K-AKT-mTOR simplificada y trastornos clínicos asociados al sobrecrecimiento. PIP, polifosfato de fosfatidilinositol; PTEN, fosfatasa y homólogo de tensina. (De Kang H, Baek ST, Song S, et al: Clinical and genetic aspects of the segmental overgrowth spectrum due to somatic mutations in *PIK3CA*. J Pediatr 167(5):957-962, 2015.)

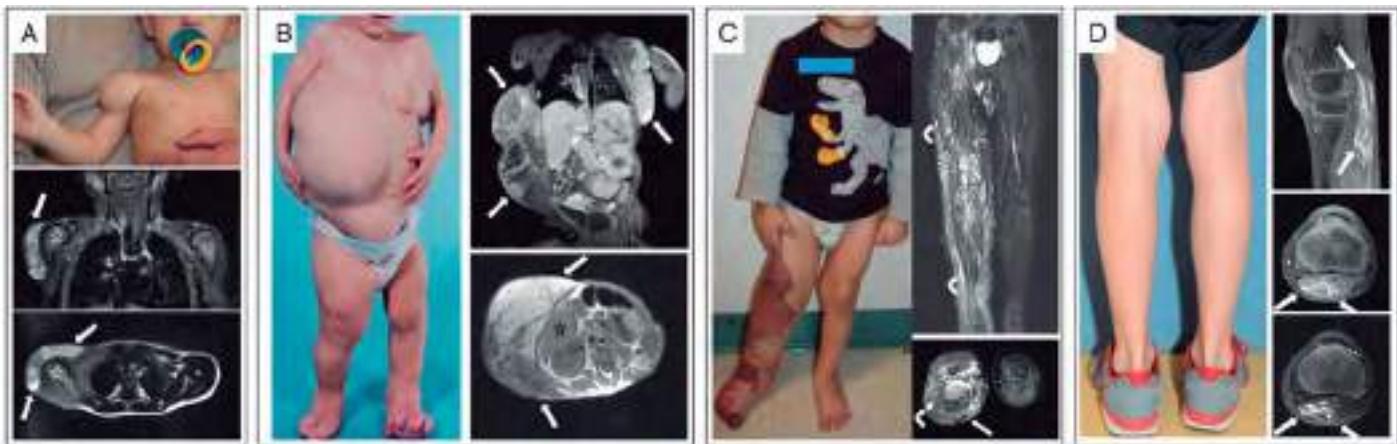


Fig. 690.10 Fotografías y resonancias magnéticas de participantes con ML, CLOVES, SKT y FAVA aislados. **A**, Un niño de 8 meses (LM1) con ML aislada. Obsérvese la hinchazón en la región deltoides sin signos vasculares cutáneos. La resonancia magnética coronal y sagital con saturación de la grasa en T2 muestra una ML macroquística (una masa quística multilocular) que involucra las zonas anterolaterales del hombro derecho sin infiltración muscular (flechas); cabeza humeral (asterisco). **B**, Una mujer de 19 meses de edad (CL12) con síndrome de CLOVES. Obsérvese la distribución asimétrica de las masas lipomatosas troncales y la afectación bilateral de las extremidades inferiores. La RM coronal con saturación de grasa en T1 después de la administración de contraste demuestra una moderada heterogeneidad de las masas troncales bilaterales (flechas). La resonancia magnética axial en T1 sin contraste representa un sobrecrecimiento lipomatoso troncal (flechas); segmento VI del hígado (asterisco). **C**, Un niño de 3 años (KT4) con SKT. Obsérvese la ML capilar y el crecimiento excesivo de la extremidad inferior derecha. La resonancia magnética coronal y axial saturada en T2 muestra el sistema de venas marginales persistentes (flechas dobladas) y un marcado aumento de los tejidos subcutáneos debido a una combinación de líquido linfático y grasa (flecha recta). También hay malformaciones venosas intramusculares. **D**, Un niño de 9 años (F8) con FAVA del músculo gastrocnemio izquierdo; nótese la ausencia de sobrecrecimiento y anomalías vasculares cutáneas. La RM sagital con saturación de grasa en T1 después de la administración de contraste demuestra la distribución longitudinal del FAVA difuso (flechas). RM axial en T2 saturada de grasa con contraste (superior) y sin contraste (inferior). Tenga en cuenta que la cabeza derecha del músculo gastrocnemio se reemplaza de manera difusa por una lesión heterogénea de tejido blando que mejora el contraste (flechas). CLOVES, sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevos epidérmicos y escliosis/anomalías esqueléticas vertebrales; FAVA, anomalía fibroadiposovascular; ML, malformación linfática; SKT, síndrome de Klippel-Trenaunay. (De Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, et al: Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. J Pediatr 166:1048-1054, 2015 [Fig. 1, p 1051].)

EPITELIOMA BASOCELULAR (CARCINOMA BASOCELULAR)

El carcinoma basocelular es raro en los niños sin factores predisponentes, tales como el síndrome del carcinoma basocelular nevoide, el xeroderma pigmentario, el nevo sebáceo de Jadassohn, la toma de arsénico o la exposición a radiaciones. Las lesiones son pápulas rosadas, perladas, telangiectásicas y lisas que van creciendo con lentitud y pueden sangrar o ulcerarse. Las localizaciones habituales son la cara, el cuero cabelludo y la parte superior de la espalda. El diagnóstico diferencial comprende el granuloma piógeno, el nevo melanocítico, los quistes de inclusión epidérmicos, los comedones cerrados, los dermatofibromas y los tumores de anejos. Dependiendo de la localización y las enfermedades asociadas, se puede realizar electrocoagulación y curetaje o extirpación simple del carcinoma basocelular con buenas tasas de curación. Cuando el tumor es recurrente, >2 cm de diámetro, se localiza en sitios anatómicos problemáticos, como la zona centrofacial o las orejas, o es de un tipo histológico agresivo, el tratamiento más apropiado consiste en la cirugía de Mohs con control microscópico.

SÍNDROME DEL CARCINOMA BASOCELULAR NEVOIDE (SÍNDROME DEL NEVO BASOCELULAR, SÍNDROME DE GORLIN)

El síndrome del carcinoma basocelular nevoide es un trastorno autosómico dominante debido a mutaciones en los genes *PTCH1*, *PTCH2* («parecidos») y *SUFU*. Estos genes supresores tumorales forman parte de la vía de señalización hedgehog y son importantes para determinar los patrones embrionarios y el destino de las células de numerosas estructuras del embrión en desarrollo. La mutación de estos genes provoca una alteración de la regulación de numerosos genes que intervienen en la organogenia y la carcinogenia. Por tanto, este síndrome incluye un amplio espectro de defectos que afectan a la piel, los ojos, el sistema nervioso central, el sistema endocrino y los huesos. Las características predominantes son la aparición precoz de carcinomas basocelulares y quistes mandibulares. Aproximadamente el 20% de los que presentan un carcinoma basocelular antes de los 19 años padece este síndrome. Los carcinomas basocelulares surgen entre la pubertad y los 35 años, aparecen en brotes de tumores

de tamaño, color y número variables, que son difíciles de distinguir de otras lesiones cutáneas. Entre las localizaciones preferidas figuran la piel periorbitaria, la nariz, las zonas malaras y el labio superior, pero también se observan en el tronco y las extremidades y no están limitadas a las zonas expuestas al sol. Pueden ulcerarse, sangrar, formar costras y producir invasión local. Entre los hallazgos cutáneos asociados cabe citar quistes de milio, quistes epidérmicos, lesiones pigmentadas, hirsutismo y depresiones palmoplantares.

La cara de los pacientes con este síndrome se caracteriza por un abombamiento temporoparietal y crestas supraorbitarias prominentes, una raíz nasal ancha, hipertelorismo o distopia de las comisuras y prognatismo. En la mayoría de los pacientes aparecen quistes queratinizados (queratoquistes odontogénicos) en el maxilar y la mandíbula. Estos quistes tienen un tamaño que oscila entre pocos milímetros y varios centímetros, y pueden originar un desarrollo anómalo de los dientes y ocasionar dolor, inflamación de la mandíbula, deformidad facial, erosión ósea, fracturas espontáneas y fistulas supurantes. En el 60% de los casos hay defectos óseos, tales como desarrollo anómalo de las costillas, espina bifida, cefoescoliosis y braquimetacarpalismo; entre las anomalías oculares figuran cataratas, glaucoma, coloboma, estrabismo y ceguera en el 25% de las ocasiones. Algunos varones tienen hipogonadismo, con testículos ausentes o no descendidos. También se han descrito malformaciones renales. Algunas manifestaciones neurológicas consisten en calcificaciones de la hoz cerebral, convulsiones, retraso mental, agenesia parcial del cuerpo calloso, hidrocefalia y sordera nerviosa. La incidencia de meduloblastoma, ameloblastoma de la cavidad oral, fibrosarcoma de la mandíbula, teratoma, cistoadenoma, fibroma cardíaco, fibroma ovárico y rabdomioma de inicio en la vida fetal es más elevada en pacientes con síndrome del carcinoma basocelular nevoide.

El tratamiento de estos pacientes precisa la colaboración de varios especialistas según los diferentes problemas clínicos. Los carcinomas basocelulares no se deben tratar con radioterapia. La mayoría de los carcinomas basocelulares presenta un curso clínico benigno y a veces es imposible extirparlos todos. Aquellos con un patrón de crecimiento agresivo y los localizados en la zona centrofacial se tienen que extirpar precozmente. El tratamiento incluye cirugía, cirugía de Mohs con control microscópico, ablación por láser, crioterapia, terapia fotodinámica, imiquimod tópico al

5% y retinoides orales (0,5-1 mg/kg/día). El vismodegib, que inhibe a la proteína alisada en la vía hedgehog, es una terapia dirigida disponible en el caso de carcinomas basocelulares irrecesables. Está indicado el consejo genético.

MELANOMA

La incidencia de melanoma en personas menores de 20 años en Estados Unidos es de aproximadamente 5-6 casos por cada 1 millón, apareciendo en un 73% entre los 15 a los 19 años de edad, un 17% entre los 10 a los 14 años de edad, y un 10% en niños menores de 10 años de edad. El melanoma es más frecuente entre las mujeres adolescentes que entre los hombres. La luz ultravioleta (UV), especialmente la exposición al sol, es un factor de riesgo bien conocido para el melanoma en adultos y contribuye al melanoma adolescente, como lo demuestra la tendencia de las lesiones a desarrollarse en áreas expuestas al sol en este grupo de edad. En pacientes más jóvenes, el melanoma no parece estar asociado con la exposición al sol y a menudo ocurre en la piel que no está frecuentemente expuesta al sol. Los pediatras deben aconsejar a los pacientes que eviten la exposición al sol y el uso de cremas solares para disminuir el riesgo de desarrollo posterior de melanoma. Los pacientes con piel clara y antecedentes familiares de melanoma tienen un riesgo particularmente alto. Los factores de riesgo conocidos para los niños son un nevo melanocítico congénito gigante (>40 cm), síndrome de nevo displásico y xeroderma pigmentoso. Estas condiciones merecen un examen total de la piel al menos una vez al año.

Los hallazgos de una lesión cutánea oscura que aumenta rápidamente de tamaño, ha cambiado de color, tiene bordes irregulares, o sangra fácilmente deben plantear una preocupación de que se trate de un melanoma. Sin embargo, muchos melanomas pediátricos son clínicamente amelanocíticos, y se pueden confundir fácilmente con una verruga u otro hallazgo benigno. El diagnóstico se basa en la patología y se prefiere una biopsia por escisión, como la biopsia elíptica, punzante o de conización. Una biopsia de afeitado puede cortar transversalmente la base de la lesión, evitando que el patólogo pueda discernir la profundidad de Breslow, que es un factor pronóstico importante. Se debe tener un especial cuidado en el diagnóstico de melanoma en niños porque puede ser difícil distinguirlo de otras lesiones, particularmente el nevo de Spitz. El tratamiento en un centro con experiencia en melanoma pediátrico puede ser aconsejable, especialmente para cualquier cosa que no sea un melanoma delgado (espesor de Breslow de 1 mm o superior).

El pronóstico y las recomendaciones del tratamiento se han extrapolado previamente de los datos de adultos; sin embargo, factores de pronóstico específicos para el melanoma pediátrico están empezando a acumularse. Los sitios de biopsia que dan positivo para el melanoma deben ser rediseccionados con márgenes apropiados basados en el grosor. El mapeo de los ganglios linfáticos y la biopsia de ganglios centinelas deben realizarse para todos los melanomas con un grosor de Breslow $>0,76-1$ mm. Si el ganglio centinela es positivo, se debe considerar la disección completa de los ganglios linfáticos. Hasta la fecha, el tratamiento del melanoma infantil sigue reflejando el tratamiento del melanoma adulto. El interferón adyuvante a dosis altas muestra cierta eficacia en el tratamiento del melanoma adulto, mientras que la quimioterapia en combinación con agentes biológicos y la terapia vacunal se ha utilizado para tratar el melanoma avanzado. Aunque las terapias novedosas, como los inhibidores de B-Raf dirigidos y los agentes inmunomoduladores, han recibido la aprobación reglamentaria para el tratamiento del melanoma adulto, su uso en niños sigue siendo investigado.

SÍNDROME DEL NEUROMA MUCOSO (NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO IIB)

El síndrome del neuroma mucoso es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por un hábito asténico o marfanóide con escoliosis, tórax en embudo, pie cavo e hipotonía muscular. Este síndrome se debe a mutaciones del dominio de la tirosina cinasa del gen *RET*. Los pacientes tienen labios gruesos y prognatismo de las partes blandas, que hacen que se parezca a la acromegalia. Los neuromas mucosos o neurofibromas múltiples aparecen como nódulos pedunculados o sésiles rosados en el tercio anterior de la lengua, las comisuras de los labios y la mucosa bucal y la conjuntiva palpebral. Otros hallazgos frecuentes consisten en diversos defectos oftalmológicos y ganglionenuromatosis intestinal con diarrea recurrente. En estos pacientes se observa una alta incidencia de carcinoma medular de tiroides que se asocia a concentraciones elevadas de calcitonina, feocromocitoma e hiperparatiroidismo. Es necesario realizar pruebas de cribado periódicas para descartar la presencia de tumores malignos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 691

Dermatosis nutricionales

Joel C. Joyce

ACRODERMATITIS ENTEROPÁTICA

La acrodermatitis enteropática es una enfermedad autosómica recesiva rara secundaria a la incapacidad de absorber cantidades suficientes de zinc de la dieta. El defecto genético se encuentra en el gen del transportador específico de zinc intestinal, *SLC39A4*. Los signos y síntomas iniciales suelen aparecer durante los primeros meses de vida, a menudo cuando se pasa de la lactancia materna a la leche de vaca. La erupción cutánea consiste en lesiones vesiculoampollosas, eczematosas, secas, descamativas o psoriasiformes de distribución simétrica en las zonas perioral, acras y perineal (fig. 691.1), así como en las mejillas, las rodillas y los codos (fig. 691.2). El pelo a menudo tiene una tonalidad rojiza peculiar y es habitual la alopecia de intensidad variable. Entre las manifestaciones oculares cabe citar fotofobia, conjuntivitis, blefaritis y distrofia corneal detectable en el examen con lámpara de hendidura. Algunas manifestaciones asociadas son diarrea crónica, estomatitis, glositis, paroniquia, distrofia ungual, retraso del crecimiento, irritabilidad, retraso en la cicatrización de las heridas, infecciones bacterianas intercurrentes y sobreinfección por *Candida albicans*. Está alterada la función de los linfocitos y la eliminación



Fig. 691.1 **A**, Erupción periorificial. **B**, Erupción en el área del pañal. Los hallazgos cutáneos son típicos de la deficiencia de zinc, en este caso debida a bajos niveles de zinc en la leche materna. (De Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB: *Textbook of neonatal dermatology*, Philadelphia, 2001, WB Saunders, Fig. 14.14.)



Fig. 691.2 A, Dermatitis por déficit de zinc con lesiones psoriasiformes en los tobillos. B, Lesiones similares en los codos.

Tabla 691.1 Manifestaciones cutáneas debidas a déficits nutricionales

NUTRIENTE	FUENTE ALIMENTARIA	CANTIDAD INGERIDA DIARIAMENTE RECOMENDADA	MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS DEL DÉFICIT	MANIFESTACIONES SISTÉMICAS DEL DÉFICIT
Biotina	Yemas de huevo, hígado, cereales enteros, nueces, cacahuetes, setas, leche de vaca, soja	Niños y lactantes: 5-25 mg/día Adultos: 30 µg/día	Dermatitis seborreica perioral y perianal; alopecia	Alteraciones metabólicas Neurológico: encefalopatía, irritabilidad, hipotonía, ataxia, convulsiones, retraso del desarrollo
Vitamina B ₂	Leche, otros productos lácteos, carnes orgánicas, pescado, huevos, vegetales de hoja verde, y cereales enteros	Lactantes y niños: 0,3-1,3 mg/día Adultos: 1,1-1,3 mg/día	Síndrome oro-óculo-genital: queilitis, estomatitis angular, glositis, dermatitis escamosa con distribución seborreica/anogenital	Retraso mental, cambios electroencefalográficos, anemia
Vitamina B ₆	Pescado, hígado de vaca, carnes orgánicas, patatas, vegetales ricos en almidón, frutas no cítricas	Nacimiento hasta los 6 meses: 0,3 mg Adultos: 1,3-1,7 mg/día	Erupción seborreica en el cuero cabelludo, tronco, nalgas, periné; dermatitis similar a pelagra	Anorexia, náuseas, vómitos, debilidad neurológica, diarrea Neurológico: debilidad, somnolencia, confusión, convulsiones Hematológico: anemia, eosinofilia, linfopenia
Ácidos grasos esenciales	Aceites de pescado, nueces, carne, lácteos	Ratio de ácidos grasos omega-6/omega-3 de 2	Erupción eczematosa generalizada, erosiones intertriginosas, alopecia	Alteración del crecimiento, cambios a hígado graso, cicatrización de las heridas pobres, anemia, trombocitopenia, alteraciones en la cicatrización de las heridas
Zinc	Ostras, carne roja, aves de corral, marisco, cereales fortificados, judías, nueces, cereales enteros, lácteos	Nacimiento hasta los 6 meses: 2 mg/día Adultos: 8-11 mg/día	Dermatitis periorificial y acra, alopecia, hipopigmentación, paroniquia, estomatitis	Anorexia, disgeusia, alteración del crecimiento, inmunodeficiencia, alteraciones gastrointestinales

De Lakdawala N, Grant-Kels J: Acrodermatitis enteropathica and other nutritional diseases of the folds (intertriginous areas). *Clin Dermatol* 33:414-419, 2015 (Table 1, p 418).

de los radicales libres. Sin tratamiento el curso es crónico e intermitente, pero lentamente progresivo. Cuando la enfermedad es leve, solo resulta evidente un cierto retraso del crecimiento y el desarrollo.

El diagnóstico se realiza a partir del conjunto de hallazgos clínicos y la determinación de unas cifras plasmáticas bajas de zinc. Un valor sérico menor de 50 µg/dl es sugestivo, pero no diagnóstico, de acrodermatitis enteropática. Los valores de fosfatasa alcalina, una enzima dependiente del zinc, también pueden estar disminuidos. Los cambios histopatológicos de

la piel no son específicos, e incluyen paraqueratosis y palidez de la zona superior de la epidermis. La variedad de las manifestaciones de este síndrome puede venir del hecho de que el zinc interviene en numerosas vías metabólicas, entre ellas las del cobre, las proteínas, los ácidos grasos esenciales y las prostaglandinas. Otros déficits nutricionales pueden producir hallazgos similares (tabla 691.1), aunque los hallazgos clásicos son altamente sugestivos de acrodermatitis enteropática. El zinc también se incorpora en numerosas metaloenzimas.

El tratamiento de elección consiste en compuestos orales de zinc. La reposición de los individuos con acrodermatitis enteropática se realiza con zinc elemental, 3 mg/kg/día, en forma de sulfato, acetato o gluconato de zinc diarios (es decir, 220 mg de sulfato de zinc contienen 50 mg de zinc elemental). El gluconato de zinc se asocia a menos riesgos de molestias digestivas. La concentración plasmática de zinc se debe monitorizar cada 3-6 meses para individualizar las dosis. El tratamiento hace desaparecer rápidamente las manifestaciones de la enfermedad. *La suplementación es por vida.* Un síndrome semejante a la acrodermatitis enteropática se ha observado en pacientes con un déficit de zinc secundario al tratamiento prolongado con nutrición parenteral sin suplementos de zinc o a síndromes de malabsorción crónica. Un exantema similar al de la acrodermatitis enteropática también se ha observado en lactantes alimentados con leche materna baja en zinc y en los que padecen la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, aciduria orgánica, acidemia metilmalónica, déficit de biotinidasa, déficit de ácidos grasos esenciales, malnutrición proteica grave (p. ej., kwashiorkor) y fibrosis quística. Las manifestaciones cutáneas tienden a aparecer en las formas más graves. En los individuos con déficit de zinc adquirido debe reponerse este elemento con zinc elemental, 0,5-1 mg/kg/día, además de tratar la causa subyacente.

DEFICIENCIA DE ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

La deficiencia de ácidos grasos esenciales ocasiona una dermatitis descamativa y generalizada, compuesta por placas engrosadas, eritematosas y descamativas. Los afectados pueden manifestar además fallo de medro, retraso del crecimiento, alopecia, trombocitopenia y cicatrización defectuosa de las heridas. Estas lesiones se han inducido experimentalmente en animales alimentados con una dieta sin grasas, y se han observado en pacientes con malabsorción grave crónica, como en el síndrome del intestino corto y en los que mantienen una dieta o una alimentación parenteral sin grasa. En el plasma existe un déficit de ácido linoleico (18:2 n-6) y ácido araquídónico (20:4 n-6) y un metabolito anormal, el ácido 5,8,11-eicosatrienoico (20:3 n-9). Las alteraciones en la proporción trieno/tetraeno son diagnósticas (cociente ácido araquídónico/ácido eicosatrienoico >0,4 o cociente ácido linoleico/ácido araquídónico >2,3). La capa córnea de la piel contiene grietas en el examen microscópico, la función de barrera de la piel está alterada y la pérdida de agua transepitelial se encuentra incrementada. La aplicación tópica de ácido linoleico, que está presente en las semillas de girasol y los aceites de alazor, puede disminuir las manifestaciones clínicas y bioquímicas de la piel, aunque la absorción puede ser impredecible. También puede considerarse una terapia oral o parenteral, o ambas. Se debe aportar una alimentación adecuada, con la recomendación de que el 1-4% de las calorías totales estén en forma de ácido linoleico.

KWASHIORKOR

La carencia grave de proteínas y aminoácidos esenciales asociada a un consumo calórico adecuado produce kwashiorkor, en especial en el momento en que se pasa de la lactancia materna a una dieta basada en maíz, arroz (o leche de arroz) y judías (v. cap. 57). Los niños pueden ser alimentados con estas dietas restringidas por motivos culturales o por un diagnóstico erróneo por parte de los padres o de los médicos de posibles alergias alimentarias. El hallazgo cutáneo clásico es una descamación cutánea fina, rojo marronácea y difusa (signo del esmalte descascarillado). En los casos graves se aprecian erosiones y fisuras lineales (fig. 691.3). Las uñas son delgadas y frágiles y el pelo es ralo, fino y despigmentado, a veces con una «imagen en bandera» que consiste en bandas alternantes claras y oscuras que reflejan períodos alternantes de nutrición adecuada e inadecuada. Las manifestaciones cutáneas se parecen mucho a las de la acrodermatitis enteropática; sin embargo, el edema de las extremidades y la cara («cara de luna») y un abdomen prominente («panza») son características que se observan uniformemente en el kwashiorkor. Las concentraciones séricas de zinc son a menudo deficientes; en algunos casos, las lesiones cutáneas del kwashiorkor curan más rápidamente cuando se aplica zinc de forma tópica. Véase el capítulo 57 para las recomendaciones terapéuticas.

FIBROSIS QUÍSTICA

Véase el capítulo 432.

Existe desnutrición proteicocalórica en el 5-10% de los pacientes con fibrosis quística. En los lactantes con fibrosis quística y desnutrición es raro el exantema, pero puede aparecer a la edad de 6 meses. Las lesiones iniciales



Fig. 691.3 Erosiones y descamación en el kwashiorkor.

son pápulas eritematosas descamativas que progresan a lo largo de 1-3 meses para formar placas descamativas extensas. El exantema es más pronunciado en torno a la boca y el perineo y en las extremidades (las inferiores más que las superiores). Puede haber alopecia, pero las mucosas y las uñas no están afectadas.

PELAGRA

Véase el capítulo 62.

La pelagra se manifiesta con edema, eritema y quemadura de la piel expuesta al sol de la cara, el cuello y las zonas dorsales de las manos, los antebrazos y los pies. Las lesiones de pelagra también pueden desencadenarse por quemaduras, presión, fricción e inflamación. La erupción de la cara suele tener una distribución en mariposa, y la dermatitis que rodea el cuello se ha denominado «collar de Casal». Aparecen ampollas y escamas, y la piel se torna seca, rugosa, engrosada, agrietada e hiperpigmentada. Las infecciones cutáneas pueden ser inusualmente graves. La pelagra afecta a los individuos que tienen una ingestión o una absorción insuficiente de niacina o triptófano. La administración de isoniazida, 6-mercaptopurina o 5-fluorouracilo también ocasiona pelagra. La enfermedad de Hartnup (v. cap. 103), causada por una mutación en *SLC6A19*, que codifica un transportador de aminoácidos neutros, es un trastorno autosómico recesivo infrecuente que debutó en la lactancia con un «síndrome similar a la pelagra» como resultado de una absorción deficiente de triptófano. Los pilares del tratamiento son los suplementos de nicotinamida y la evitación del sol. Véase el capítulo 62 para las recomendaciones terapéuticas.

ESCORBUTO (DÉFICIT DE VITAMINA C O ÁCIDO ASCÓRIBICO)

Véase el capítulo 63.

El escorbuto cursa inicialmente con hiperqueratosis folicular, o enrojecimiento del pelo de los brazos, la espalda, los glúteos y las extremidades inferiores. Otros rasgos son eritema y hemorragia perifolicular, en especial en las piernas, así como grandes áreas de hemorragia, inflamación, encías eritematosas, estomatitis y hematomas subperiósticos. Los factores de riesgo más comunes son el alcoholismo, un bajo nivel socioeconómico y enfermedades psiquiátricas que conducen a una nutrición inadecuada. El mejor método para confirmar el diagnóstico clínico del escorbuto es el tratamiento con suplementos de vitamina C. El tratamiento es hasta 3 meses de 100-200 mg/día de suplementos de vitamina C orales o parenterales.

DÉFICIT DE VITAMINA A

Véase el capítulo 61.

El déficit de vitamina A se manifiesta inicialmente con una alteración de la adaptación de la visión a la oscuridad. Las anomalías cutáneas comprenden xerosis e hiperqueratosis e hiperplasia de la epidermis, sobre todo en torno a los folículos pilosos y las glándulas sebáceas. En los casos graves, la descamación es muy notoria. Ver el capítulo 61 para las recomendaciones terapéuticas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Enfermedades de los huesos y articulaciones

PARTE
XXXI

Sección 1

Problemas ortopédicos

Capítulo 692

Crecimiento y desarrollo

Keith D. Baldwin y Lawrence Wells

Los valores normales se definen frecuentemente como aquellos comprendidos entre dos desviaciones estándar dentro de la media de una población, rango que incluye aproximadamente el 95% de los valores. *Estadísticamente normal* no debe confundirse con *ideal*, ni para cualquier persona ni para el entendimiento de los padres. La tabla 692.1 enumera los términos utilizados para describir algunas de las desviaciones de la normalidad. Las anomalías congénitas se pueden dividir en alteraciones de la formación y en alteraciones de la presentación o posturales. Las de la formación incluyen las anomalías producidas por malformaciones, displasia o alteraciones que no se resolverán de forma espontánea (v. cap. 128). Las alteraciones posturales engloban las deformaciones producidas por causas mecánicas, incluyendo las deformidades posicionales intrauterinas que generalmente se resuelven de forma espontánea con el paso del tiempo.

POSICIÓN INTRAÚTERO

La posición intraútero produce contracturas musculares y articulares transitorias, y afecta a la alineación torsional de los huesos largos, sobre todo de las extremidades inferiores. Los neonatos a término sanos presentan una contractura en flexión de las caderas y rodillas de 20-30 grados, que desaparece hacia los 4-6 meses de edad. La cadera del neonato está en rotación externa hasta los 80-90 grados y tiene la rotación interna limitada a aproximadamente 0-10 grados. La pierna presenta a menudo una rotación interna (torsión tibial interna). También puede estar distorsionada la cara, mientras que la columna y las extremidades superiores están menos afectadas por la posición intraútero. Por tanto, los efectos de esta posición son de origen fisiológico y se resuelven a los 3-4 meses de edad.

Tabla 692.1 Terminología para las desviaciones

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Congénita	Anomalía que está presente en el momento del nacimiento
Deformación	Estructura que se ha formado normalmente pero es obligada a cambiar de forma por la acción de fuerzas mecánicas
Deformidad	Parte del cuerpo con forma alterada respecto a la normalidad, fuera del rango normal
Del desarrollo	Desviación que se produce con el tiempo; podría no observarse o no estar presente en el momento del nacimiento
Disrupción	Cuando una estructura que se está desarrollando normalmente detiene su desarrollo o es destruida o eliminada
Displasia	Tejido que se ha formado anormalmente o incorrectamente
Malformación	Estructura que se ha formado de forma incorrecta; fallo de diferenciación o de desarrollo embrionario que da lugar a estructuras anormales o ausentes

CRECIMIENTO Y DESARROLLO

El conocimiento del crecimiento y el desarrollo ayuda a formular estrategias terapéuticas diseñadas para preservar o restaurar el potencial de crecimiento normal. El crecimiento no es algo constante y está sujeto a numerosas variables, incluyendo las genéticas, nutricionales, endocrinas, mecánicas y la edad fisiológica. El crecimiento también es distinto entre dos regiones anatómicas e incluso entre dos huesos de la misma región anatómica.

La formación del hueso u osificación tiene lugar de dos formas diferentes. En la **osificación endocondral**, las células mesenquimales experimentan condrogénesis para formar cartílago que madura para convertirse en hueso. La mayoría de los huesos del esqueleto axial y apendicular se forman de este modo. En la **osificación intramembranosa**, los osteoblastos se forman por diferenciación directa de las células mesenquimales en hueso. Los huesos planos del cráneo y la clavícula son ejemplos de este patrón de formación.

CENTROS DE OSIFICACIÓN

Al inicio del periodo fetal, los condrocitos en el tercio medio de la diáfisis de los huesos largos forman los centros **primarios** de crecimiento desde los cuales crecerá el hueso. Los centros de osificación **secundarios** aparecen en las epífisis, especialmente en el periodo posnatal. Dirigen la formación del hueso a lo largo del crecimiento, sobre todo el desarrollo de las articulaciones. Los centros de osificación que aparecen de forma constante en el nacimiento a término son los del fémur distal, la tibia proximal, el calcáneo y el astrágalo (fig. 692.1).

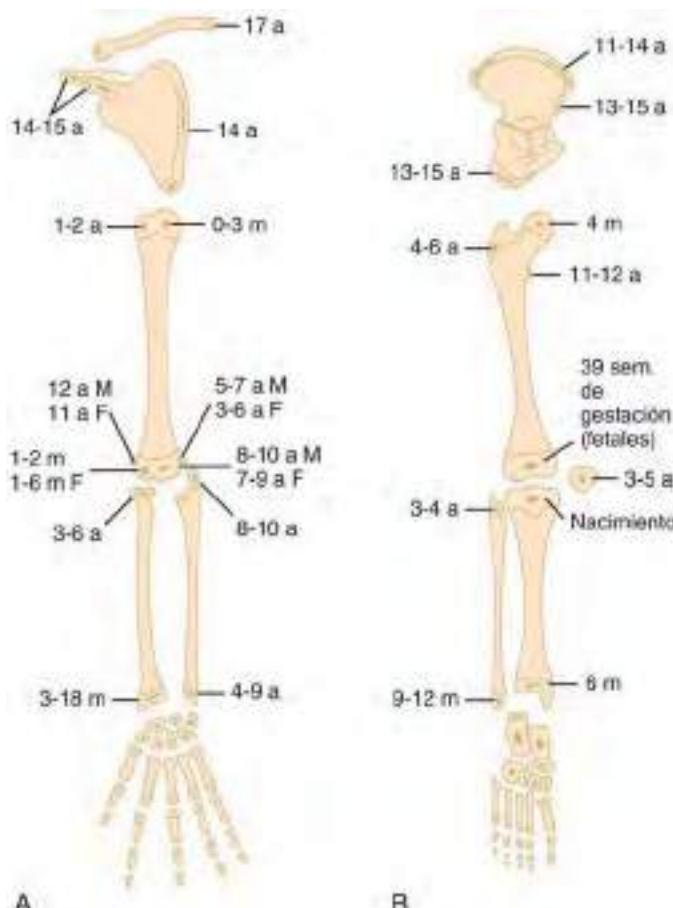


Fig. 692.1 Edades de debut de la osificación secundaria (epifisiaria y apofisiaria) de los huesos largos de las extremidades superiores (A) y las extremidades inferiores (B). a, año; F, femenino; M, masculino; m, mes; sem, semana. (De Caffey J. Pediatric X-ray Diagnosis, ed 8, Chicago: Year Book, 1985.)

Localización anatómica: términos descriptivos

Los huesos largos típicos se dividen en fisis, epífisis, metáfisis, diáfisis y anillo pericóntrico (figs. 692.2 y 692.3). La fisis es el cartílago de crecimiento localizado en los extremos del hueso. La epífisis es generalmente un centro de osificación secundario que contribuye al desarrollo articular. La metáfisis es el hueso adyacente a la fisis en el lado opuesto a la articulación. La diáfisis es la parte central de los huesos largos. El anillo pericóntrico contribuye al crecimiento por aposición.

El cartílago articular también contribuye al crecimiento de la epífisis. El anillo pericóntrico que rodea a la fisis, así como el pericondrio en torno a la epífisis y el periostio que rodea a la metáfisis y a la diáfisis del hueso, contribuyen al crecimiento por aposición o circunferencial. Los huesos sin fisis (pelvis, escápula, carpos, tarsos) crecen por aposición de hueso desde el periostio y el pericondrio que los rodea. Otros huesos (metacarpianos, metatarsianos, falanges y vértebras) crecen por combinación tanto de la osificación endocondral como perióstica.

Hitos importantes en el crecimiento y el desarrollo

En la tabla 692.2 se recogen algunas consideraciones importantes respecto al crecimiento musculosquelético.

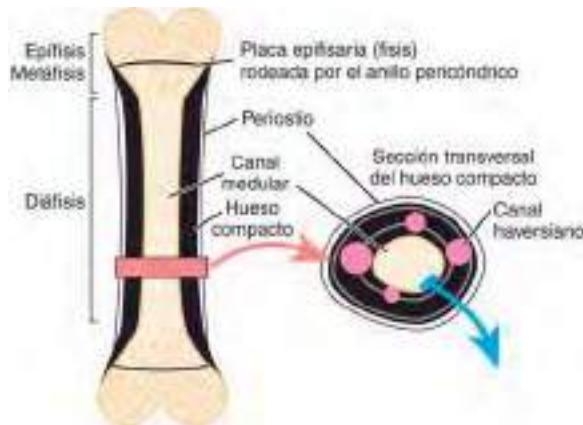


Fig. 692.2 Diagrama que muestra las divisiones típicas de los huesos largos.

Patrones de crecimiento en las extremidades superiores e inferiores

La extremidad superior crece longitudinalmente, principalmente desde la fisis proximal del húmero y las distales del cúbito y el radio. En la extremidad inferior, la mayor parte del crecimiento longitudinal se produce en torno a la rodilla, en las fisias distal del fémur y proximal de la tibia (fig. 692.4).

En la articulación de la cadera, el cotilo se forma por convergencia de tres centros de osificación primarios: ilion, isquion y pubis.

MADURACIÓN FUNCIONAL/DE LA MARCHA

La movilidad funcional se desarrolla en los niños de una manera predecible (tabla 692.3). La falta de adquisición de los hitos funcionales es una indicación para remitir al paciente a un neurólogo para determinar si existe un problema en el sistema nervioso central. La maduración del sistema nervioso central contribuye de forma significativa al desarrollo de la marcha. En la deambulación precoz (a los 8-15 meses), el niño presenta habitualmente una



Fig. 692.3 Componentes funcionales del crecimiento final del hueso tubular y substrato anatómico del mismo. (De Kan JH, Strouse PJ: *Embryology, anatomy, and normal findings*. En Coley BD, editor: *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, ed 12, Philadelphia, 2013, Saunders, Fig. 129-5.)

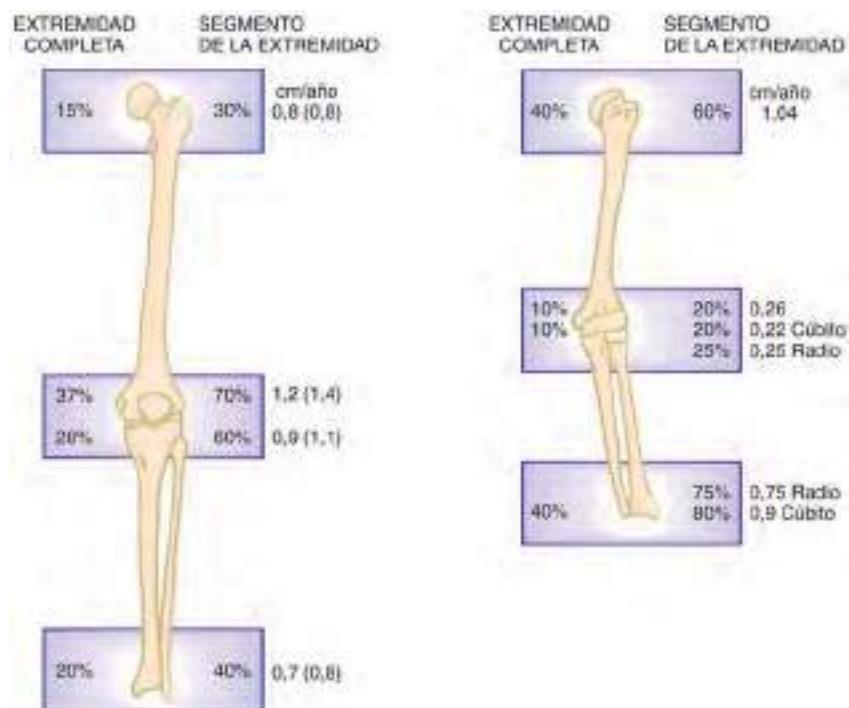


Fig. 692.4 Contribución (%) de cada fisis a la longitud total de las extremidades. (De Morrissey R, Weinstein S, editors: *Lowell and Winter's pediatric orthopedics*, ed 5, Philadelphia, 2001, Lippincott Williams & Wilkins.)

Tabla 692.2 Consideraciones sobre el crecimiento esquelético

- La estatura anormal puede valorarse como «proporcionada» o «desproporcionada» en base a la comparación de la altura sentado con la altura subisquiática (extremidades inferiores)
- Normalmente, la envergadura de los brazos es casi igual a la altura de pie
- La cabeza es desproporcionadamente grande al nacimiento y la proporción entre altura de la cabeza y altura total es de aproximadamente 1:4 al nacimiento y cambia a 1:7,5 en la madurez esquelética
- Las extremidades inferiores constituyen aproximadamente el 15% de la altura al nacimiento y el 30% al alcanzar la madurez esquelética
- La velocidad de crecimiento y de aumento de altura no es constante y varía con los brotes de crecimiento
- A la edad de 5 años, habitualmente se dobla la altura al nacimiento y el niño tiene aproximadamente un 60% de la altura adulta. A los 9 años, el niño tiene alrededor del 80% de su altura final. Durante la pubertad, la altura de pie aumenta aproximadamente 1 cm/mes
- Para determinar el potencial de crecimiento futuro es más importante la edad ósea que la cronológica

Tabla 692.3 Hitos funcionales

HITO	CONSEGUIDO A LA EDAD DE
Control de la cabeza	3-6 meses
Sedestación	6-9 meses
Gateo	8 meses
Intentar ponerse en pie	8-12 meses
Caminar	12-18 meses

marcha con base de sustentación amplia con hiperflexión de las caderas y rodillas, y con un contacto inicial con el talón. A la edad de 2 años, la base de sustentación se reduce, comienza el balanceo recíproco de los brazos y el contacto inicial con el talón con una mayor longitud y amplitud del paso. Los patrones cinemáticos del adulto suelen empezar a establecerse durante el tercer año de edad, y los parámetros de tiempo y distancia alcanzan los valores del adulto a los 7 años.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 693

Evaluación ortopédica del niño

Keith D. Baldwin y Lawrence Wells

En la evaluación del niño con alteraciones ortopédicas es fundamental tanto una historia detallada como una exploración física en profundidad. La familia y los conocidos del niño son fuentes importantes de información, especialmente en los niños más pequeños. Dependiendo de la naturaleza y gravedad del problema, puede ser necesario apoyar el diagnóstico clínico con técnicas de imagen y, en ocasiones, pruebas complementarias.

ANAMNESIS

Una historia exhaustiva debe incluir detalles acerca del periodo prenatal, perinatal y posnatal. La historia prenatal debe contener información acerca de la salud de la madre, incluyendo el consumo de tabaco, drogas o narcóticos, alcohol, toma de vitaminas, diabetes, estado de inmunización (incluyendo vacunación frente a Rubeola) e infecciones de transmisión sexual. La historia prenatal y perinatal del niño debe incluir información acerca de la duración de la gestación, duración del parto, tipo de parto

Tabla 693.1 Caracterización del dolor y síntoma actual

- Ubicación:** Si el dolor se localiza en un segmento particular o implica un área más grande
- Intensidad:** Generalmente en una escala de dolor de 1-10
- Calidad:** El dolor tumoral a menudo es implacable, progresivo y con frecuencia está presente durante la noche. El dolor nocturno sugiere particularmente osteoma osteoide. El dolor en la inflamación y la infección suele ser continuo
- Inicio:** ¿Fue agudo y relacionado con un traumatismo específico o fue insidioso? El dolor agudo y los antecedentes de traumatismo se asocian más comúnmente con fracturas
- Duración:** Si es transitorio, solo dura unos minutos o dura horas o días. El dolor que dura más de 3-4 semanas sugiere un grave problema subyacente
- Progreso:** Si es estático, creciente o decreciente
- Radiación:** El dolor que se irradia a las extremidades superiores o inferiores o las quejas de entumecimiento, hormigueo o debilidad requieren un tratamiento adecuado
- Factores agravantes:** Relación con cualquier actividad, como natación o buceo, o cualquier posición concreta
- Factores atenuantes:** ¿El dolor se alivia con reposo, calor y/o medicación? Afecciones como la espondilólisis, la enfermedad de Scheuermann, la espondiloartropatía inflamatoria, los tirones musculares o la sobrecarga mejoran con el reposo en cama
- Marcha y postura:** Trastornos asociados con el dolor

(espontáneo o inducido), presentación del feto, signos de insuficiencia respiratoria durante el parto, necesidad de oxígeno suplementario después del parto, peso y talla al nacer, puntuación de Apgar, tono muscular al nacer, historia nutricional y duración de la hospitalización. En los niños mayores y en jóvenes es importante registrar la presencia o retraso en la aparición de los hitos del desarrollo de la postura, deambulación, habilidades, actividades sociales y habla. Las preguntas ortopédicas específicas deben centrarse en la sintomatología articular, muscular, del esqueleto axial y apendicular. Debe obtenerse información acerca del dolor o de otros síntomas en cualquiera de estas áreas (**tabla 693.1**). La historia familiar puede proporcionar pistas acerca de posibles alteraciones genéticas. También puede tener importancia a la hora de establecer las expectativas del futuro desarrollo del niño y permitir las intervenciones adecuadas en su caso.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física ortopédica debe incluir una exploración en profundidad del sistema musculoesquelético, así como una exploración neurológica completa. La exploración debe incluir la inspección, palpación y valoración de la movilidad, estabilidad y marcha. En una exploración neurológica básica se debe incluir la exploración de la sensibilidad, de la función motora y de los reflejos en relación a la edad y al desarrollo del niño. La exploración física ortopédica requiere un conocimiento básico de la anatomía en lo referente a rango de movilidad, alineación y estabilidad. Muchos procesos musculoesqueléticos frecuentes pueden ser diagnosticados exclusivamente con una historia y una exploración física. Actualmente, una herramienta de cribado que ha demostrado ser útil en adultos se ha adaptado y evaluado para su uso en niños: la prueba de marcha, brazos, piernas y columna vertebral (pGALS, *pediatric gait, arms, legs, spine*), cuyos componentes se enumeran en la **fig. 693.1**.

Inspección

La exploración inicial del niño comienza con la inspección. El médico debe emplear para esta las pautas enumeradas en la **tabla 693.2**.

Palpación

La palpación de la región afectada incluye la valoración de la temperatura local y el calor, dolor a la palpación, presencia de inflamación o de una masa, signos de espasticidad o contracturas, deformidades óseas o articulares, valoración de los ejes anatómicos del miembro y, finalmente, la exploración de la longitud de los miembros.

Las **contracturas** son pérdidas de la movilidad de una articulación de causa congénita o adquirida y están producidas por fibrosis de las partes blandas periartriculares o por afectación de los músculos que cruzan la articulación. Las contracturas congénitas son frecuentes en la **artrogriposis** (v. cap. 702). La espasticidad es un aumento patológico en el tono asociado a hiperreflexia y es frecuente en la parálisis cerebral.

Las **deformidades** óseas o articulares son deformidades o posturas fijas anómalas de causa adquirida o congénita. Es importante valorar el tipo de

Marcha

A. «Camina de puntillas». *Observar cómo camina el niño.



B. «Camina de talones». *Observar cómo camina el niño.

Brazos

C. «Pon los brazos delante de ti».



D. «Gira las manos y cierra el puño. Haz una pinza con el índice y el pulgar».



E. «Toca la punta de los dedos con el pulgar».



F. Apretar las articulaciones metacarpofalángicas.



G. «Junta las manos».



H. «Junta los dorso de las manos».



I. «Levanta los brazos y toca el techo».



J. «Coloca las manos detrás del cuello».

Piernas

K. Palpar si existe demora en la rodilla.



L. «Dobla y estira la rodilla». (Movimiento activo de la rodilla, al examinador debe explorar si existe crepitación).



M. Flexión pasiva (90 grados) con rotación interna de la cadera.

Columna

N. «Abre la boca y méntete 3 dedos (del mismo niño) en ella».



O. Flexión lateral de la columna cervical: «Intenta tocarte el hombro con la oreja».



P. Observar la columna desde atrás.



Q. «¿Puedes inclinarte y tocarte los pies?». Observar la curva de la columna desde el lado y desde atrás.

Fig. 693.1 Componentes de la prueba de cribado pGALS (pediatric gait, arms, legs, spine), con ilustraciones de los movimientos. Preguntas de cribado: 1) ¿Nota algún dolor o rigidez en las articulaciones, músculos o espalda? 2) ¿Tiene alguna dificultad para vestirse sin ayuda? 3) ¿Tiene alguna dificultad para subir y bajar escaleras? *Adiciones y enmiendas a la prueba original de marcha, brazos, piernas y columna del adulto. (De Foster HE, Kay LJ, Friswell M, et al: Musculoskeletal screening examination [pGALS] for school-age children based on the adult GALS screen, Arthritis Rheum 55:709-716, 2006.)

Tabla 693.2

Normas para la inspección de un niño con un problema musculoesquelético

- El paciente debe estar cómodo con una exposición adecuada y una buena iluminación (si no se podrían pasar por alto hallazgos físicos importantes). Los lactantes o niños pequeños pueden explorarse en el regazo de sus padres, así se sienten más seguros y es más probable que cooperen
- Es importante inspeccionar cómo se mueve el paciente por la habitación antes y durante la exploración, así como durante las diferentes maniobras. También se debe comprobar el equilibrio, la posición y el patrón de marcha
- Los hallazgos de la exploración general deben incluir la inspección en busca de erupciones cutáneas, manchas «café con leche», placas de pelo, hoyuelos, quistes o evidencia de defectos vertebrales de la línea media que puedan indicar problemas subyacentes graves que precisen revisión
- Se ha de observar el hábito corporal general, incluyendo signos de caquexia, palidez y deficiencias nutricionales
- Observar cualquier asimetría de la columna, deformidades axiales o apendiculares, descompensación del tronco y evidencia de espasmo o contracturas musculares. La prueba de inclinarse hacia delante es útil para evaluar la asimetría y el movimiento de la columna vertebral
- Es esencial realizar y documentar una meticulosa exploración neurológica. Se deben explorar y registrar las pruebas motoras, sensitivas y los reflejos
- Se debe anotar cualquier dismetría de las extremidades, así como la posible atrofia muscular
- También debe anotarse, en todos los casos, el arco de movilidad de todas las articulaciones, su estabilidad y cualquier evidencia de hiperlaxitud, pulsaciones periféricas y linfadenopatías

deformidad, su localización y el grado de la misma durante la exploración física. También es importante valorar si la deformidad es fija o puede ser corregida pasiva o activamente y si se asocia a espasmo muscular, dolor a la palpación local o dolor a la movilización. Dependiendo del plano de la deformidad, se puede definir como **varo** (alejándose de la línea media) o **valgo** (con el vértice hacia la línea media), o deformidad en **recurvatum** (curvatura hacia atrás) o en **flexión** (plano sagital). En el esqueleto axial, especialmente en la columna, la deformidad se define como escoliosis, cifosis, hiperlordosis y cfoescoliosis.

Arco de movilidad

Es importante valorar y registrar el arco de movilidad activa y pasiva de las articulaciones y compararlo con el del lado opuesto. La evaluación objetiva se debe realizar de forma ideal con un goniómetro, registrando los valores.

Aquí se muestran distintos términos para indicar la dirección del movimiento articular:

Abducción: alejándose de la línea media.

Aducción: hacia la línea media.

Flexión: movimiento de flexión desde el punto de partida.

Extensión: movimiento desde la flexión hacia el punto de partida.

Supinación: rotación del antebrazo para colocar la palma hacia arriba.

Pronación: rotación del antebrazo para colocar la palma hacia abajo.

Inversión: torsión del retropié hacia dentro.

Eversión: torsión del retropié hacia fuera.

Flexión plantar: Alejar los dedos de los pies del cuerpo, dirigiéndolos hacia el suelo.

Dorsiflexión: Aproximar los dedos de los pies hacia el cuerpo, dirigiéndolos hacia el techo.

Rotación interna: giro hacia dentro en dirección al eje del cuerpo.

Rotación externa: giro hacia fuera alejándose del eje del cuerpo.

Evaluación de la marcha

Los niños comienzan a caminar normalmente entre los 8 y los 16 meses. En las primeras etapas, la marcha se caracteriza por un paso corto, de cadencia rápida y una velocidad lenta con una amplia base de sustentación. El ciclo de la marcha es una secuencia única de funciones que comienzan con el apoyo del talón, seguido del despegue de los dedos, el balanceo y el apoyo del talón. Los cuatro puntos describen un ciclo de marcha que incluye dos fases: la fase de apoyo y la de balanceo. La de apoyo es el periodo durante el cual el pie está en contacto con el suelo. La fase de balanceo es la parte del ciclo de la marcha durante la que el miembro progresiona hacia delante sin

contacto con el suelo. La marcha normal es un proceso simétrico y uniforme. Una desviación de la norma indica la posibilidad de una anomalía y debe poner en marcha su estudio.

Para el desarrollo de la marcha y la progresión normal de los hitos del desarrollo es necesaria la maduración neurológica. La marcha del niño va cambiando con el desarrollo neurológico. Los niños pequeños caminan normalmente con una mayor flexión de caderas y rodillas, los brazos flexionados y una base de sustentación más amplia que los niños mayores. Conforme se desarrolla el sistema nervioso en dirección cefalocaudal aumenta la eficiencia y armonía de la marcha. Las características de la marcha de un niño de 7 años son similares a las del adulto. En circunstancias en las que existen trastornos neurológicos (parálisis cerebral) se altera el delicado control de la marcha, lo que se asocia a la presencia de reflejos patológicos y movimientos anormales.

Las desviaciones del patrón normal de marcha aparecen en numerosos trastornos ortopédicos. Las enfermedades que producen debilidad muscular (p. ej., espina bífida, distrofia muscular), espasticidad (p. ej., parálisis cerebral) o contracturas (p. ej., artrogriposis) también producen alteraciones en la marcha. Otras causas de trastornos de la misma incluyen cojera, dolor, anomalías torsionales (anteversión y retroversión femoral), marcha en equino, artropatías y dismetrías (tabla 693.3).

COJERA

Los primeros pasos para la identificación del problema subyacente a una cojera son una historia y exploración clínica exhaustivas. La cojera puede clasificarse como **dolorosa (antiálgica)** o indolora y el diagnóstico diferencial puede ir desde causas benignas a graves (infecciones de la cadera, tumores). En la cojera dolorosa, la fase de apoyo se acorta conforme el niño reduce el tiempo de apoyo sobre la extremidad dolorosa. En la cojera no dolorosa, que indica una debilidad de la musculatura proximal o una inestabilidad de la cadera, la fase de apoyo es igual en ambas extremidades, pero el niño se inclina o desplaza el centro de gravedad hacia la extremidad afectada para equilibrarse. Si el trastorno es bilateral, se produce una marcha de ánade. La **marcha de Trendelenburg** (es decir, el tronco se inclina hacia el lado afectado con cada paso) está producida por alteraciones que debilitan los abductores de la cadera. Cuando el paciente apoya en un solo pie, el signo de Trendelenburg (es decir, la caída en lugar de la elevación del glúteo en suspensión) puede aparecer cuando existe debilidad en los abductores.

Los trastornos que suelen asociarse a una alteración de la marcha varían dependiendo de la edad del paciente. El diagnóstico diferencial de la cojera varía en cada grupo de edad (tabla 693.4) o mecanismo (tabla 693.5). Los trastornos neurológicos, especialmente de la médula espinal, muscular o de los nervios periféricos, también pueden producir cojera o dificultad para caminar. Las marchas antiálgicas se deben con más frecuencia a un traumatismo, infección o fracturas patológicas. La marcha de Trendelenburg está causada, por lo general, por trastornos congénitos, adquiridos o musculares. En algunos casos, la cojera también puede estar causada por una enfermedad no esquelética, como torsión testicular, hernia inguinal o apendicitis.

DOLOR DE ESPALDA

Los niños tienen con frecuencia una alteración esquelética específica como origen del dolor. Las causas más frecuentes de dolor de espalda en los niños son los traumatismos, la espondilolistesis, la espondilolisis y las infecciones (v. cap. 699.5). Es importante recalcar que las lesiones tumorales y seudotumorales es frecuente que pasen desapercibidas, a menos que se realice una valoración clínica en profundidad y unos estudios complementarios adecuados. Las causas no ortopédicas de dolor de espalda incluyen las infecciones del tracto urinario, las nefrolitiasis y las neumonías.

EVALUACIÓN NEUROLÓGICA

La exploración neurológica forma parte de la exploración musculoesquelética (v. cap. 608). El estudio debe incluir la valoración de los hitos del desarrollo, la fuerza muscular, la exploración sensitiva, el tono muscular y los reflejos profundos. La exploración neurológica debe también incluir la valoración de la columna en busca de presencia de deformidades como la escoliosis y la cifosis, así como la movilidad de la columna. Las caderas y los pies también deben ser examinados de forma específica, junto con las anomalías de torsión de la extremidad inferior, que son mucho más comunes en la población con trastornos neurológicos. Puede ser necesaria una exploración específica de los nervios periféricos.

Conforme madura el sistema nervioso, el desarrollo de la corteza cerebral normalmente inhibe los reflejos rudimentarios que suelen estar presentes al nacimiento (v. cap. 608). Por tanto, la persistencia de estos reflejos más allá de una determinada edad indica la existencia de un trastorno neurológico.

Tabla 693.3 Causas de marcha anormal**MECÁNICAS**

Lesiones agudas (accidentales o no accidentales)
Condiciones de desgaste (principalmente relacionadas con deportes)
Lesiones displásicas
Discrepancia en la longitud de una extremidad

ÓSEAS

Enfermedad Legg-Calvé-Perthes
Osteocondritis disecante de la rodilla y el astrágalo
Deslizamiento de la epífisis capital femoral
Osteomielitis
Discitis
Osteoma osteoide u otros tumores primarios de hueso

ARTICULARES

Desarrollo de displasia de cadera
Artritis séptica
Sinovitis transitoria
Enfermedad reumática (artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico)
Hemorragia secundaria a hemofilia
Anquilosis de una articulación

NEUROLÓGICAS

Síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías periféricas
Intoxicación
Ataxia cerebelosa
Tumor cerebral
Lesión ocupante de espacio de médula espinal
Afectaciones de cordones posteriores
Miopatías
Hemiplejia
Síndrome de dolor de complejo regional
Parálisis cerebral

HEMATOLÓGICAS/ONCOLÓGICAS

Crisis dolorosa de enfermedad por células falciformes
Leucemia, linfoma
Tumor metastásico
Histiocitosis de Langerhans

OTRAS

Infección de tejidos blandos
Miositis
Fascitis
Bursitis
Enfermedad de Kawasaki
Síndrome conversivo
Enfermedad de Gaucher
Flebitis
Escrabuto
Raquitismo
Peritonitis

De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, Toth H, Basel D, editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 34.1, p. 615.

Los reflejos profundos que se exploran habitualmente incluyen el bicipital, el tricipital, el rotuliano y el aquileo. Se debe reflejar también la presencia de signos de primera motoneurona. A menudo se utiliza la escala de Ashworth para clasificar el grado de espasticidad (**tabla 693.6**). El control motor de las extremidades superiores a menudo se clasifica por grados, y estos grados son útiles tanto para el diagnóstico como para el pronóstico. El arco de movilidad pasivo debe evaluarse para determinar las contracturas (**tabla 693.7**). Se debe recoger la existencia de disminución de la fuerza muscular localizada o difusa. En todos los casos de enfermedades neuromusculares es imperativa una valoración exhaustiva y una graduación de la fuerza muscular.

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

Las radiografías simples son el primer paso en la valoración de la mayoría de los trastornos musculosqueléticos. Entre las técnicas de imagen adicionales se incluyen técnicas especiales, tales como la RM, la gammagrafía ósea, la ecografía, la TC y la tomografía por emisión de positrones. La secuencia STIR de RM es una prueba de detección valiosa si la localización específica no está bien definida.

Tabla 693.4 Diagnóstico diferencial de cojera en niños

GRUPO ETARIO	CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS
Primeros pasos: 1-3 años de edad	Extremidad dolorosa Artritis séptica y osteomielitis Sinovitis transitoria Trauma oculto ("fractura de los primeros pasos") Discitis intervertebral Tumores malignos Malos tratos Extremidad no dolorosa Desarrollo de displasia de cadera Enfermedad neuromuscular Poliomielitis Parálisis cerebral Diferencia de tamaño de extremidades inferiores
Niño: 3-10 años de edad	Extremidad dolorosa Artritis séptica, osteomielitis, miositis Sinovitis transitoria Traumatismo Enfermedades reumatólogicas Artritis idiopática juvenil Discitis intervertebral Tumores malignos Extremidad no dolorosa Desarrollo de displasia de cadera Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes Diferencia de tamaño de extremidad inferior Enfermedad neuromuscular Poliomielitis Parálisis cerebral Distrofia muscular de Duchenne
Adolescente: 11 años de edad a edad adulta	Extremidad dolorosa Artritis séptica, osteomielitis, miositis Traumatismo Enfermedades reumatólogicas Deslizamiento de la epífisis de cabeza femoral (aguda, inestable) Tumor maligno Extremidad no dolorosa Deslizamiento de la epífisis de cabeza femoral (crónica, estable) Desarrollo de displasia de cadera (displasia acetabular) Diferencia de tamaño de extremidad inferior Enfermedad neuromuscular

De Marcdante K, Kliegman R, eds. *Nelson Essentials of Pediatrics*. ed. 7, Philadelphia: Saunders; 2015.

Radiología simple

Las radiografías simples son el primer paso; consisten en una proyección anteroposterior y lateral de la parte afectada con una articulación por encima y otra por debajo. En casos difíciles pueden ser de ayuda las radiografías comparativas del lado sano, pero no siempre resulta necesario. Es importante para el médico conocer las distintas variables de la normalidad en el esqueleto inmaduro. Diversas sincondrosis pueden ser tomadas por fracturas. Incluso en pacientes con radiografías simples «normales», pero con dolor o síntomas persistentes, pueden ser necesarias pruebas de imagen adicionales.

Ecografía

La ecografía es útil para valorar lesiones sospechosas llenas de líquido, como los quistes poplíticos y los derrames articulares de la cadera. Las indicaciones principales de la ecografía son: estudios fetales de las extremidades y la columna vertebral, incluyendo el diagnóstico de anomalías congénitas como la disostosis espondilocostal, fracturas que sugieren osteogénesis imperfecta, displasia adquirida de la cadera, derrames articulares, disrafismo espinal neonatal oculto, cuerpos extraños en las partes blandas y quistes poplíticos de la rodilla.

Resonancia magnética

La resonancia magnética es la **técnica de elección** para delimitar con exactitud la extensión anatómica de la mayoría de las lesiones musculosqueléticas

Tabla 693.5 Diagnóstico diferencial de la cojera**MARCHA ANTIÁLGICA****Congénita**

Coalición del tarso

AdquiridaEnfermedad de Legg-Calvé-Perthes
Epifisiolisis de la cabeza femoral**Traumatismos**Esguinces, distensiones, contusiones
Fracturas
Ocultas
Fractura de los primeros pasos
Malos tratos**Neoplasia**

Benigna

- Quiste óseo unicameral
- Osteoma osteoide

Maligna

- Sarcoma osteogénico
- Sarcoma de Ewing
- Leucemia
- Neuroblastoma
- Tumores medulares

Infecciosa

Artritis séptica

Artritis reactiva

Osteomielitis

- Aguda
- Subaguda

Discitis

Reumatológica

Artritis reumatoide juvenil

Sinovitis monoarticular de la cadera (sinovitis transitoria)

TRENDELENBURG**Adquirida**Displasia adquirida de la cadera
Dismetria de extremidades inferiores**Neuromuscular**

Parálisis cerebral

Poliomielitis

De Thompson GH: Gait disturbances. En Kliegman RM, editor: *Practical strategies of pediatric diagnosis and therapy*, Philadelphia, 1996, pp. 757-778.**Tabla 693.6** Escala de Ashworth de la espasticidad

0	No hay un aumento en el tono muscular
1	Leve aumento en el tono muscular, por lo general una resistencia mínima al final del arco de movilidad
2	Tono moderado en todo el arco de movilidad
3	Importante aumento en el tono; es difícil realizar de forma pasiva el arco de movilidad
4	Rigidez en flexión o extensión

(en especial las lesiones de partes blandas). La RM evita el uso de radiación ionizante y, por ello, no produce ningún efecto perjudicial. Genera unas imágenes anatómicas excelentes del sistema musculoesquelético, incluyendo partes blandas, médula ósea, médula espinal y encéfalo. Es especialmente útil para determinar la extensión de las lesiones de partes blandas, infecciones y traumatismos. Los planos anatómicos quedan perfectamente delimitados permitiendo una evaluación más precisa de la lesión o de la invasión del tumor hacia estructuras adyacentes. Se pueden visualizar las estructuras cartilaginosas y permite diferenciar entre sus distintas formas (el cartílago articular de la rodilla se puede distinguir del fibrocartílago del menisco). La RM es útil también para visualizar las articulaciones no osificadas en

Tabla 693.7 Escala clínica del control motor de las extremidades superiores

GRADO	DEFINICIÓN
Grado 1	Hipotonía, ningún movimiento voluntario
Grado 2	Hipertonia, ningún movimiento voluntario
Grado 3	Flexión o extensión global en respuesta a un estímulo
Grado 4	El paciente puede iniciar el movimiento, pero produce una flexión o extensión global
Grado 5	Movimiento voluntario lento; un movimiento rápido o forzado produce una acción global
Grado 6	Control voluntario de articulaciones o músculos específicos

los niños, incluyendo los hombros, los codos y las caderas de los niños más pequeños.

Angiografía por resonancia magnética

La angiografía ha sustituido prácticamente a la angiografía en la evaluación preoperatoria de las lesiones vasculares y de los tumores óseos. La angiografía permite una buena visualización del árbol vascular periférico y de la neovascularización en pacientes con tumores óseos primarios.

Tomografía computarizada

La TC ha facilitado el estudio de numerosos trastornos musculoesqueléticos. Con la TC es posible obtener imágenes coronales, sagitales y axiales, incluyendo la reconstrucción tridimensional que puede resultar útil para valorar lesiones complejas del esqueleto axial y apendicular. Permite la visualización en detalle de la anatomía ósea y de su relación con las estructuras adyacentes. Algunos de los trastornos musculoesqueléticos pediátricos que se benefician del estudio con TC son la coalición del tarso, el escafoides accesorio, las infecciones, los arrestos fisarios, los osteomas osteoideos, las seudoartrosis, los tumores de hueso y de partes blandas, las espondilolisis y las espondilolistesis.

La TC es superior a la RM para valorar la afectación ósea y la destrucción de la cortical (incluso los cambios muy sutiles), incluyendo las calcificaciones, la osificación y las fracturas (en especial si se sospecha una fractura articular desplazada).

Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea ofrece información fisiológica, más que anatómica, y se basa en la emisión de energía por parte del isótopo que se ha administrado al paciente. Entre sus indicaciones se incluyen la artritis séptica precoz o la osteomielitis, la necrosis avascular, los tumores (osteoma osteoide), las metástasis, las fracturas de estrés y ocultas, así como los casos de malos tratos.

La gammagrafía ósea corporal total (tecnecio-99) es útil para diagnosticar lesiones óseas (inflamatorias, tumorales, fracturas de estrés) y es de ayuda para valorar la actividad biológica de las lesiones óseas primarias. Las fases vasculares arterial y venosa permiten inferir la vascularización del tumor. Las gammagrafías con galio e indio tienen una alta sensibilidad para las infecciones locales. La gammagrafía con cloruro de talio 201 tiene una sensibilidad mayor del 90% y una precisión del 80-90% para diagnosticar los tumores malignos óseos y de partes blandas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En ocasiones son necesarios distintos análisis para el estudio de un niño con una alteración musculoesquelética. Entre estos se incluyen el recuento hematológico completo; la velocidad de sedimentación globular; la proteína C reactiva; la serología para enfermedad de Lyme; y hemocultivos o cultivos de la herida, líquido articular, periostio o hueso en caso de procesos infecciosos como la artritis séptica o la osteomielitis. El factor reumatoide, los anticuerpos antinucleares y el HLA-B27 pueden ser necesarios en caso de sospecha de enfermedad inflamatoria. La determinación de creatinfosfocinasa, aldolasa, aspartato aminotransferasa y distrofina puede estar indicada en caso de sospecha de enfermedades del músculo estriado, como la distrofia muscular de Duchenne.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 694**El pie y los dedos**

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

Las anomalías que afectan a las estructuras óseas y articulares de los pies pueden ser congénitas, del desarrollo, neuromusculares, inflamatorias o adquiridas. Los problemas del pie y/o dedos de los pies pueden estar asociados con diversas enfermedades y síndromes del tejido conectivo; los síndromes por sobrecarga se observan con frecuencia en los deportistas jóvenes. Los síntomas pueden incluir dolor y desgaste anormal del calzado; las consultas por problemas estéticos son comunes. El pie se puede dividir en **antepié** (dedos y metatarsianos), **mediopié** (cuneiformes, escafoideos y cuboides) y **retropié** (astrágalo y calcáneo). Aunque la articulación tibioastragalina (tobillo) proporciona la flexión plantar y la dorsiflexión, la subastragalina (entre astrágalo y calcáneo) tiene una disposición oblicua y aporta la inversión y la eversión. La inversión es una combinación de flexión plantar y varo, mientras que la eversión supone una dorsiflexión y valgo. La articulación subastragalina es especialmente necesaria para caminar por terreno irregular. La inversión de la articulación transversa del tarso (Chopart) bloquea el mediopié para proporcionar una base estable sobre la que realizar el despegue durante el ciclo de la marcha. La eversión de la articulación transversa del tarso desbloquea el **retropié** para favorecer la acomodación durante el apoyo del talón en el ciclo de la marcha. Las articulaciones astragaloescapoidea y calcaneocuboidea conectan el mediopié con el retropié.

694.1 Metatarso aducto

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

El metatarso aducto consiste en la aducción del antepié en relación al retropié. Cuando el antepié está supinado y aducto, la deformidad se denomina **metatarso varo** (fig. 694.1). Este trastorno es común en recién nacidos y está producido, con más frecuencia, por el modelado intrauterino; la deformidad es bilateral en el 50% de los casos. Al igual que en otras deformidades en relación a la posición intraútero, debe realizarse siempre una cuidadosa exploración de la cadera y del cuello en busca de otras anomalías asociadas a la posición intrauterina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El antepié está en aducto (en ocasiones supinado), mientras que el mediopié y el retropié son normales. El borde lateral del pie es convexo y la base del quinto metatarsiano es prominente. El arco de movilidad del tobillo y de la articulación subastragalina es normal. Se debe registrar tanto la magnitud de la deformidad como el grado de flexibilidad. Cuando el pie se observa por su superficie plantar, una línea trazada por el medio del talón y paralela al mismo debe, en condiciones normales, cruzar el segundo dedo. La flexibilidad se explora estabilizando el retropié y el mediopié en posición neutral con una mano y aplicando presión sobre la cabeza del primer metatarsiano con la otra. Si la deformación se corrige ejerciendo una presión leve esto indica que la deformidad es flexible. En el niño que ha iniciado la marcha, la presencia de un metatarso aducto no corregido puede producir una marcha con los dedos hacia dentro y un desgaste anormal del calzado. En un grupo de pacientes también existe una deformidad en aducción dinámica del primer dedo (*hallux varus*), que suele ser más evidente durante la marcha. Esta condición suele mejorar espontáneamente y no requiere tratamiento.

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

No es necesario realizar radiografías de un modo rutinario en lactantes. En los niños más mayores con deformidad residual se deben realizar radiografías anteroposterior (AP) y lateral en carga o en carga simulada. La radiografía AP muestra una aducción de los metatarsianos a nivel de la articulación tarsometatarsiana y un aumento del ángulo intermetatarsiano entre el primer y el segundo metatarsianos.

TRATAMIENTO

El tratamiento del metatarso aducto depende de la rigidez de la deformidad; la mayoría de los niños responde al tratamiento conservador. En las



Fig. 694.1 Metatarso aducto bilateral leve. A, Vista dorsal mostrando desviación medial de todos los metatarsos. B, Vista plantar mostrando el pie «en forma de haba». Este tipo de patología de pie se corrige de forma fácil utilizando férula. (De Ricco AI, Richards BS, Herring JA: Disorders of the foot. En Herring JA, editor: Tachdjian's pediatric orthopaedics, ed 5, Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 23-19.)

deformidades que son flexibles y se pueden sobrecorregir en abducción mediante manipulación pasiva se puede adoptar una actitud expectante. Estos pies que se corrigen solamente hasta la posición neutral se pueden beneficiar de ejercicios de estiramiento que se pueden enseñar a los padres en la consulta. En un niño que camina, los padres pueden intentar también intercambiar el calzado derecha-izquierda. Si esto no es eficaz se puede prescribir un calzado ortopédico que corrija la deformidad de manera que mantenga el pie en abducción. Este calzado se debe llevar continuamente (22 h/día), y se revisa a las 4-6 semanas. Si se produce una mejoría, se continúa con el mismo tratamiento. Si no mejora, se debe considerar la colocación de yesos seriados. Cuando se realizan estiramientos en un pie con metatarso aducto, se debe tener la precaución de mantener el retropié en una posición neutral o en ligero varo para evitar crear un retropié valgo. Los pies que no se pueden corregir hasta la posición neutral se pueden beneficiar de la aplicación de yesos seriados; los mejores resultados se consiguen cuando el tratamiento se inicia antes de los 8 meses de edad. Además de los estiramientos de partes blandas, el objetivo es modificar el crecimiento de las fisuras y estimular la remodelación que lleve a una corrección permanente. Una vez que se han recuperado la flexibilidad y la alineación, se recomienda habitualmente el uso de calzado ortopédico o de plantillas durante un período adicional. El *hallux varus* dinámico generalmente mejora de forma espontánea y no requiere tratamiento activo.

El tratamiento quirúrgico puede estar indicado en un pequeño grupo de pacientes con deformidades residuales sintomáticas que no han respondido a los tratamientos previos. La cirugía normalmente se demora hasta que el niño tiene 4-6 años de edad. La preocupación estética es frecuente, y el dolor y la incapacidad para usar determinado calzado puede, en ocasiones, llevar al paciente a considerar el tratamiento quirúrgico. Entre las opciones del tratamiento quirúrgico se encuentran las liberaciones de partes blandas o las osteotomías. La osteotomía (del

mediopié o de múltiples metatarsianos) es más probable que consiga la restauración definitiva de la alineación.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

694.2 Pie calcaneovalgo

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

El pie calcaneovalgo, un hallazgo común en el recién nacido, es secundario a la posición intrauterina. Se caracteriza por una excesiva dorsiflexión y eversión en el retropié, y el antepié puede estar en abducción. Se puede asociar a una torsión tibial externa (v. cap. 695).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El niño suele presentar un pie en dorsiflexión y eversión, y en ocasiones el dorso del pie o de los dedos entra en contacto con la cara anterolateral de la pierna (fig. 694.2). La presencia de una depresión en la piel puede ser indicativa de la reducción de la grasa subcutánea en la parte dorsolateral del tobillo. Suele haber una limitación en la flexión plantar y en la inversión. Al igual que en otras deformidades por la posición intraútero, se debe realizar una cuidadosa exploración de la cadera y, en caso de duda, se debe llevar a cabo un estudio ecográfico de la misma. Al comparar el riesgo de una displasia del desarrollo de la cadera (DDC) con otras deformidades congénitas del pie, el pie calcaneovalgo congénito es el que se asocia con más frecuencia, ya que el 19,4% de los pacientes también tienen una DDC. El pie calcaneovalgo se puede confundir con un astrágalo vertical congénito y en raras ocasiones se puede asociar a una torsión posteromedial de la tibia. La deformidad en calcaneovalgo también se puede observar en pacientes más mayores, típicamente en

casos de desequilibrio neuromuscular con debilidad o parálisis del tríceps sural (polio, mielomeningocele).

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

No suele ser necesario el estudio radiológico, pero se debe realizar en caso de que la deformidad no se corrija espontáneamente o con el tratamiento precoz. Una radiografía AP y lateral junto con una radiografía lateral con el pie en flexión plantar máxima pueden ayudar al diagnóstico diferencial entre el calcaneovalgo y el astrágalo vertical congénito o el astrágalo oblicuo congénito. La valoración de la posición del astrágalo en relación con el escafoides, tanto en la radiografía lateral como en la radiografía lateral con flexión plantar máxima, confirma la presencia de un astrágalo vertical u oblicuo congénitos. En caso de sospechar una torsión posteromedial de la tibia es necesario realizar una proyección AP y lateral de la tibia y el peroné. En la torsión posteromedial de la tibia, la deformidad se encuentra en la tibia con el vértice de la deformidad situado en posición posterior y medial. Las tres condiciones pueden confundirse clínicamente con los pies calcaneovalgos.

TRATAMIENTO

Los casos leves de calcaneovalgo en los que existe un arco de movilidad pasiva normal al nacimiento no precisan de tratamiento; suelen resolverse en las primeras semanas de vida. En los casos con cierta restricción de la movilidad se recomienda un programa de estiramientos suaves, haciendo hincapié en la flexión plantar y en la inversión. En casos con mayores limitaciones, se puede valorar la colocación de yesos progresivos para restablecer la alineación y la movilidad. Los yesos son raramente necesarios para el tratamiento del pie calcaneovalgo. El tratamiento de los casos asociados a una torsión posteromedial de la tibia es similar.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

694.3 Pie equinovaro (pie zambo)

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

Pie zambo (equinovaro) es el término que se emplea para describir una deformidad que consiste en una mala alineación del complejo calcáneo-astrágalo-escafoideo. Los componentes de esta deformidad se pueden recordar mejor empleando el mnemónico CAVE (cavo, aducto, varo, equino). Aunque se trata fundamentalmente de una deformidad del retropié, existe una flexión plantar (cavo) del primer radio y aducción del antepié/mediopié respecto al retropié. Este se halla en varo y equino. El pie zambo puede ser postural, congénito asociado a diversas alteraciones subyacentes (neuromusculares o sindrómicas) o a una displasia focal del tejido musculoesquelético distal a la rodilla.

El pie zambo posicional o postural es un pie normal que se ha mantenido en mala posición intraútero y es flexible en la exploración al nacimiento. El pie zambo congénito puede ser idiopático o sindrómico. Existe un espectro de gravedad, pero el asociado a una enfermedad neuromuscular o a un síndrome es típicamente más rígido y más difícil de tratar. El pie zambo es también extremadamente frecuente en los pacientes con mielodisplasia o artrogriposis, y en síndromes cromosómicos como la trisomía del 18 y el síndrome de delección del cromosoma 22q11 (cap. 98).

Se observa en aproximadamente 1 de cada 1.000 nacimientos y probablemente se trate de un trastorno multifactorial debido a una herencia poligénica. El riesgo es de aproximadamente 1 de cada 4 si uno de los padres y un hermano lo padecen. Es más frecuente en varones (2:1) y es bilateral en el 50% de los casos. La anatomía patológica consiste tanto en alteraciones de la morfología del tarso (desviación plantar y medial de la cabeza y cuello del astrágalo) y una relación anormal entre los huesos del tarso en los tres planos del espacio, así como una contractura asociada de las partes blandas de la cara plantar y medial del pie.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se debe realizar una exploración física completa para descartar la coexistencia de enfermedades musculoesqueléticas o neuromusculares. Hay que explorar la columna en busca de signos de disrafismo oculto. La exploración del niño con pie zambo muestra un cavo y aducto del antepié y un varo y equino del retropié (fig. 694.3). El grado de flexibilidad varía y todos los pacientes presentan una atrofia de la pantorrilla. En algunos casos se observa torsión tibial interna, acortamiento de la longitud del pie y dismetría (acortamiento del miembro ipsilateral). Aunque clásicamente no se asocia



Fig. 694.2 Imagen clínica de un pie calcaneovalgo (A) que se corrige de forma pasiva (B) debido a la posición intrauterina (C).

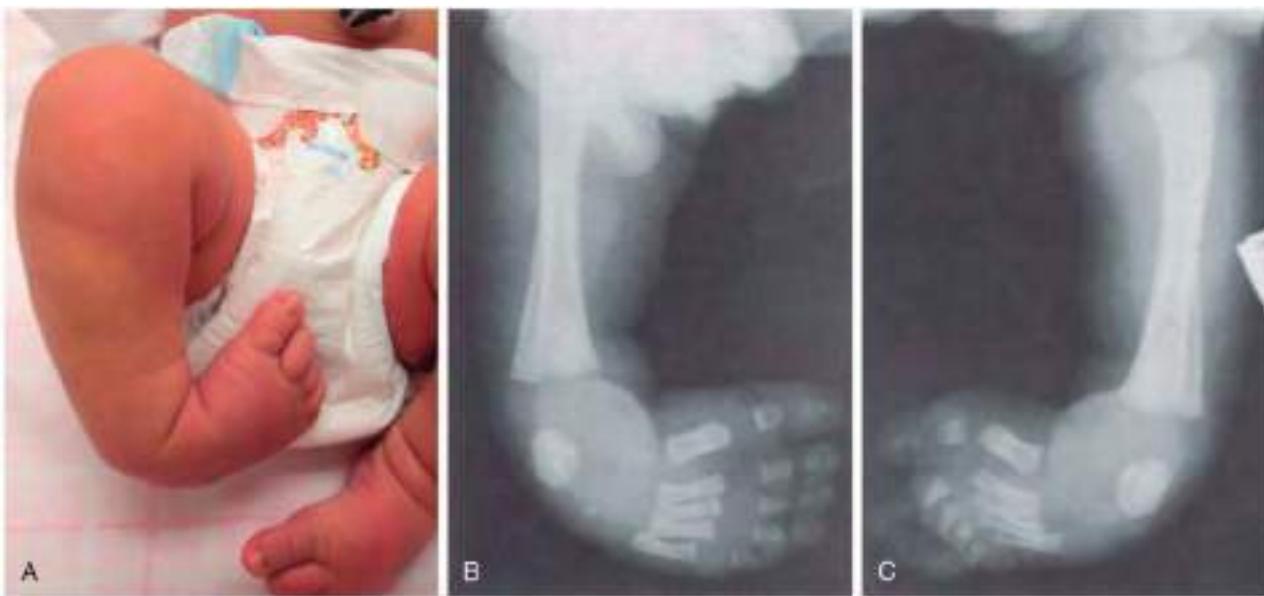


Fig. 694.3 Pie equinovaro en un recién nacido. **A**, Aspecto clínico de un pie zambo no tratado. **B** y **C**, Aspecto radiológico inicial de un pie zambo bilateral no tratado. (De Ricco AI, Richards BS, Herring JA: Disorders of the foot. En Herring JA, editor: Tachdjian's pediatric orthopaedics, ed 5, Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 23-42.)

con la DDC (v. cap. 698.1), hay una mayor asociación del pie zambo con la DDC que en la población general.

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

En el pie zambo idiopático no se recomienda realizar radiografías AP y lateral. En los pies artrógrípticos o sindrómicos las radiografías pueden ser útiles y deben ser realizadas con el pie en la posición de máxima corrección. Se pueden obtener múltiples mediciones radiológicas para describir la mala alineación entre los huesos del tarso. El escafoides no se osifica hasta los 3-6 años de edad, por lo que la interpretación de la radiografía se debe basar en la alineación entre los segmentos del pie y del antepié con el retropié. Un hallazgo radiológico frecuente es el «parallelismo» entre las líneas trazadas a través del eje del astrágalo y el calcáneo en la radiografía lateral, indicativo del varo del retropié. Las radiografías pueden ser especialmente útiles en niños mayores con deformidades residuales o recurrentes que son difíciles de valorar.

TRATAMIENTO

El tratamiento conservador es el indicado inicialmente en todos los niños tan pronto como sea posible después del nacimiento. Entre las técnicas empleadas están los vendajes funcionales, la manipulación y yesos seriados y el tratamiento funcional. Históricamente, un porcentaje significativo de los pacientes tratados con manipulación y yesos requirió una liberación quirúrgica de partes blandas, que se realizaba habitualmente entre los 3 y los 12 meses de edad. Aunque muchos de los pies mantienen la alineación después de la intervención quirúrgica, un porcentaje significativo de los pacientes ha precisado procedimientos quirúrgicos adicionales para tratar las deformidades residuales o recurrentes. A largo plazo, la rigidez es un hallazgo habitual. Mientras que el dolor es infrecuente en la infancia y la adolescencia, durante la edad adulta el pie puede volverse sintomático. Estas conclusiones han despertado un considerable interés en técnicas menos invasivas para el tratamiento de la deformidad.

El método de Ponseti para tratar el pie zambo, que en la actualidad es el método de tratamiento inicial de elección, consiste en una técnica específica de manipulación y de yesos seriados, y se puede considerar más un método mínimamente invasivo que conservador. El orden de la corrección sigue el mnemónico CAVE. Se realizan cambios semanales del yeso y, habitualmente, son necesarios de 5 a 10. La deformidad más difícil de corregir es el equino de retropié, y aproximadamente el 90% de los pacientes requerirá una tenotomía percutánea del tendón de Aquiles de forma ambulatoria. Despues de la tenotomía se coloca un yeso inquinopédico con el pie en dorsiflexión y abducción máxima (hasta 70 grados) de 3 a 4 semanas; después se comienza con el uso de ortesis. Se coloca una de estas en abducción durante 3 meses de forma permanente y después solo

por la noche durante 3-5 años. Un pequeño grupo de pacientes (hasta el 20%) con una deformidad dinámica recurrente en supinación precisará de la transferencia del tibial anterior a la segunda cuña para evitar la recidiva. Aunque la mayor parte de los pacientes requerirán alguna intervención quirúrgica, estas suelen ser mínimas en comparación con la liberación quirúrgica amplia, que exige el alargamiento y/o la liberación de músculos y tendones alrededor del tobillo y la capsulotomía de las principales articulaciones para recolocar el pie. Los resultados del método de Ponseti son excelentes incluso a los 40 años de seguimiento. A pesar de la inmovilización con yeso, los niños no tienen mucha disfunción o retraso en la consecución de los hitos motores normales. Es fundamental seguir el programa de uso de ortesis, siendo frecuentes las recurrencias si no se emplean de la forma recomendada. El tratamiento funcional o «método francés» consiste en manipulaciones diarias (supervisadas por un fisioterapeuta) y el uso de vendajes funcionales, así como el uso de ortesis dinámicas mientras el niño duerme. Aunque los resultados son prometedores, el tratamiento generalmente se realiza con el paciente ingresado ya que necesita manipulación especializada. Su puesta en funcionamiento de forma ambulatoria puede ser compleja, aunque con igual buen resultado. No está claro si llegará a popularizarse en Estados Unidos. Estos métodos mínimamente invasivos tienen mejores resultados cuando se inicien desde el nacimiento o durante los primeros meses de vida y con un buen cumplimiento con las férulas tras cada manipulación. Como hay diferentes grados de gravedad en el pie zambo idiopático, se han propuesto sistemas de clasificación basados en la rigidez y la magnitud de la deformidad.

La realineación quirúrgica agresiva mantiene una clara indicación en el tratamiento del pie zambo, especialmente en la minoría de pies zambos congénitos en los que ha fracasado el tratamiento conservador o el mínimamente invasivo, y en los pies zambos sindrómicos y neuromusculares rígidos. En tales casos, los tratamientos conservadores, como el de Ponseti, podrían ser útiles para reducir la magnitud de la corrección quirúrgica. Entre los gestos quirúrgicos más frecuentes se incluyen la artrólisis de las articulaciones afectadas (realineamiento de los huesos del tarso), el alargamiento de los elementos miotendinosos posteromediales acortados y, habitualmente, la estabilización con agujas en la posición corregida. El método «a la carta» permite al cirujano aplicar estos principios ajustados a las características únicas de cada deformidad. En los niños más mayores con pies zambos no tratados, o en aquellos en los que queda una deformidad residual, pueden ser necesarios procedimientos sobre el hueso (osteotomías) además de las técnicas de partes blandas. La triple artrodesis se reserva como técnica de rescate en pies deformados y dolorosos en adolescentes y adultos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

694.4 Astrágalo vertical congénito

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

El astrágalo vertical congénito es una deformidad infrecuente del pie en la que el mediopié se encuentra luxado dorsalmente sobre el retropié y el tobillo está fijo en equino. Los casos se dividen casi por igual entre casos idiopáticos y casos secundarios a trastornos o síndromes neuromusculares subyacentes. Entre las causas neurológicas se incluyen la mielodisplasia, el anclaje de la médula espinal y la agenesia sacra. Otros cuadros asociados incluyen la artrogríposis, el síndrome de Larsen, el síndrome del pterigio múltiple y las anomalías cromosómicas (trisomía 13-15, 19; v. cap. 98). Dependiendo de la edad en el momento del diagnóstico, el diagnóstico diferencial puede incluir un pie calcaneovalgo, un astrágalo oblicuo (la articulación astragaloescapoidea se reduce pasivamente), el pie plano laxo con retracción del tendón de Aquiles y la coalición tarsal. Se están realizando estudios genéticos debido a la presencia de una morfología muscular anormal en las biopsias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El astrágalo vertical congénito también se ha descrito como **pie en mecedora** (fig. 694.4) o pie en zapatilla persa. La superficie plantar del pie es convexa y la cabeza del astrágalo hace prominencia a través del borde medial del mediopié. La parte anterior del pie se encuentra en dorsiflexión (luxado dorsalmente sobre el retropié) y abducida en relación al retropié, y este se encuentra en valgo relativo. Existe una retracción asociada de las partes blandas anterolaterales (tibial anterior, extensores de los dedos) y posterior (tendón de Aquiles, tendones peroneos). La deformidad es típicamente rígida. Se precisa una exploración física para diagnosticar cualquier alteración neurológica y/o musculoesquelética.

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

Cuando se sospecha el diagnóstico se deben realizar radiografías AP y laterales, así como en flexión plantar y en dorsiflexión lateral máximas. La proyección en flexión plantar permite determinar si la subluxación o luxación dorsal del mediopié sobre el retropié se puede reducir pasivamente. La proyección en dorsiflexión lateral confirma la contractura en equino del tobillo. Aunque el escafoideas no se osifica hasta los 3-6 años de edad, se pueden valorar las relaciones entre el astrágalo y el primer metatarsiano.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial consiste en manipulaciones seriadas y colocación de yesos, y se debe comenzar poco después del nacimiento. El método de enyesado de Ponseti «inverso» es particularmente útil para corregir las deformidades en dorsiflexión y valgo. Así, la reducción abierta y la fijación con agujas pueden estabilizar la parte media del pie, permitiendo la tenotomía simultánea del tendón de Aquiles y la inmovilización en dorsiflexión con yesos para corregir el equino del tobillo.

En casos recalcitrantes, las deformidades opuestas de la parte media del pie y del retropié hacen que sea difícil el tratamiento conservador. Inicialmente, se trata de reducir la luxación dorsal del antepié/mediopié sobre el retropié. Una vez que se ha conseguido esto, se debe prestar atención a relajar la contractura del retropié. Estas deformidades son habitualmente rígidas y se precisa una intervención quirúrgica en la mayoría de los casos. En tales casos, la colocación de yesos ayuda a relajar la retracción de las partes blandas. La cirugía se realiza habitualmente entre los 6 y los 12 meses de edad, efectuándose una liberación de partes blandas en uno o dos tiempos. Uno de los gestos consiste en la liberación/alargamiento de las partes blandas anteriores retraídas junto con una reducción abierta de la articulación astragaloescapoidea, mientras que otro consiste en una liberación posterior con alargamiento de las unidades musculotendinosas retraídas. Se suele realizar una estabilización con agujas de Kirschner para mantener la alineación. Se coloca un yeso postoperatorio durante un periodo variable de tiempo; los pacientes suelen necesitar utilizar una ortesis durante un tiempo prolongado, dependiendo de la causa subyacente. Entre las técnicas para tratar las deformidades recurrentes o residuales se incluyen la artrodesis subastragalina y la triple artrodesis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

694.5 Pie plano laxo (pie plano flexible)

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

Los pies planos son un diagnóstico muy frecuente; se ha estimado que hasta un 23% de la población puede estar afectada, dependiendo de los criterios diagnósticos. Se han identificado tres tipos de pies planos: flexible, flexible con contractura del tendón de Aquiles y pie plano rígido. El pie



Fig. 694.4 Astrágalo vertical congénito. **A**, Pronación del antepié. **B**, Valgo del talón. **C**, Ausencia de un arco, deformidad en mecedora. **D**, Elevación de los dedos laterales de los pies y tendones peroneos tensos. (De Ricco AI, Richards BS, Herring JA: Disorders of the foot. En Herring JA, editor: Tachdjian's pediatric orthopaedics, ed 5, Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 23-67.)

plano describe la presencia de una alteración en la forma del pie asociada a varias modificaciones en las relaciones entre los huesos del tarso. Existe una eversión del complejo subastragalino. El retropié está en valgo. Existe un colapso del mediopié a nivel de las articulaciones escafocuneana o astragaloescafoidea. El antepié está abducido en relación al retropié, la cabeza del astrágalo está descubierta y protruye en el borde medial y plantar del mediopié/retropié. Aunque el pie plano laxo supone una causa frecuente de preocupación para los padres, los niños raramente tienen síntomas. El pie plano es frecuente en neonatos y niños pequeños, y se asocia a la laxitud ligamentosa fisiológica. Se suele corregir cuando se desarrolla el arco longitudinal entre los 5 y los 10 años de edad. El pie plano es menos frecuente en sociedades en las que los niños no utilizan calzado. En niños, generalmente se recomienda el uso de una plantilla flexible. El pie plano laxo que persiste en la adolescencia y edad adulta se suele asociar a **laxitud ligamentosa familiar (síndromes de hipermovilidad)** y suele encontrarse en otros miembros de la familia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la exploración los pacientes presentan de forma típica un arco longitudinal normal en descarga o cuando el niño se pone de puntillas, pero el arco desaparece en bipedestación. El retropié se desplaza en valgo y se evidencia el colapso del mediopié. Se observa con frecuencia hipermovilidad y laxitud ligamentosa generalizada. Se debe valorar el arco de movilidad tanto a nivel de la subastragalina como del tobillo y siempre es normal en los pacientes con pie plano laxo. Al valorar el arco de movilidad del tobillo, el pie debe colocarse en inversión mientras se explora la dorsiflexión. Si el pie está en posición neutral o invertido, la dorsiflexión se puede producir a nivel del mediopié, enmascarando una contractura del tendón de Aquiles. En caso de existir una limitación de la movilidad subastragalina, no se trata de un pie plano laxo/flexible y se deben sospechar otros diagnósticos como una coalición tarsiana o una artritis reumatoide juvenil. En ocasiones puede existir dolor a la palpación o hiperqueratosis bajo la cabeza del astrágalo por su zona medial. Hay que valorar el calzado, que puede mostrar un desgaste excesivo en su zona medial.

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

No está indicado el estudio radiológico de rutina en el pie plano laxo asintomático. Si se realizan radiografías con fines diagnósticos es necesario realizar radiografías en carga (AP y lateral) para valorar la deformidad. En la AP se observa un aumento del ángulo entre el eje longitudinal del astrágalo y el calcáneo, indicativo de un valgo de talón excesivo. La proyección lateral muestra una alteración de las relaciones normales de las líneas del eje largo del astrágalo y del primer metatarsiano, con colapso a nivel de la articulación astragaloescafoidea o de la escafocuneana, que produce un aplanamiento del arco longitudinal medial (*fig. 694.5*).

TRATAMIENTO

Si bien la historia natural del pie plano laxo sigue siendo desconocida, existen pocas pruebas que sugieran que sea causa de problemas o trastornos funcionales a largo plazo. Por ello, el tratamiento se reserva para el pequeño grupo de pacientes sintomáticos.

Los pacientes pueden presentar dolor en el retropié, un desgaste excesivo del calzado o fatiga después de grandes caminatas. Estos pacientes se pueden beneficiar del uso de plantillas de soporte de arco interno. Los casos más

graves, asociados generalmente a trastornos subyacentes del tejido conjuntivo, como el síndrome de Ehlers-Danlos (v. cap. 679) o el síndrome de Down (v. cap. 98), se pueden beneficiar del uso de plantillas a medida como la ortesis del UCBL (University of California Biomechanics Laboratory), que proporciona un mejor control del retropié y evita el colapso del arco. Si bien la plantilla puede aliviar los síntomas, no hay pruebas que sugieran algún tipo de cambio permanente en la forma del pie o en la alineación de los huesos del tarso.

Los pacientes con un pie plano laxo y un acortamiento del tendón de Aquiles deben ser tratados con ejercicios de estiramiento. Frecuentemente se remiten a fisioterapia para asegurar que los ejercicios de estiramiento se realizan de forma adecuada. En ocasiones, es necesario realizar un alargamiento quirúrgico del músculo. En los pocos pacientes en los que persiste el dolor se puede considerar la indicación quirúrgica.

El alargamiento de la columna lateral resulta interesante porque aborda todos los componentes de la deformidad. La técnica consiste en una osteotomía del calcáneo con colocación de un injerto de hueso trapecoidal. Es necesario alargar el tendón de Aquiles y, con frecuencia, una osteotomía en flexión plantar de la primera cuña. Este procedimiento preserva la movilidad de las articulaciones del retropié, al contrario que las artrodesis subastragalinis o la triple artrodesis. Si bien la artrodesis del retropié puede corregir la deformidad de forma adecuada, la transferencia de las cargas a las articulaciones adyacentes puede dar lugar, a largo plazo, a cambios articulares degenerativos dolorosos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

694.6 Coalición tarsiana

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

La coalición tarsiana, también conocida como **pie plano peroneo espástico**, se caracteriza por un pie plano rígido doloroso y un espasmo de los peroneos (parte lateral de la pantorrilla) sin que exista una espasticidad verdadera. Representa una fusión congénita o un fallo de la segmentación entre dos o más huesos del tarso. Cualquier proceso que altere el deslizamiento normal y los movimientos de rotación en la articulación subastragalina puede producir un cuadro clínico similar a una coalición tarsiana. Entre sus causas podemos encontrar malformaciones congénitas, enfermedades inflamatorias o artritis, infecciones, tumores y traumatismos.

La coalición tarsiana más frecuente se produce en la carilla articular astragalocalcanea medial (subastragalina) y entre el calcáneo y el escafoides (calcaneoescafoidea). La coalición puede ser fibrosa, cartilaginosa u ósea. La coalición tarsiana aparece aproximadamente en un 1% de la población general y parece heredarse de forma autosómica dominante con una penetración casi completa. Aproximadamente un 60% de las coaliciones calcaneoescafoideas y un 50% de las coaliciones de la carilla medial astragaloescafoidea son bilaterales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aproximadamente el 25% de los pacientes presentarán síntomas, sobre todo durante la segunda década de la vida. Aunque el pie plano y la restricción de la movilidad subastragalina pueden estar presentes desde la primera infancia, la aparición de los síntomas puede correlacionarse con la restricción adicional que supone la calcificación de la barra cartilaginosa. A menudo se producen «esguinces de tobillo» recurrentes, que acompañan a los síntomas de presentación. El momento de la osificación es distinto en cada coalición: astragaloescafoidea (3-5 años de edad), calcaneoescafoidea (8-12 años de edad) y astragalocalcanea (12-16 años de edad). Es frecuente el dolor en el retropié, especialmente en el seno del tarso y también bajo la cabeza del astrágalo. Los síntomas están relacionados con la actividad y suelen aumentar con la carrera o marcha prolongada, especialmente sobre superficies irregulares. Puede existir dolor a la palpación sobre el lugar de la coalición y/o dolor a la movilización de la articulación subastragalina. El aplanamiento del pie se observa tanto en carga como en descarga. Existe una restricción de la movilidad de la subastragalina.

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

Se deben realizar radiografías AP y lateral en carga, así como oblicuas del pie (*tabla 694.1*). La coalición calcaneoescafoidea se aprecia mejor en las radiografías oblicuas. En la proyección lateral puede haber una elongación de la apófisis anterior del calcáneo, conocida como «signo del



Fig. 694.5 Radiografía lateral en carga que muestra las características de un pie plano.



Fig. 694.6 Signo del oso hormiguero en un niño con coalición calcaneonavicular (flecha) y pico talar (flecha punteada). Se aprecia una elongación del calcáneo anterior que recuerda a la nariz de un oso hormiguero. (De Laor T, Kan JH: *Congenital anomalies of bone*. En Colley BD, editor: *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, ed 12, Philadelphia, 2013, Saunders, Fig. 132-11.)



Fig. 694.7 Coalición talocalcánea. A, Radiografía lateral mostrando el signo de la «C» (flechas), ovoide, apófisis menor del calcáneo, y pies planos. B, Tomografía computarizada con formatos coronales en diferentes pacientes muestra las coaliciones de la cara medial subtalar bilateralmente (punta de las flechas). (De Laor T, Kan JH: *Congenital anomalies of bone*. En Colley BD, editor: *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, ed 12, Philadelphia, 2013, Saunders, Fig. 132-13.)

Tabla 694.1 Signos radiológicos secundarios asociados con condiciones tarsales

Signo del pico del astrágalo
Estrechamiento de la carilla subastragalina posterior
Redondeamiento y aplanamiento de la apófisis lateral del astrágalo
Hipoplasia del astrágalo, acortamiento del cuello del astrágalo
Signo de la nariz anterior
Articulación del tobillo en enartrosis
Signo de la C continua
Deformidad en pie plano
Alteración de la morfología del escafoideas (ensanchado o afilamiento externo)
Alteración de la morfología del sustentaculum tali (aumentado de tamaño u ovoide en la proyección lateral)

De Slovis TL, editor: *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, ed 11, vol 2, Philadelphia, 2008, Mosby, p 2604.

oso hormiguero» (fig. 694.6). La coalición astragalocalcánea se observa mejor en la proyección de Harris (axial) del talón. En la radiografía lateral se puede observar un pinzamiento de la faceta posterior de la articulación subastragalina, o una línea en «C» a lo largo del borde medial de la cúpula astragalina y en el reborde inferior del *sustentaculum tali* («Signo de la C»; fig. 694.7). Este «signo de la C» se forma por el *sustentaculum tali* del calcáneo en continuidad con la coalición. En la proyección lateral con frecuencia se aprecia un pico en la parte anterior del astrágalo, que está producido por una alteración en la distribución de las fuerzas. Este hallazgo no implica la presencia de cambios degenerativos. En pacientes con coaliciones cartilaginosas se puede observar una irregularidad en el hueso subcondral, en contraste con los puentes óseos bien formados en los casos de coaliciones óseas.

Para diagnosticar coaliciones fibrosas pueden ser necesarios estudios de imagen adicionales. Mientras que las radiografías simples pueden ser diagnósticas, la técnica de imagen de elección cuando se sospecha una coalición tarsiana es la TC (fig. 694.7). Además de confirmar el diagnóstico, esta ayuda a determinar el grado de afectación articular en pacientes con coaliciones astragalocalcáneas. Aunque es poco frecuente, es posible encontrar más de una coalición tarsiana en el mismo paciente. Solo en los niños pequeños, la RM puede ser más eficaz para identificar la coalición o para hacer un diagnóstico diferencial del dolor del pie. La RM tiene la ventaja de que no expone a la radiación, pero requiere más tiempo y puede necesitar sedación.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las coaliciones tarsianas sintomáticas varía dependiendo de su tipo y extensión, de la edad del paciente y de la presencia y magnitud de los síntomas. Solo es necesario tratar las coaliciones sintomáticas; el tratamiento inicial consiste en la restricción de la actividad y en la administración de antiinflamatorios no esteroideos, con o sin el uso de plantillas. Puede ser necesario inmovilizar con un yeso corto para deambulación durante 4-6 semanas en pacientes más sintomáticos.

En los pacientes con dolor crónico pese a un tratamiento conservador adecuado se debe considerar la indicación quirúrgica; entre las opciones se incluyen la resección de la coalición, las osteotomías y las artrodesis. En la coalición calcaneoescafoidea, la resección de la barra con interposición del extensor común corto de los dedos ha tenido buenos resultados. Con frecuencia están presentes de forma asociada un valgo del retropié y una contractura del tríceps sural. En estos pacientes se puede obtener de forma más fiable un alivio del dolor resecando la coalición, corrigiendo el valgo del retropié mediante una osteotomía de alargamiento del calcáneo con injerto de hueso de banco y un alargamiento del tríceps. Cuando la afectación articular es extensa y/o existen cambios degenerativos, la mejor opción es la triple artrodesis; sin embargo, raramente es necesaria en adolescentes.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

694.7 Pie cavo

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

El pie cavo es una deformidad que consiste en una flexión plantar del antepié o mediopié sobre el retropié y que puede afectar a toda la parte anterior del pie o solo a la columna medial. Da lugar a una elevación del arco longitudinal medial (fig. 694.8). Con frecuencia se desarrollará una deformidad del retropié para compensar la alteración primaria del antepié. Aunque existen casos familiares de pie cavo, la mayoría de los pacientes que presentan esta deformidad tienen un trastorno neurológico subyacente. El objetivo inicial es diagnosticar (y tratar) esa causa subyacente. Los diagnósticos pueden incluir anomalías de la médula espinal (disrafismo oculto, anclaje de la médula, polio, mielodisplasias, etc.) y de los nervios periféricos (neuropatías motoras y sensitivas [v. cap. 631] tales como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth [CMT], la enfermedad de Dejerine-Sottas o la enfermedad de Refsum). Mientras que un pie cavo unilateral es más frecuente en alteraciones medulares ocultas, la afectación bilateral es más sugestiva de una afectación nerviosa o muscular subyacente. El pie cavo se suele asociar a alteraciones del retropié. Dos tercios de los pacientes con CMT presentan pie cavovaro, mientras que el 80% de los pies cavovaros se producen en pacientes con neuropatías sensitivas y motoras hereditarias (CMT); el 80% de los pacientes con CMT presentan pie cavovaro y un 65% de los pacientes con pie cavovaro padecen CMT. En pacientes con neuropatías motoras y sensitivas, la debilidad y el desequilibrio musculares dan lugar a una flexión plantar del primer radio y la columna medial. Para obtener un pie plantigrado, el retropié debe rotar hasta el varo. En el equinocavo, el retropié está en equino, mientras que en el calcaneocavado (habitualmente observado en casos de polio y mielodisplasia), el retropié está en talo (dorsiflexión excesiva).

TRATAMIENTO

Se debe identificar cualquier causa subyacente, ya que esto también ayuda a establecer el trastorno específico y a determinar la estrategia adecuada de tratamiento. En las deformidades leves, los ejercicios de estiramiento mediante fisioterapia o férulas progresivas de la fascia plantar y de los músculos contraídos con ejercicios para fortalecer la musculatura debilitada pueden retrasar la progresión. Puede ser necesaria una ortesis pie-tobillo para estabilizar el pie y facilitar la deambulación.

El tratamiento quirúrgico está indicado en las deformidades progresivas o sintomáticas que no han respondido al tratamiento conservador o en el pie que ya no es candidato a tratamiento con ortesis. Los procedimientos específicos recomendados dependen del grado de la deformidad y del diagnóstico subyacente. En enfermedades neuromusculares progresivas es común la recurrencia de la deformidad y pueden ser necesarias intervenciones adicionales para mantener el pie plantigrado. Se debe informar a la familia de la historia de la enfermedad y de las expectativas de la cirugía. El objetivo de la cirugía es restaurar la movilidad y alineación, así como mejorar el equilibrio muscular. En deformidades leves puede ser suficiente una liberación de la fascia plantar, a menudo combinada con una transferencia tendinosa. En pacientes con deformidades óseas fijas del antepié, mediopié y/o del retropié pueden ser necesarias una o más osteotomías para conseguir una buena alineación. La triple artrodesis (cal-

caneocuboidea, astragaloescapoidea y subastragalina) puede ser necesaria en deformidades graves del pie (o deformidades recurrentes) en pacientes de más edad. La utilización prolongada de ortesis generalmente es útil para prevenir las recurrencias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

694.8 Osteocondrosis/apofisis

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

Las **osteocondrosis** son necrosis óseas avasculares idiopáticas que pueden afectar a los huesos del tarso. Aunque son raras, pueden afectar al escáfoideas tarsiano (**enfermedad de Köhler**) o a la cabeza del segundo o tercer metatarsiano (**enfermedad de Freiberg**) (fig. 694.9). Suelen ser procesos autolimitados que producen un dolor con la actividad que, en ocasiones, puede llegar a ser incapacitante. El tratamiento depende de los síntomas y suele incluir una restricción de la actividad. El diagnóstico se hace a menudo por la historia y la exploración, junto con la presencia de hallazgos radiográficos concordantes. El escáfoideas es particularmente sensible ya que es el último hueso del tarso en osificarse, lo que puede llevar a que sea comprimido por los huesos osificados adyacentes. En los pacientes con la enfermedad de Köhler, el tratamiento conservador con un botín de escayola durante 6-8 semanas puede proporcionar un alivio sintomático significativo. Los pacientes con la enfermedad de Freiberg pueden mejorar con un yeso o con modificaciones en el calzado, como un calzado con tacón invertido, suelas rígidas o barras retrocapitales. En ocasiones se observan cambios degenerativos y colapso de la cabeza de los metatarsianos durante las distintas fases de curación, y en ciertos casos es necesaria alguna intervención quirúrgica. Entre las técnicas empleadas se encuentran el desbridamiento articular, los injertos óseos, la osteotomía de reorientación, la escisión subtotal o completa de la cabeza del metatarsiano y la artroplastia.

Las **apofisis** consisten en la inflamación de la inserción tendinosa de un determinado músculo por esfuerzos en tensión repetidos y suelen ser más frecuentes durante los períodos de crecimiento rápido. Estos esfuerzos dan lugar a microfracturas en la inserción fibrocartilaginosa, asociadas a inflamación. La apofisis calcánea (**enfermedad de Sever**) es la causa más frecuente de talalgia en los niños; el tratamiento consiste en la modificación de la actividad, antiinflamatorios no esteroideos, ejercicios de estiramiento del tendón de Aquiles, así como el uso de taloneras y plantillas de soporte de arco. La **enfermedad de Iselin** consiste en una apofisis de la base del 5.º metatarsiano donde se inserta el peroneo lateral corto, y es bastante menos frecuente. A pesar de que la necesidad de realizar radiografías en los niños con dolor en el talón es controvertida, se debe considerar realizarlas cuando los síntomas sean unilaterales o el paciente no responda al tratamiento. Con frecuencia los síntomas se resuelven con un periodo de reposo (6-8 semanas) y la abstención del deporte, aunque la recurrencia es frecuente hasta la madurez, cuando se cierran las apófisis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.



Fig. 694.8 Imagen clínica de un pie cavo.



Fig. 694.9 Radiografías de enfermedad de Köhler (A) y de enfermedad de Freiberg (B).

694.9 Heridas punzantes en el pie

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

La mayoría de las heridas punzantes en el pie pueden ser tratadas de forma adecuada en el servicio de urgencias. El **tratamiento** consiste en una irrigación profusa y una dosis de recuerdo de toxoide antitetánico, cuando sea necesario; muchos médicos recomiendan antibióticos. Siguiendo este protocolo, la mayoría cura sin complicación. Cierta número de pacientes puede desarrollar celulitis, generalmente causada por *Staphylococcus aureus*, que precisará de antibioterapia intravenosa con o sin drenaje quirúrgico. Si persisten los signos de infección se debe investigar más a fondo. La infección profunda es muy rara y se puede asociar a artritis séptica, condritis infecciosa u osteomielitis. Los microorganismos más frecuentes son *S. aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*; el tratamiento consiste en un desbridamiento quirúrgico amplio seguido de un periodo corto (10-14 días) de antibioterapia sistémica. Aunque las radiografías simples permiten detectar fragmentos de metal u otros cuerpos extraños radiopacos, puede ser necesaria la ecografía (u otras técnicas avanzadas de imagen como la TC o la RMN) para detectar objetos radiotransparentes como el vidrio, el plástico o la madera. No es necesaria la exploración rutinaria empírica de las heridas para extraer el cuerpo extraño, aunque sí en caso de que produzca síntomas o de que se sospeche una infección. El dolor y/o los trastornos de la marcha son más frecuentes en los objetos superficiales en la planta del pie.

Una situación especial es la punción por un clavo a través de un calzado de goma o una zapatilla de deporte. Esta situación presenta un elevado riesgo de infección por *Pseudomonas* y se debe valorar la posibilidad de realizar un lavado y desbridamiento en profundidad bajo anestesia general, seguido de antibioterapia sistémica durante 10-14 días. También se puede quedar atrapado un cuerpo extraño de la suela de goma.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

694.10 Deformidades de los dedos del pie

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

HALLUX VALGUS JUVENIL (JUANETE)

El *hallux valgus* juvenil es más frecuente en mujeres (unas 10 veces) y, aunque no son frecuentes los antecedentes familiares, se asocia típicamente a una laxitud ligamentosa familiar. La etiología es multifactorial y entre los factores importantes se incluyen los genéticos, la laxitud ligamentosa, el pie plano, el uso de calzado de punta estrecha y, en ocasiones, la espasticidad (parálisis infantil).

Manifestaciones clínicas

Existe una prominencia de la primera articulación metatarsofalángica (MTF) y a menudo hay eritema y un callo producido por la irritación crónica. El primer dedo está desviado en valgo y generalmente en pronación con un antepié aplano. También es frecuente el pie plano con o sin contractura del tendón de Aquiles. Si bien la principal preocupación suele ser la estética, los pacientes pueden presentar dolor en la primera articulación MTF y/o problemas de desgaste del calzado.

Evaluación radiográfica

Se obtienen radiografías AP y lateral del pie en carga. En la proyección AP las mediciones que se realizan habitualmente son el ángulo entre el primer y el segundo metatarsiano (ángulo intermetatarsiano normal: <10 grados), y entre el primer metatarsiano y la falange proximal (ángulo del *hallux* normal: <25 grados). También hay que valorar la orientación de la articulación del primer metatarsiano y la primera cuña. En la radiografía lateral, las relaciones angulares entre el astrágalo y el primer metatarsiano permiten identificar el colapso del mediopié asociado al pie plano. Las radiografías son más útiles para la planificación quirúrgica que para el diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento conservador del juanete del adolescente consiste principalmente en modificaciones del calzado. Es importante que este sea suficiente-

mente ancho en el antepié. Los pacientes deben evitar el uso de calzado estrecho con tacón alto. También se pueden recomendar modificaciones en el calzado, como el empeine blando, la horma del bunion o la cazoleta de talón. Cuando existe un pie plano, puede ser útil una plantilla para restablecer el arco longitudinal medial. Si hay una contractura del tendón de Aquiles, se recomiendan ejercicios de estiramiento del mismo. El valor de las férulas nocturnas sigue sin estar demostrado.

El tratamiento quirúrgico se reserva para aquellos pacientes con dolor persistente e incapacitante en los que ha fracasado el tratamiento conservador. No se recomienda la cirugía exclusivamente por motivos estéticos. La cirugía se demora hasta la madurez esquelética para reducir el riesgo de recurrencia o sobre corrección. La radiología es fundamental para la planificación preoperatoria para valorar la magnitud de la deformidad (ángulo del *hallux*, ángulo intermetatarsal, ángulo articular metatarsal distal) y alteraciones asociadas, como la oblicuidad de la articulación metatarsocuneana. El tratamiento quirúrgico suele consistir en una liberación de partes blandas, un reequilibrado a nivel de la primera articulación MTF y una osteotomía simple o doble del primer metatarsiano para reducir la anchura del pie y realinear las articulaciones de la columna medial del antepié. La artrodesis de la primera articulación MTF puede estar indicada en pacientes con espasticidad para evitar la recidiva.

DEDOS EN TIRABUZÓN

El dedo en tirabuzón está producido por una contractura del flexor largo de los dedos; y existe una flexión a nivel de las articulaciones MTF e interfalángica (IF) asociada a una desviación medial del dedo. Este suele quedar debajo del contiguo; afecta más al cuarto y quinto dedo. La deformidad raramente es sintomática y no requiere tratamiento activo (estiramientos, ferulización, vendajes). La mayor parte de los casos mejoran con el tiempo y algunos de ellos se resuelven por completo. En los raros casos que se asocian a dolor o irritación crónica de la piel, puede estar indicada la tenólisis del flexor largo de los dedos a nivel de la articulación interfalángica distal cuando el niño es mayor.

QUINTO DEDO SUPRADUCTO

El varo congénito del quinto dedo, o quinto dedo supraducto, consiste en una dorsiflexión y aducción de dicho dedo. Este aparece típicamente superpuesto sobre el cuarto dedo. Existe también una deformidad rotatoria del dedo y la uña suele mirar hacia fuera. La deformidad suele ser bilateral y puede ser de base genética. Suele producir molestias, que incluyen dolor en el dorso del dedo por el roce con el calzado. El tratamiento conservador no es efectivo. En pacientes sintomáticos se han descrito numerosas posibilidades de reconstrucción. Entre sus características comunes se incluyen la liberación del tendón extensor retraído y de la cápsula articular MTF (dorsal, dorsomedial o completa). También se ha asociado esta liberación a una extirpación parcial de la falange proximal y a la creación de una sindactilia entre el cuarto y el quinto dedo.

POLIDACTILIA

La polidactilia es la malformación congénita más frecuente en los dedos, aparece en 2 de cada 1.000 nacidos, en quienes es bilateral en un 50% de los casos. Puede ser preaxial (dedo gordo) o postaxial (quinto dedo) y, ocasionalmente, uno de los dedos centrales está duplicado. Se encuentran anomalías asociadas en un 10% de las polidactilias preaxiales y en un 20% de las postaxiales. Un tercio de los pacientes también presenta polidactilia en la mano. Entre las enfermedades que se pueden asociar a la polidactilia se incluyen el síndrome de Ellis-Van Creveld (displasia condroectodérmica), el déficit longitudinal de tibia y el síndrome de Down. El dedo supernumerario puede ser rudimentario o estar completo, y las radiografías del pie permiten determinar su anatomía y valorar las posibles anomalías óseas asociadas. El tratamiento está indicado por motivos estéticos y para permitir el uso de calzado normal. Consiste en la extirpación del dedo supernumerario y se suele realizar entre los 9-12 meses de edad. Los dedos rudimentarios pueden ser extirpados más precozmente, pero no deben ser «estrangulados» con un hilo.

SINDACTILIA

La sindactilia consiste en una fusión de los dedos, que puede ser completa (hasta la punta de los dedos) o incompleta, y las uñas pueden estar fusionadas. Suelen existir antecedentes familiares y afecta con mayor frecuencia al tercer y cuarto dedo. Las molestias son extremadamente raras y no suele haber problemas estéticos. El tratamiento solo es necesario en un subgrupo

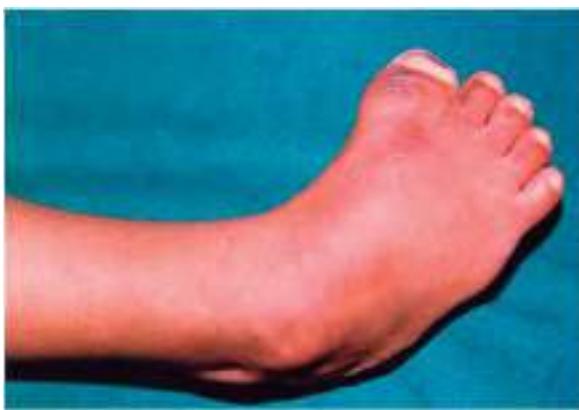


Fig. 694.10 Aspecto clínico de una polisindactilia que afecta al dedo gordo.

de casos en los que existe una polidactilia asociada (fig. 694.10). En tales supuestos se extirpa el dedo lateral y la piel sobrante permite la cobertura de la herida. Si la sindactilia no afecta al dedo supernumerario, puede simplemente observarse. En el síndrome de Apert puede existir una sindactilia compleja.

DEDO EN MARTILLO

El dedo en martillo consiste en una deformidad en flexión de la articulación interfalángica proximal (IFP) con o sin afectación de la distal (IFD); la articulación MTF puede estar en hiperextensión. Esta deformidad puede distinguirse del dedo en tirabuzón por la ausencia de rotación. Suele afectar al segundo dedo y puede aparecer un callo doloroso sobre el dorso del dedo por roce con el calzado. El tratamiento conservador raramente es efectivo, y en los casos sintomáticos se recomienda la cirugía. En la mayoría de los casos es suficiente una liberación de los tendones flexores. Algunos autores recomiendan una transferencia del tendón flexor al extensor. En los casos más graves con una rigidez estructurada, especialmente en pacientes más mayores, puede ser precisa una resección parcial o total de la falange proximal y una artrodesis de la articulación IFP.

DEDO EN MAZA

El dedo en maza consiste en una contractura de la articulación IFD y está producido por una contractura congénita del tendón del flexor largo de los dedos. Los pacientes pueden desarrollar callos dolorosos sobre la superficie plantar del pulpejo. Dado que el tratamiento conservador suele ser ineficaz, en pacientes con molestias persistentes se recomienda el tratamiento quirúrgico. En las deformidades flexibles en pacientes jóvenes se recomienda la liberación del tendón flexor largo de los dedos. En deformidades más rígidas en pacientes de más edad puede ser necesaria una resección de la cabeza de la falange media o una artrodesis de la articulación IFD.

DEDO EN GARRA

El dedo en garra consiste en la hiperextensión de la articulación MTF y una flexión de las articulaciones IFP e IFD, asociadas a menudo a una subluxación dorsal de la articulación MTF. En la mayoría de los casos existe una causa neurológica subyacente, como la enfermedad de CMT. La etiología suele ser un desequilibrio muscular, y se recluta a los extensores para suplir la función de un músculo tibial anterior debilitado. En caso de requerir tratamiento, este es quirúrgico. Se suele realizar una transferencia del extensor largo de los dedos (o *hallucis*) al cuello del metatarsiano junto con una capsulotomía dorsal de la articulación MTF y una artrodesis de la articulación IFP (IF del dedo gordo).

BANDAS ANULARES

Las bandas de tejido amniótico asociadas al síndrome de disruptión amniótica (rotura precoz de la bolsa amniótica, síndrome de las bandas constrictivas congénito, síndrome de los anillos constrictivos) pueden quedar entrelazadas en las extremidades dando origen a un espectro de problemas, desde la amputación intrauterina (fig. 694.11) hasta un anillo constrictivo en el dedo (fig. 694.12; v. cap. 128). Estos anillos, si son muy profundos, pueden producir un compromiso del flujo arterial o venoso. A pesar de que la viabilidad del dedo no suele ser preocupante, el edema por alteración del retorno venoso puede llegar a ser un problema importante. El tratamiento de las bandas



Fig. 694.11 Síndrome de bandas constrictivas con amputación congénita.



Fig. 694.12 Síndrome de bandas constrictivas con afectación del pie.



Fig. 694.13 Macrodactilia de primer dedo en un caso de síndrome de Proteus.

anulares suele consistir en la observación; sin embargo, puede ser necesaria la liberación circunferencial urgente de una banda si hay una obstrucción del flujo arterial o de forma electiva para aliviar la congestión venosa.

MACRODACTILIA

La macrodactilia consiste en un aumento del tamaño de los dedos y puede aparecer de forma aislada o asociada a una variedad de trastornos como el síndrome de Proteus (fig. 694.13), la neurofibromatosis, la esclerosis

tuberosa y el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber. Este trastorno está producido por una desregulación del crecimiento y se produce una hiperplasia de los tejidos (óseo, nervioso, linfático, vascular, fibroadiposo). La macrodactilia de los dedos puede aparecer de forma aislada (gigantismo localizado) o con aumento de tamaño de todo el pie. Además de las preocupaciones sobre el aspecto estético, el paciente puede tener dificultades para llevar calzado normal. El tratamiento es la observación, cuando sea posible. El tratamiento quirúrgico es complejo y las complicaciones son frecuentes. Cuando solo está afectado un dedo, la mejor solución puede ser la extirpación del radio (incluyendo el metatarsiano). En casos más graves es necesaria una resección de los tejidos afectados. Con frecuencia se lleva a cabo una epifisiodesis del hueso subyacente. Son frecuentes la rigidez y los problemas de la herida. La tasa de recurrencia es elevada y puede ser necesaria más de una resección de tejido. Los pacientes pueden elegir la amputación si el proceso no puede ser controlado con procedimientos menos agresivos.

EXOSTOSIS SUBUNGUEAL

La exostosis subungueal es una tumoración de hueso normal que aflora en la superficie dorsal y medial del dedo, por debajo de la uña. La etiología es desconocida, pero puede estar en relación con traumatismos menores y repetidos. Suelen afectar con mayor frecuencia al dedo gordo. Los pacientes suelen presentar molestias y la uña suele estar levantada. La lesión puede objetivarse en las radiografías simples, e histológicamente consiste en una masa de hueso normal con una cubierta fibrocartilaginosa. El tratamiento de las lesiones sintomáticas es la extirpación y la tasa de recurrencia ronda el 10%.

UÑA ENCARNADA

Las uñas encarnadas son relativamente frecuentes en los niños y jóvenes, y suelen afectar a los márgenes medial o lateral del dedo gordo. Entre los síntomas se encuentran la inflamación crónica y las molestias y, en algunos casos, puede existir una infección recurrente. Se debe enseñar a los padres para que corten rectas las uñas de los pies en la parte distal de la uña, en lugar de trazando una curva hacia la parte interna de los bordes de la uña. Si las medidas conservadoras, incluyendo las modificaciones del calzado, los baños calientes y un corte de uñas adecuado, no controlan los síntomas, se debe considerar la posibilidad de resecar una porción de la uña.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

694.11 Pie doloroso

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

La tabla 694.2 muestra el diagnóstico diferencial del pie doloroso en cada edad. Además de la historia y de la exploración física, las radiografías simples son de gran utilidad para establecer el diagnóstico. En ocasiones serán precisas técnicas de imagen más sofisticadas como la TC o la RM.

694.12 Calzado

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

En los niños más pequeños se recomienda calzado que ajuste bien, con suela flexible. Esta recomendación está basada en parte en los estudios que sugieren que el desarrollo del arco longitudinal parece ser mejor en las sociedades que no utilizan calzado y que el pie plano es más común en niños que utilizan calzado. En niños y adolescentes deportistas es útil un calzado bien acolchado, para absorber los golpes y reducir el riesgo de padecer lesiones por sobreuso. Por lo demás, las modificaciones en el calzado se suelen reservar para alteraciones en la alineación entre segmentos del pie o para tratar las anomalías sintomáticas (como la dismetría). Existen numerosas modificaciones disponibles en el mercado.

Como regla general, los zapatos protegen el pie de temperaturas anormales, así como de las superficies rugosas y de los objetos afilados, pero no se ha demostrado que sean útiles para el desarrollo normal del pie. El calzado que no se ajusta de forma adecuada puede crear problemas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Tabla 694.2 Diagnósticos diferenciales de dolor de pie en relación a la edad

GRUPO DE EDAD	CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS
0-6 años	Calzado inapropiado Fractura Herida por punción Cuerpo extraño Osteomielitis Celulitis Artritis idiopática juvenil Síndrome del torniquete Dactilitis Leucemia
6-12 años	Calzado inapropiado Trauma (fractura, esguince) Artritis idiopática juvenil (entesopatía) Herida punzante Enfermedad de Sever (apofisis calcánea) Hueso navicular tarsal accesorio Pie plano hiperlaxo Coalición tarsal Oncológicas (sarcoma de Ewing, leucemia)
12-18 años	Calzado inapropiado Fractura de estrés Trauma (fractura, esguince) Cuerpo extraño Uña encarnada Metatarsalgia Fascitis plantar Tendinopatía aquilea Osículos accesorios (navilar, os trigonum) Coalición tarsal Necrosis avascular de los metatarsos (infarto de Feriberg) o hueso navicular (enfermedad de Kholer) Verrugas plantares

De Marcantane K, Kliegman R, eds. *Nelson Essentials of Pediatrics*. ed 7, Philadelphia: Saunders; 2015.

Capítulo 695

Deformidades torsionales y angulares de las extremidades

Jennifer J. Winell, Keith D. Baldwin y Lawrence Wells

695.1 Desarrollo normal de extremidades

Jennifer J. Winell, Keith D. Baldwin y Lawrence Wells

Los pediatras deben comprender el desarrollo normal del miembro inferior de forma que puedan reconocer situaciones patológicas durante las exploraciones rutinarias y dirigidas. Durante la séptima semana de vida intrauterina el miembro inferior experimenta una rotación interna llevando al dedo gordo hacia la línea media. La articulación de la cadera se forma en torno a la semana 11; el fémur proximal y el acetábulo se desarrollan hasta el cierre de las fisis en la adolescencia. El primer componente de la rotación es el cuello del fémur, que rota hacia delante unos 40 grados al nacer. Esta rotación anterior se denomina **anteversión** (el ángulo entre el eje del cuello del fémur y el eje transcondileo). El aumento de la anteversión resulta en un aumento de la rotación interna de la cadera. En la mayoría de los niños, la anteversión femoral se reduce

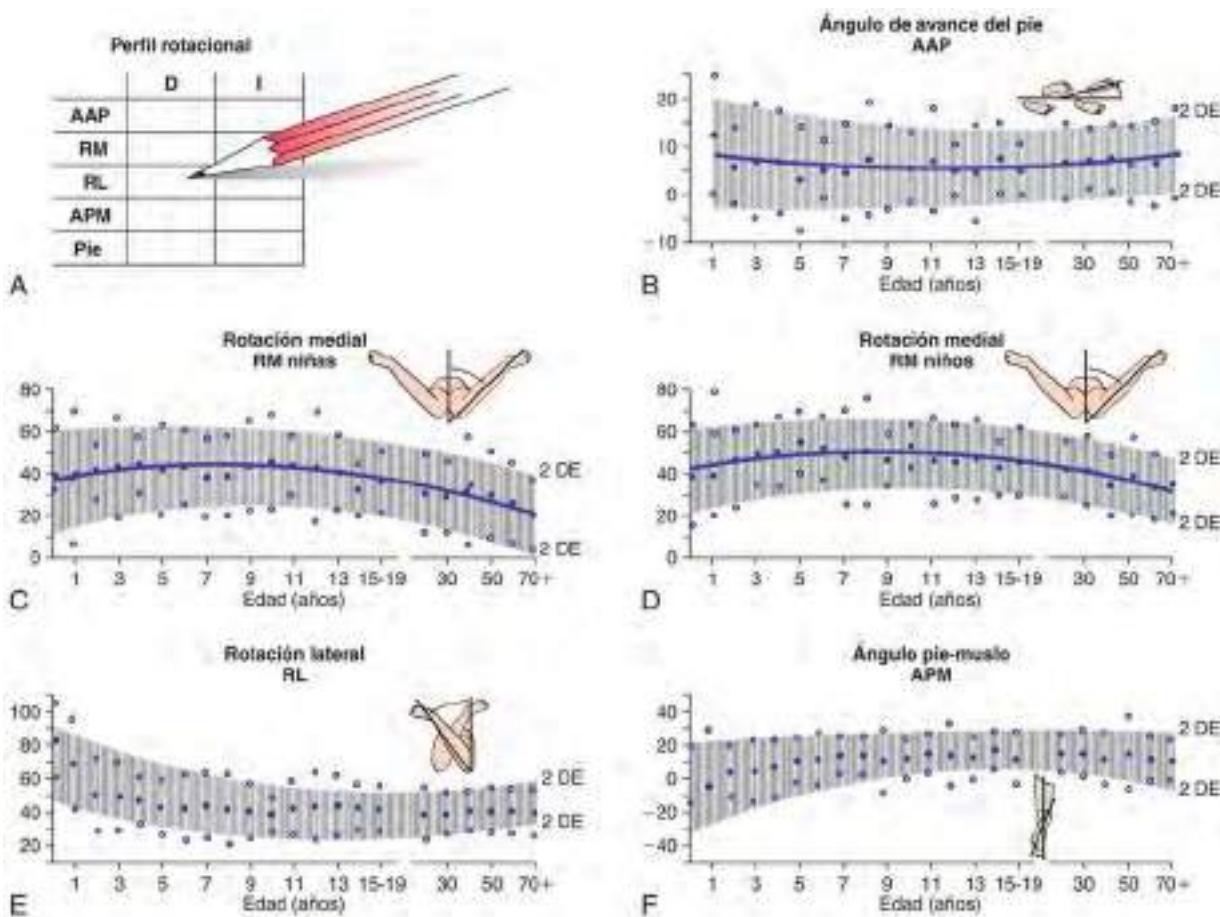


Fig. 695.1 A-F. En este gráfico se muestra el perfil rotacional desde el nacimiento hasta la madurez. En todas las gráficas se incluyen dos desviaciones estándar de la media del ángulo de avance del pie (AAP) de la rotación interna y externa (en niños y niñas) y del ángulo pie-muslo (APM). (De Morrissey RT, Weinstein SL, editors: Lovell and Winter's pediatric orthopaedics, ed 3, Philadelphia, 1990, Lippincott Williams & Wilkins.)

a unos 15-20 grados a la edad de 8-10 años. Condiciones como la parálisis cerebral, que conlleva espasticidad de las extremidades inferiores, pueden dar lugar a la persistencia de la anteversión fetal. Esto resulta en deformidades torsionales de la extremidad inferior y alteraciones de la marcha. El segundo componente que determina la rotación del miembro es la tibia. La torsión tibial es la diferencia angular entre el eje de la rodilla y el eje transmaleolar. Los niños pequeños pueden presentar una rotación interna de la tibia de 30 grados. Al alcanzar la madurez esquelética, la rotación queda entre 5 grados de rotación interna y 15 grados de rotación externa (fig. 695.1). Una excesiva rotación interna de la tibia se denomina **torsión tibial interna**. Esta es muy común y, aunque preocupante para los padres, muy rara vez requiere tratamiento. Una rotación interna o externa de ± 2 desviaciones estándar (DE) de la media se considera anormal. El tercer componente de anomalías de la rotación (axial) de la extremidad inferior deriva del pie. El metatarso aducto puede causar que el pie adquiera una curvatura medial, que los dedos de los pies apunten hacia adentro. Se evalúa mirando el borde medial y lateral del pie.

Las deformidades torsionales pueden ser simples (afectan a un solo componente) o complejas (afectan a múltiples componentes). Las deformidades complejas pueden ser aditivas (la torsión tibial interna y la torsión femoral interna son aditivas) o compensatorias (la torsión tibial externa y la torsión femoral interna son compensatorias).

El ángulo tibiofemoral al nacimiento es de 10-15 grados de varo fisiológico. La alineación cambia a 0 grados a los 18 meses, y un valgo fisiológico de hasta 12 grados se alcanza entre los 3-4 años de edad. El valgo normal de 7 grados se alcanza entre los 5-8 años de edad (fig. 695.2). La persistencia de un varo más allá de los 2 años de edad puede ser patológica y se puede ver en condiciones como la enfermedad de Blount. Globalmente, el 95% de los genu varo y genu valgo fisiológicos del desarrollo se resuelve con el crecimiento. La persistencia de un genu varo o valgo en la adolescencia se considera patológica y es preciso realizar una valoración más a fondo.

695.2 Evaluación

Jennifer J. Winell, Keith D. Baldwin y Lawrence Wells

Durante la evaluación de los problemas relacionados con la extremidad, el pediatra debe obtener una historia documentando la aparición, progresión, limitaciones funcionales, tratamientos previos, signos de trastornos neuromusculares y cualquier antecedente familiar significativo.

La exploración debe valorar el perfil torsional exacto e incluir: 1) el ángulo de avance del pie; 2) la anteversión femoral; 3) la versión tibial mediante el ángulo muslo-pie; y 4) la exploración de la aducción o abducción del pie.

ÁNGULO DE AVANCE DEL PIE

La posición del miembro durante la marcha se expresa a través del **ángulo de avance del pie** y representa la diferencia angular entre el eje del pie con la dirección de la marcha del niño. Su valor suele medirse pidiendo al niño que camine en el pasillo de marcha (fig. 695.3). A la rotación interna del pie se le asigna un valor negativo y a la externa uno positivo. El valor normal del ángulo de avance del pie en niños y adolescentes es de 10 grados (rango de -5 a 20 grados). El ángulo de avance del pie establece si existe una marcha con el pie hacia dentro o hacia fuera.

ANTEVERSIÓN FEMORAL

La rotación de la cadera se mide con el niño en decúbito prono, las caderas en flexión neutra o en extensión, los muslos juntos y las rodillas a 90 grados de flexión (fig. 695.4). Se exploran las dos caderas a la vez. La rotación interna de la pierna se mide rotando la pierna ipsilateralmente y la rotación externa se mide rotando la pierna contralateralmente. Una anteversión excesiva aumenta la rotación interna, mientras que la retroversión aumenta la rotación externa. El grado de anteversión se puede estimar, aproximadamente,

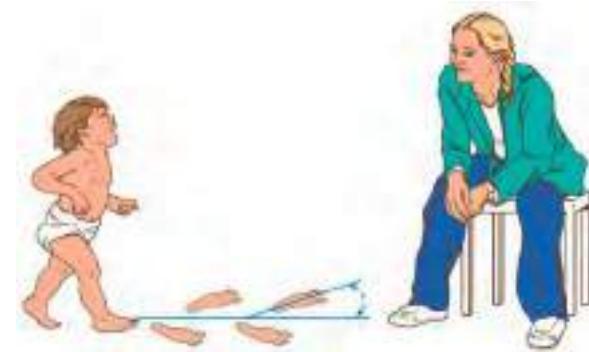
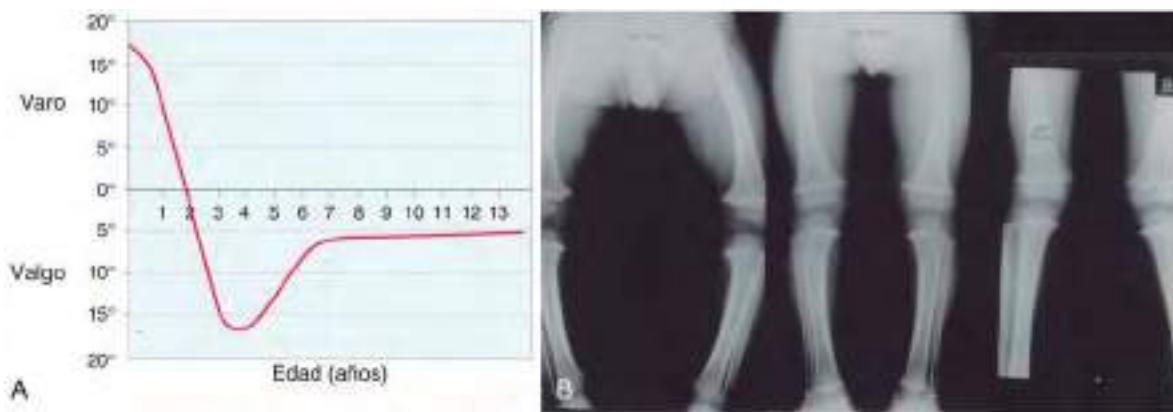


Fig. 695.3 Ángulo de avance del pie. El eje largo del pie se compara con la dirección de la marcha. Si el eje largo del pie se dirige hacia fuera, el ángulo es positivo. Si el pie se dirige hacia dentro, el ángulo es negativo e indica marcha con los dedos hacia dentro. (De Thompson GH: Gait disturbances. En Kliegman RM, editor: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, Philadelphia, 2004, WB Saunders.)



Fig. 695.4 Medición de la anteversión mediante la rotación interna (A) y rotación externa (B) de la cadera.

palpando el trocánter mayor de la cadera mientras gira internamente la extremidad. La anteversión femoral se debe de medir en el punto donde el trocánter mayor es más prominente lateralmente durante esta rotación (test de Craig).

ROTACIÓN TIBIAL

La rotación tibial se mide empleando el **ángulo transmaleolar**. El ángulo transmaleolar es el ángulo entre el eje longitudinal del muslo y una línea perpendicular al eje entre el maléolo interno y externo (fig. 695.5). En ausencia de deformidades del pie, es preferible usar el **ángulo entre el muslo y el pie** (fig. 695.6). Se mide con el niño en decúbito prono. El ángulo está formado por los ejes longitudinales del muslo y del pie. Mide la rotación en la tibia y el retropié. A la rotación interna se le asigna un valor negativo y a la externa un valor positivo. La rotación interna indica una torsión tibial medial mientras que una rotación externa indica una torsión tibial lateral. Los niños pequeños presentan un valor medio de -5 grados (rango de -35 a 40 grados) como consecuencia de la posición normal intrauterina. En el niño mayor y en el adulto, la media del ángulo entre el muslo y el pie es de 10 grados (rango de -5 a 30 grados).

FORMA Y POSICIÓN DEL PIE

Debe explorarse el pie en busca de deformidades tanto en decúbito prono como en bipedestación. La **bisectriz del talón** (BT) se emplea para valorar las deformidades en aducción y abducción del pie. La BT es la línea que divide el talón en dos mitades iguales a lo largo del eje longitudinal

(fig. 695.7). Normalmente se extiende a lo largo del centro del segundo dedo del pie. Cuando la BT queda medial al segundo dedo, el antepié está en abducción, y cuando queda lateral al segundo dedo, el antepié está en aducción. Otros problemas de las extremidades inferiores, como el talón en varo o en valgo, pueden dificultar la evaluación de los diferentes problemas del plano axial.

Asimismo, es importante evaluar a los niños con estas deformidades del pie para detectar displasia de cadera y trastornos neuromusculares (parálisis cerebrales) asociados.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

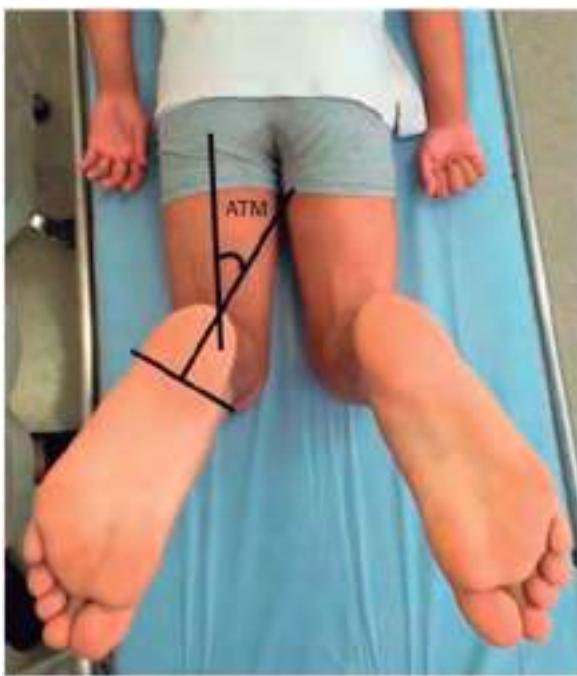


Fig. 695.5 Medición del ángulo transmaleolar (ATM). (De Guler O, Isyar M, Karatas, D, et al: *Investigating the relationship between internal tibial torsion and medial collateral ligament injury in patients undergoing knee arthroscopy due to tears in the posterior one third of the medial meniscus*. The Knee 23(4):655-658, 2016. Fig 2.)



Fig. 695.6 Ángulo muslo-pie.

695.3 Deformidades torsionales

Jennifer J. Winell, Keith D. Baldwin y Lawrence Wells

ANTEVERSIÓN FEMORAL

La anteversión femoral excesiva es la deformidad más común que se presenta en forma de **marcha con los pies hacia dentro**. Es más frecuente en niñas que en niños (2:1) en el grupo de 3-6 años de edad. La mayoría de los cirujanos ortopédicos concuerdan en que esta es congénita, como resultado de la persistencia de la anteversión infantil. En la exploración, muchos niños con esta deformidad presentarán una **laxitud ligamentosa generalizada**. La exploración de la marcha muestra que toda la pierna está rotada hacia dentro. La rotación interna de la cadera es superior a

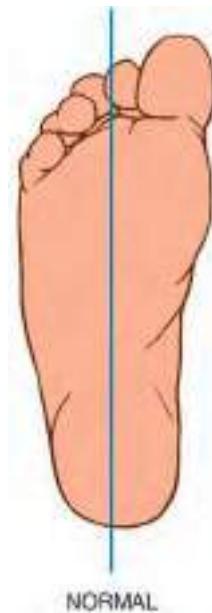


Fig. 695.7 Esquema de la bisectriz del talón.

70 grados y, como consecuencia de ello, la rotación externa está limitada a 10-20 grados. Clínicamente, las rótulas apuntan hacia dentro cuando los pies están rectos y se aprecia una torsión tibial externa compensatoria de la tibia. Frecuentemente se confunde con «*genu valgo*». El grado de anteversión se puede estimar, más o menos, palpando el trocánter mayor de la cadera mientras se gira internamente la extremidad. El punto de máxima prominencia lateral del trocánter mayor durante esta rotación corresponde con el grado de anteversión femoral.

El diagnóstico se realiza mediante la exploración física, pero la TC permite obtener medidas objetivas, lo cual rara vez es necesario. El tratamiento es predominantemente la **observación y tranquilizar a los pacientes**. La torsión habitualmente se corrige con el crecimiento longitudinal a los 8-10 años de edad. Aunque es poco frecuente, la persistencia de deformidades, la estética inaceptable, la afectación funcional, la anteversión mayor de 45 grados y la limitación de la rotación externa más allá de la neutralidad son indicaciones de intervención quirúrgica. La intervención consiste en la osteotomía de desrotación del fémur.

TORSIÓN TIBIAL MEDIAL

La torsión tibial medial (interna) se manifiesta en forma de marcha con el **pie hacia dentro**. Se suele asociar a metatarso varo congénito, *genu valgo* o anteversión femoral. Este trastorno se observa habitualmente durante el segundo año de edad. Frecuentemente se detecta cuando el niño comienza a caminar de manera independiente. Muchos padres se preocupan por la apariencia «encorvada» de las piernas. Normalmente, al nacimiento el maléolo interno queda por detrás del maléolo externo, pero en la edad adulta esta relación se invierte, presentando la tibia una rotación externa de 15 grados. El tratamiento es esencialmente la **observación y tranquilizar a los pacientes**, pues es previsible su resolución espontánea con el crecimiento y desarrollo normales. La corrección se puede apreciar en edades tan tempranas como los 4 años y, en ciertos niños, a los 8-10 años de edad. Las deformidades persistentes con afectación funcional se tratan mediante una osteotomía supramaleolar, que no suele ser necesaria.

TORSIÓN FEMORAL EXTERNA

La torsión femoral externa puede ser consecuencia de una **epifisiólisis de la cabeza femoral**. La radiología de la cadera debería ser una prueba muy accesible en niños mayores de 10 años que presenten dolor en la cadera o rodilla y disminución de la rotación interna a la exploración física. La retrotorsión femoral idiopática suele ser bilateral. Se asocia a una marcha con los **pies hacia fuera** y una mayor incidencia de artrosis degenerativa. La exploración clínica de la torsión femoral externa muestra un aumento de la rotación externa de la cadera y una limitación de la rotación interna. La cadera muestra una rotación externa de hasta 70-90 grados, e internamente rota a solo 0-20 grados. Cuando se diagnostica la epifisiólisis de la cabeza femoral, el tratamiento es fundamentalmente

quirúrgica. En ocasiones, una retroversión femoral persistente tras una epifisiólisis de la cabeza femoral puede producir trastornos funcionales, resultando en una marcha con el pie hacia fuera muy pronunciada y dificultades para mantener las rodillas juntas en sedestación. Esto último puede resultar especialmente incómodo en chicas adolescentes. En estos casos podría estar indicada una osteotomía de Southwick o una realineación quirúrgica.

TORSIÓN TIBIAL LATERAL

La torsión tibial lateral (externa) es menos frecuente que la interna y con frecuencia se asocia a un **pie calcaneovalgo**. Puede ser compensatoria de una anteversión femoral persistente o secundaria a una retracción de la cintilla iliotibial. El crecimiento normal produce una rotación externa, por lo que la torsión tibial externa puede empeorar con el tiempo. Clínicamente, la rótula mira hacia fuera cuando el pie está recto. El ángulo muslo-pie y el ángulo transmaleolar están aumentados. Se puede asociar a una inestabilidad femoropatelar con dolor de rodilla. Aunque con el crecimiento se puede corregir parcialmente, los niños con deformidades muy marcadas pueden necesitar una osteotomía supramaleolar, que se suele realizar entre los 10-12 años.

METATARSO ADUCTO

El metatarso aducto (v. cap. 694.1) se caracteriza por una aducción del antepié y una rotación interna del metatarso. Un 10-15% de los niños con metatarso aducto presentan displasia de cadera. El pronóstico es bueno, dado que la mayoría mejora con un tratamiento conservador. Los pies que se corrigen de forma activa con la estimulación del borde lateral del pie se tratan únicamente con ejercicios de estiramientos. La magnitud de la deformidad se valora con la bisectriz del talón. Los pies que son flexibles y se corrigen a posición neutra con manipulación se tratan con estiramientos, botas correctoras o yesos sucesivos. Los pies que no se corrigen totalmente con medidas conservadoras o las deformidades rígidas requieren la realización de una capsulotomía medial de la primera articulación metatarsocuneana y una liberación de partes blandas en torno a los 2 años de edad. Las osteotomías de la base de los metatarsianos pueden realizarse después de los 6 años de edad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

695.4 Deformidades en el plano coronal

Jennifer J. Winell, Heith D. Baldwin
y Lawrence Wells

El *genu varo* y el *genu valgo* son deformidades frecuentes de la rodilla en los niños. En la figura 695.2 se muestran los valores normales de los ángulos de la rodilla. La incurvación de la tibia es frecuente en el primer año de edad, el *genu varo* es habitual durante el segundo año de edad y el *genu valgo* es más frecuente entre los 3 y los 4 años.

GENU VARO

El *genu varo* fisiológico es una combinación torsional frecuente que es secundaria a la posición intrauterina (fig. 695.8). Lo habitual es que se corrija espontáneamente con el crecimiento y desarrollo normales. La persistencia del varo más allá del segundo año de edad puede ser patológica. Las causas de esta patología incluyen enfermedades metabólicas del hueso (déficit de vitamina D, raquitismo, hipofosfatemia), epifisiodesis asimétricas (traumáticas, infecciosas, tumorales, enfermedad de Blount), displasias óseas (enanismo, displasia metafisaria) y enfermedades congénitas y neuromusculares (tabla 695.1). Es importante diferenciar el *genu varo* fisiológico de la enfermedad de Blount (tabla 695.2). También se debe diferenciar el *genu varo* fisiológico del raquitismo y de las displasias esqueléticas. El raquitismo se asocia a las alteraciones óseas clásicas apreciables en radiografías simples con metáfisis ensanchadas y desflecadas acompañadas de ensanchamiento de las fisis (v. cap. 64).

TIBIA VARA

La tibia vara idiopática, o **enfermedad de Blount**, es un trastorno del crecimiento producido por una osificación endocondral anormal de la parte medial de la epífisis proximal de la tibia que produce una angulación en



Fig. 695.8 A, En posición acostada, la tibia y el fémur están arqueados pero las piernas no tienen un aspecto arqueado. B, En posición errecta durante la carga y con los tobillos juntos, las piernas están arqueadas. (De Slovis TL, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby.)

Tabla 695.1 Clasificación del genu varo

FISIOLÓGICO
CRECIMIENTO ASIMÉTRICO
Tibia vara (enfermedad de Blount)
• Infantil
• Juvenil
• Adolescente
Displasia fibrocartilaginosa focal
Arresto fisario
Traumático
Infeccioso
Tumor
ENFERMEDADES METABÓLICAS
Déficit de vitamina D (raquitismo nutricional)
Raquitismo resistente a la vitamina D
Hipofosfatemia
DISPLASIAS ESQUELÉTICAS
Displasia metafisaria
Acondroplasia
Encondromatosis

Modificada de Thompson GH: Angular deformities of the lower extremities. En Chapman MW, editor: Operative orthopedics, ed 2, Philadelphia, 1993, JB Lippincott, Table 222.1, p. 3132.

Tabla 695.2 Diagnóstico diferencial del genu varo

GENU VARO FISIOLÓGICO	ENFERMEDAD DE BLOUNT
Deformidad leve y simétrica	Angulación aguda y asimétrica
Ángulo metafisodiasfisario <11 grados	Ángulo metafisodiasfisario >11 grados
Fisis proximal de la tibia normal	Inclinación medial de la epífisis Ensanchamiento de la fisis Fragmentación de la metáfisis
Sin decoaptación lateral	Con decoaptación lateral

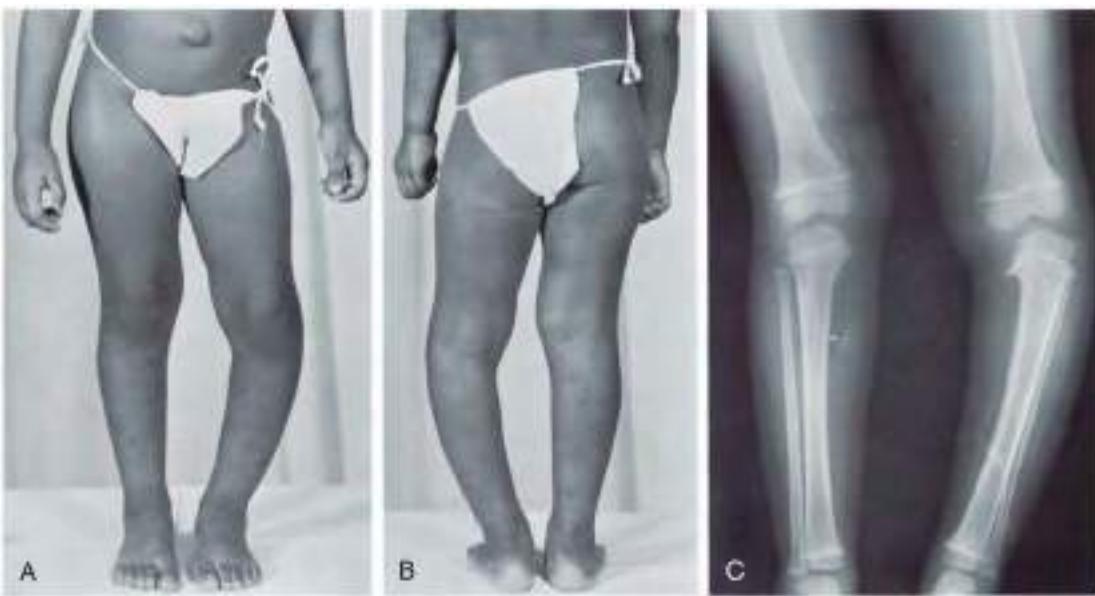


Fig. 695.9 Enfermedad de Blount en una niña de cinco años. **A** y **B**, Apariencia clínica prequirúrgica. Nótese la desviación medial abrupta de la tibia inmediatamente debajo de la rodilla. El «empuje» lateral de la rodilla en carga exacerba la «cojera». **C**, Radiografía mostrando la angulación abrupta en la unión epifisio-metafisiaria y metáfisis medial radiolúcida y en pico con aparente subluxación lateral del extremo proximal de la tibia. (De Johnstone CE, Young M: Disorders of the leg. En Herring JA, editor: Tachdjian's pediatric orthopaedics, ed 5, Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 22-4.)

varo y una rotación interna de la tibia (fig. 695.9). La incidencia es mayor en afroamericanos y en niños pequeños con sobrepeso. También es mayor en pacientes con familiares afectados o que comenzaron a caminar de forma precoz. Se ha clasificado en tres tipos dependiendo de la edad de aparición: infantil (1-3 años de edad), juvenil (4-10 años de edad) y adolescente (11 años o más). Las formas juvenil y adolescente se suelen agrupar dentro del término tibia vara tardía. La causa exacta de la tibia vara se desconoce, aunque se cree que resulta de un crecimiento anormal de la fisis debido a un peso excesivo.

La forma **infantil** de la tibia vara es la más frecuente; existe una mayor frecuencia en niñas de raza negra. Aproximadamente el 80% de los casos son bilaterales, con un pico metafisario medial prominente, torsión tibial interna y dismetría. Las características de las formas **juvenil** y **adolescente** (aparición tardía) es la predominancia en niños varones de raza negra, una altura normal o mayor de lo normal, afectación bilateral aproximadamente en un 50% y deformidad en varo lentamente progresiva. La principal molestia es el dolor, y no la deformidad, pues no existe un pico metafisario medial palpable, la torsión tibial interna es mínima, hay una discreta laxitud del ligamento colateral medial y la dismetría es leve. El grupo infantil es el que tiene mayor potencial de progresión.

Se debe realizar una radiografía anteroposterior en bipedestación de ambas piernas con la rótula hacia delante y un radiografía lateral (fig. 695.10). Son preferibles las radiografías en carga porque muestran el mayor grado de deformidad clínica. Se puede medir el ángulo metafisiodiafisario que resulta útil para distinguir entre el *genu varo* fisiológico y la tibia vara precoz (fig. 695.11). Langeskiöld la ha clasificado en 6 grados atendiendo a su aspecto radiológico (fig. 695.12). La clasificación se realiza en base a los hallazgos de fragmentación de la epífisis, la presencia de un pico medial en la epífisis, el hundimiento del platillo tibial interno y la presencia de una barra ósea. En ocasiones, puede ser necesaria la artrografía, la TC tridimensional o la RM para valorar el menisco, la superficie articular de la tibia proximal, incluyendo la caída posteromedial, o la integridad de la fisis proximal de la tibia.

El **tratamiento** se basa en la edad de aparición de la enfermedad, la edad del niño y la naturaleza de su presentación (primaria o recurrente). En los niños menores de 3 años y en estadio Langeskiöld menor de 3, el uso de ortesis es efectivo y puede evitar la progresión en un 50% de los pacientes. Se recomienda probar el tratamiento ortopédico durante un año como máximo. Si no se obtiene una corrección completa tras un año o si se observa progresión en este periodo, está indicada la osteotomía. Las otras indicaciones del tratamiento quirúrgico son la edad mayor de 4 años, el estadio de Langeskiöld >3 y las deformidades graves. El procedimiento



Fig. 695.10 Radiografía anteroposterior de ambas rodillas en la enfermedad de Blount.

de elección es la osteotomía proximal de tibia valguizante con osteotomía diafisaria de peroné. En la tibia vara tardía también es necesaria la corrección para restablecer el eje mecánico de la rodilla. La elevación del platillo medial con corrección de la caída posteromedial se ha empleado para el tratamiento de las recidivas.

GENU VALGO

La aparición del genu valgo simétrico bilateral, más evidente alrededor de los 4 años de edad, es parte del proceso fisiológico normal del desarrollo de la pierna. Sin embargo, variaciones de hasta 15 grados de valgo son posibles hasta la edad de 6 años. Por lo que la mayoría de los casos con valgo fisiológico tienen gran oportunidad de corregir hasta esa edad. La distancia intermaleolar con las rodillas juntas es de menos de 2 cm, mientras que en el valgo grave puede medir hasta más de 10 cm. Entre los trastornos que pueden producir un valgo están las enfermedades del metabolismo óseo (raquitismo, osteodistrofia renal), las displasias esqueléticas, las epifisiodesis traumáticas, los tumores y las infecciones. El aumento del valgo de rodillas produce una desviación lateral del eje mecánico con elongación de las estructuras mediales de la rodilla que produce dolor. Las deformidades mayores de 15 grados y que aparecen después de los 6 años de edad no es probable que se corrijan con el crecimiento y precisan de tratamiento quirúrgico. En el esqueleto inmaduro está indicada la hemiepifisiodesis epifisaria medial de tibia o la colocación

de grapas (crecimiento dirigido) para corregir la deformidad. Alcanzada la madurez esquelética, son necesarias las osteotomías en el centro de rotación de la angulación y generalmente se localizan en el fémur distal. Para la planificación preoperatoria es preciso realizar una telerradiografía anteroposterior con la pierna en carga.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

695.5 Deformidades angulares congénitas de la tibia y el peroné

Jennifer J. Winell, Keith D. Baldwin
y Lawrence Wells

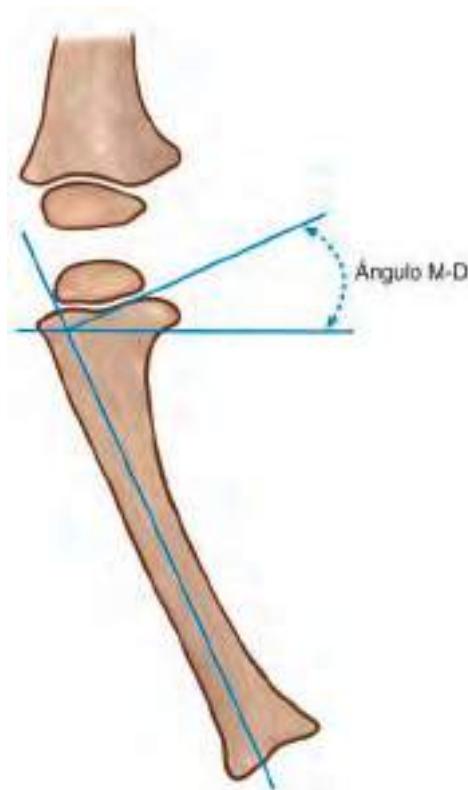


Fig. 695.11 Ángulo metafiso-diafisario (M-D). Trace una línea en la radiografía a través de la fisis proximal de la tibia. Dibuje otra a lo largo de la cortical externa de la tibia. Por último, dibuje una perpendicular a la línea diafisaria como se muestra en el diagrama. (De Morrissey RT, Weinstein SL, editors: Lovell and Winter's pediatric orthopaedics, ed 3, Philadelphia, 1990, Lippincott Williams & Wilkins.)

INCURVACIÓN POSTEROMEDIAL DE LA TIBIA

La causa de la incurvación posteromedial de la tibia es desconocida. Se suele asociar a un pie calcaneovalgo y, en raras ocasiones, a un valgo secundario de la tibia. Esta incurvación es potencialmente corregible con el crecimiento, por lo que no está indicada la cirugía precoz. Sin embargo, a pesar de la corrección de la angulación, puede quedar un acortamiento residual de la tibia y el peroné. La inhibición media del crecimiento es de un 12-13% (rango 5-27%). La dismetría media alcanzada la madurez es de 4 cm (rango de 3-7 cm). El diagnóstico se confirma en las radiografías que muestran una angulación posteromedial sin otras anomalías óseas. La deformidad en calcaneovalgo del pie mejora con estiramientos o con modificaciones en el calzado y, en ocasiones, con ortesis pie-tobillo. Las dismetrías potenciales de menos de 4 cm se tratan mediante una epifisiodesis de la pierna normal a la edad adecuada. Las dismetrías de más de 4 cm requieren una combinación de epifisiodesis contralateral y alargamiento ipsilateral. Puede ser necesaria una osteotomía para corregir el valgo distal y se puede realizar en la misma intervención de corrección de la dismetría.

INCURVACIÓN ANTEROMEDIAL DE LA TIBIA (HEMIMELIA POSTAXIAL)

La **hemimelia peronea** es la causa más común de incurvación anteromedial de la tibia. Puede existir con ausencia completa del peroné o con un desarrollo parcial del peroné tanto proximal como distal. Se asocia a deformidades de fémur, tibia, tobillo y pie. El fémur es corto y presenta una hipoplasia del cóndilo externo que produce inestabilidad rotuliana y *genu valgo*. La tibia presenta una incurvación anteromedial con un menor potencial de crecimiento. Las claves del tratamiento consisten en abordar la estabilidad del tobillo y las deformidades del pie. El tobillo tiene una forma de articulación esférica (enartrosis) con inestabilidad lateral. Las deformidades del pie se caracterizan por la ausencia de los dedos laterales, pie equinocavovaro y coalición tarsal.

Se han descrito varias opciones quirúrgicas y el tratamiento se ajusta a las necesidades individuales y a las expectativas de los padres. En las deformidades graves de los pies puede llevarse a cabo una amputación de Syme o de Boyd y una prostetización precoz, incluso al año de edad. En los pies que pueden ser salvables, la dismetría se puede tratar mediante epifisiodesis de la pierna contralateral o alargamiento de la ipsilateral.

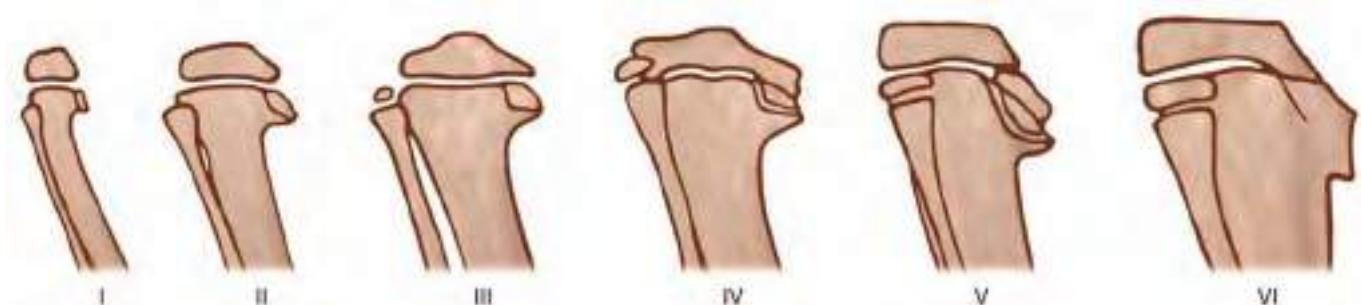


Fig. 695.12 Descripción de los estadios de la enfermedad de Blount infantil. (De Langeskiöld A: Tibia vara [osteochondrosis deformans tibiae]: a survey of 23 cases. Acta Chir Scand 103:1, 1952.)

INCURVACIÓN ANTEROLATERAL DE LA TIBIA

La incurvación anterolateral de la tibia se asocia a **seudoartrosis** congénita de la misma. El 50% de los pacientes padece **neurofibromatosis**, si bien solo el 10% de los pacientes con neurofibromatosis la padece. La seudoartrosis se localiza normalmente en el tercio medio y distal de la tibia. Boyd la ha clasificado dependiendo de la gravedad de la deformidad según la presencia de cambios quísticos y displásicos. El tratamiento de este cuadro es muy frustrante, con malos resultados. Se ha recomendado el uso de ortesis precozmente para prevenir las fracturas; sin embargo, no ha tenido buen resultado. Se han descrito numerosas intervenciones para conseguir la consolidación, tales como el aporte de injerto en una o dos capas con osteosíntesis estable, enclavado endomedular con o sin injerto óseo y el método de Ilizarov. Con la aparición de la microcirugía se han empleado los injertos de peroné vascularizado con resultados diversos. Debido a las escasas posibilidades de consolidación y a la dismetría considerable que produce, puede ser preferible una amputación por debajo de la rodilla con rehabilitación precoz. Es importante, en cualquier caso, no tratar de corregir la angulación mediante osteotomías.

DEFICIENCIA LONGITUDINAL DE LA TIBIA

Esta alteración tiene una herencia autosómica dominante y se ha clasificado en cuatro tipos dependiendo de qué parte de la tibia presenta deficiencia. Las otras anomalías asociadas son las deformidades del pie, la displasia de cadera y el sínfalangismo en las manos. El tratamiento depende de la epífisis proximal de la tibia y del mecanismo funcional del cuádriceps. En la deformidad tipo Ia, la epífisis proximal de la tibia está ausente y se recomienda una desarticulación de la rodilla y prostetización. En el tipo Ib y II, la epífisis proximal de la tibia existe y el tratamiento consiste en una amputación precoz de Syme, seguida de una sinostosis en la tibia y el peroné, y el uso de una prótesis por debajo de la rodilla. El tipo III es infrecuente y el tratamiento consiste en una amputación de Syme y la prostetización. La deformidad tipo IV se asocia a una diástasis que requiere de técnicas de estabilización del tobillo y una corrección de la dismetría en una fase posterior.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 696.1 Causas de dismetría en miembro inferior	
ACORTAMIENTO	ALARGAMIENTO
CONGÉNITAS Hemiatrofia* Displasia esquelética Fémur corto Deficiencia focal femoral proximal* Hemimelia peronea, tibial Displasia del desarrollo de la cadera*	CONGÉNITAS Hemihipertrofia* Malformación vascular local
TUMOR Desarrollo Neurofibromatosis Exostosis múltiple Encondromatosis (enfermedad de Ollier) Osteocondromatosis Displasia fibrosa (síndrome de Albright) Condrodisplasia punctata Displasia epifisiaria hemimérica (enfermedad de Trevor) Radioterapia anterior a la madurez ósea (arresto fisario)* Resección de neoplasia benigna o maligna	TUMOR Desarrollo Neurofibromatosis Hemangioma de tejidos blandos Malformación arteriovenosa Hemihipertrofia con tumor de Wilms Aneurisma
INFECCIÓN Osteomielitis* Artritis séptica Tuberculosis	INFECCIÓN Inflamación Osteomielitis metafisaria Artritis reumatoide Hemartrosis (hemofilia)
TRAUMA Lesión fisaria* Reemplazo articular fallido Osteotomía, pseudoartrosis atrófica Superposición, mala posición de fragmentos de fractura* Quemaduras	TRAUMA Fractura metafisaria y diafisaria Cirugías diafisarias (injerto óseo, osteosíntesis, legrado perióstico)
ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR Poliomielitis Parálisis cerebral* Mielomeningocele Neuropatía periférica Lesiones cerebrales focales (hemiplejía)	
OTRAS Enfermedad Legg-Calvé-Perthes* Epifisiólisis de la cabeza femoral	OTRAS Síndrome de Russell-Silver Síndrome de Klippel-Trénaunay-Weber

*Común.

Modificada de Moseley C. Leg-length discrepancy. *Pediatr Clin North Am* 33(6):1385, 1986.

Capítulo 696

Dismetría de miembros inferiores

Richard S. Davidson

Una discrepancia en la longitud de las piernas puede deberse a varias condiciones congénitas o adquiridas (tabla 696.1). Aunque hasta el 25% de los adultos puede tener una diferencia de más de 1 cm, solo un pequeño porcentaje tiene una diferencia de 2 cm. La principal consecuencia es la asimetría de la marcha. En estos pacientes se observa un aumento en el movimiento vertical de la pelvis y consumen más energía durante la deambulación. Aunque puede desarrollarse una pequeña curvatura lumbar compensatoria, hay pocas pruebas que sugieran que la dismetría ocasione dolor de espalda, escoliosis estructural o artrosis. El objetivo del tratamiento es que la diferencia de longitud en la madurez esquelética sea <2-2,5 cm; se dispone de muchos métodos de tratamiento para lograr este objetivo. El conocimiento de la etiología subyacente, junto con un seguimiento regular para evaluar el crecimiento de las extremidades y la madurez esquelética, permite al médico que trata al paciente hacer un pronóstico de la discrepancia en la madurez esquelética y planificar el tratamiento. Un subgrupo de pacientes presentará anomalías viscerales o musculoesqueléticas asociadas, que deben también ser identificadas y tratadas.

DIAGNÓSTICO Y HALLAZGOS CLÍNICOS

La asimetría de la marcha es el motivo de consulta más frecuente. La pierna más larga a menudo se mantiene flexionada durante la bipedestación estática para nivelar la pelvis. El diagnóstico se realiza mediante la exploración y unas radiografías especiales que ayudan a cuantificar la diferencia existente y a predecir cuál será la discrepancia en la madurez. La diferencia de longitud

puede deberse a hipoplasia, hiperplasia o deformidad angular (discrepancia estructural); a una contractura de partes blandas en las caderas, las rodillas o los tobillos (acortamiento aparente o funcional); o a una combinación de estas condiciones. Otros factores que contribuyen incluyen la subluxación o luxación de la cadera, una disminución en la altura del pie (congénita o neuromuscular) o trastornos estructurales de la pelvis. Se requiere una exploración minuciosa para identificar todos los factores que contribuyen a la discrepancia. La contractura muscular de la cadera también crea la apariencia de una desigualdad en la longitud de las piernas. Por ejemplo, para apoyarse en una cadera en abducción, el paciente debe elevar la cadera contralateral y la pelvis, por lo que la pierna contralateral parece corta.

Hay varios métodos clínicos para medir la longitud del miembro. Nuestra preferencia consiste en realizar un examen en bipedestación, colocando bloques de diferentes tamaños debajo de la pierna corta hasta que la pelvis esté nivelada (fig. 696.1). Un método alternativo es medir la longitud de cada pierna con el paciente en decúbito supino mediante las pruebas Galeazzi y Alis. El método tradicional que utiliza una cinta métrica es muy inexacto debido a, por ejemplo, los puntos de medición utilizados, la atrofia muscular y el movimiento de los pacientes. También se debe valorar el arco de movilidad de la cadera, la rodilla y el tobillo para identificar cualquier causa de la aparente discrepancia. Una contractura fija de la cadera en 10 grados de abducción (o aducción) creará una dismetría aparente de 2 a 3 cm. Del mismo modo, una contractura en flexión de la cadera y/o de la



Fig. 696.1 Exploración con bloques colocados por debajo de la pierna más corta hasta nivelar la pelvis.



Fig. 696.2 Escanograma para demostrar la discrepancia de longitud exacta de las piernas.

rodilla creará un acortamiento aparente de la extremidad, mientras que una contractura en equino del tobillo generará un alargamiento aparente de la extremidad. Una escoliosis lumbar rígida (contractura suprapélvica) creará una oblicuidad pélvica y una discrepancia asociada en la longitud del miembro. Una vez cuantificada, una dismetría debe ser seguida a intervalos regulares hasta la madurez. Generalmente se realizan evaluaciones a intervalos de 6 a 12 meses.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

La evaluación radiológica complementa el examen clínico; normalmente se usan ambos para tomar decisiones respecto al tratamiento. Se dispone de cinco técnicas diferentes. La **telerradiografía** es una única radiografía de ambas extremidades inferiores (en bipedestación) y requiere un chasis largo. Se coloca una regla en la película y se hacen mediciones directas con un error de ampliación del 6%. Una ventaja es que permite evaluar las deformidades angulares. Su principal indicación es en niños pequeños. Desafortunadamente, ya que se utiliza una única exposición para toda la extremidad y dado que el tobillo es menos denso que la cadera, puede ser difícil «ver» toda la pierna. Además, debido a que la fuente de rayos X se localiza a nivel de la rodilla y se proyecta hacia arriba hasta la cadera y hacia abajo hasta el tobillo, este método proyecta la cadera y el tobillo sobre la regla haciendo que la extremidad parezca más larga de lo que realmente es, sobre todo en pacientes obesos. La **ortorradiografía** consta de tres exposiciones separadas de las caderas, las rodillas y los tobillos sobre un chasis largo. El paciente se sitúa en decúbito supino, y se coloca una regla en el chasis para medir la longitud del hueso. Sin embargo, el paciente debe permanecer inmóvil durante las tres exposiciones, lo que a menudo es difícil de lograr en los niños más pequeños. Debido a que el haz de rayos X se apunta hacia la cadera, la rodilla y el tobillo en cada una de las tres exposiciones, la medición de la longitud es correcta y cada una de las tres articulaciones se expone de forma correcta. Las radiografías abarcan desde la parte superior de la pelvis hasta la parte media del fémur, desde la parte media del fémur hasta la parte media de la tibia, y desde la parte media de la tibia hasta por debajo del pie para cada una de las tres exposiciones, respectivamente, lo que permite la evaluación de la deformidad angular únicamente en el plano frontal. El

escanograma también consiste en exposiciones separadas de las caderas, las rodillas y los tobillos en un chasis con una regla radiográfica; se utiliza una placa del tamaño de una radiografía de tórax (**fig. 696.2**). No hay error de ampliación; los pacientes deben permanecer quietos durante las tres exposiciones y las deformidades angulares no pueden ser evaluadas. Aunque la TC es una técnica precisa, la evaluación lleva mucho tiempo y no está disponible en la mayoría de los centros. Además, el radiólogo debe normalizar el eje de la pierna al tamaño de pantalla para medir con precisión las extremidades. Otra técnica, llamada EOS, usa un escáner 3D de dosis bajas de radiación (de 1/7 a 1/10), pero requiere un radiólogo experto para alinear correctamente las extremidades para las mediciones digitales. Independientemente de la técnica, es fundamental que las rótulas señalen hacia delante, que las mediciones se realicen en el plano de la extremidad y que se utilice el mismo método en las mediciones seriadas que deben compararse.

En presencia de deformidades en flexión o extensión, cada hueso debe ser radiografiado de forma individual con una regla de manera que el haz de rayos X sea perpendicular al hueso y la regla paralela al hueso.

Además de la cuantificación de la discrepancia, es esencial determinar la edad esquelética (edad ósea). Para estimar la edad ósea, en cada visita, normalmente, se realiza una radiografía anteroposterior de la mano y la muñeca y se compara con los estándares del Atlas de Greulich y Pyle. Aunque se dispone de técnicas más precisas, la mayoría consumen más tiempo y son poco prácticas para ser aplicadas de forma rutinaria. El rango de variabilidad cuando se utiliza un atlas es de aproximadamente nueve meses, por lo que el método es más preciso cuando se han recogido múltiples datos.

TRATAMIENTO

Las opciones de tratamiento incluyen la observación, un alza o una ortesis en el calzado; un procedimiento de acortamiento de la extremidad (acortamiento agudo y fijación interna frente a acortamiento gradual mediante detención del crecimiento o crecimiento guiado); un procedimiento de alargamiento de extremidades (mediante fijación interna o externa); o una combinación de estos métodos. A menudo se corrigen de forma simultánea las deformidades. En las deficiencias congénitas (fémur, tibia, peroné) en las

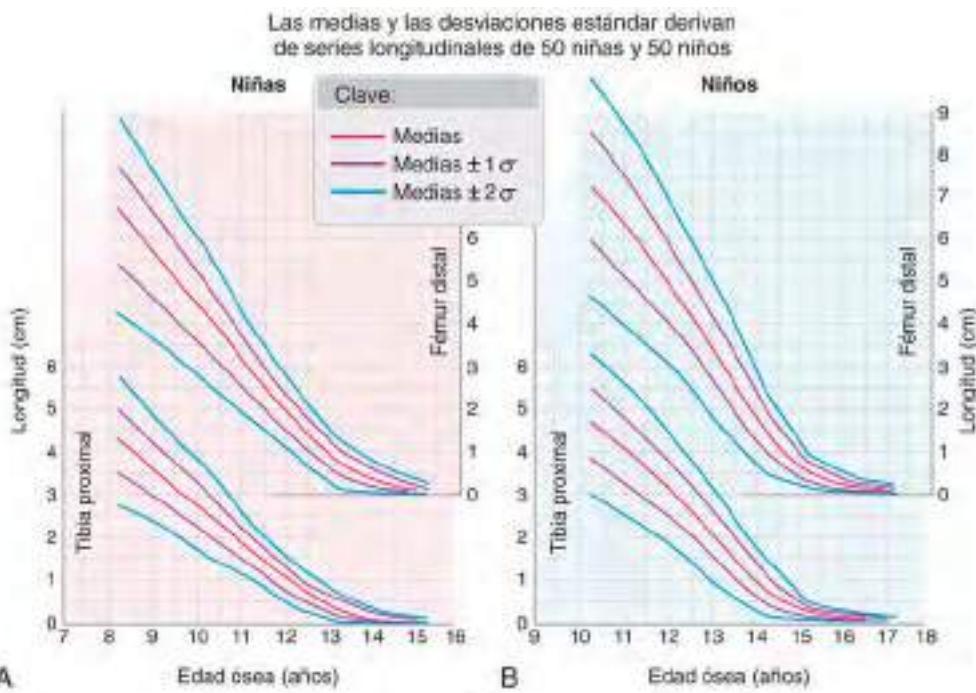


Fig. 696.3 Gráficos de potencial de crecimiento de fémur distal y tibia proximal para niñas (A) y niños (B). Estas tablas están basadas en los datos de crecimiento y en un estimado que se atribuye al crecimiento del fémur distal (70%) y de la tibia proximal (56%) comparado con la longitud total del hueso respectivo. Los datos se presentan relacionando la edad ósea desde los 8 años hasta la madurez ósea. (De Herring JA: Limb length discrepancy. En Herring JA, editor: Tachdjian's pediatric orthopaedics, ed 5, Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig 24-13.)

que la desigualdad de longitud de las extremidades probablemente necesitará más de tres alargamientos (más de 20 cm), una amputación temprana del pie puede ser la mejor opción para lograr un resultado funcional óptimo. Además de la magnitud de la discrepancia prevista en la madurez esquelética, son consideraciones importantes tanto la estatura adulta prevista (estimada a partir de los miembros de la familia) como los deseos del paciente y la familia.

Las discrepancias de hasta 2,5 cm se pueden tratar mediante observación o un alza en el zapato. Puede colocarse hasta 1 cm dentro del calzado, y hasta 5 cm pueden ser añadidos por fuera del zapato. No se requiere la corrección completa de la dismetría, y la altura de la elevación debe ser ajustada en base a la marcha y el confort del paciente. Se puede utilizar un dispositivo ortopédico como medida temporal antes del tratamiento definitivo. Para dismetrías masivas, una prótesis «pie en pie» constituye una alternativa razonable hasta que se pueda alcanzar la longitud del miembro o en pacientes que no pueden o no desean someterse a una corrección quirúrgica.

Para los pacientes con una discrepancia entre 2 y 5 cm, se puede realizar una **epifisiodesis** a pacientes con esqueleto inmaduro, y un acortamiento agudo a pacientes esqueléticamente maduros. La epifisiodesis consiste en un cese temporal o permanente del crecimiento de una o más fisis. Es más frecuente realizar una detención permanente del crecimiento cuando se dispone de suficientes datos que permitan pronosticar con exactitud cuándo realizar el procedimiento. Aproximadamente el 65% del crecimiento de la extremidad inferior se produce en el fémur distal (37%, 9 mm/año) y en la tibia proximal (28%, 6 mm/año). Los varones suelen crecer hasta los 16 años de edad, mientras que las mujeres crecen hasta los 14 años de edad. De esta forma, la realización de una epifisiodesis tanto del fémur distal como de la tibia proximal en un paciente con tres años de crecimiento potencial consigue, aproximadamente, 4,5 cm de corrección. Las técnicas utilizadas para determinar el momento de la epifisiodesis son el método Menelaus, el método de Green y Anderson, el gráfico de la línea recta de Moseley y el método multiplicador (figs. 696.3 a 696.5). La técnica quirúrgica más común es la epifisiodesis percutánea, en la que la fisis es lesionada con un taladro y una cucharilla bajo control radioscópico. Este es un procedimiento ambulatorio con pocas complicaciones. La colocación de placas y tornillos, o simplemente tornillos, a través de la fisis es una alternativa, pero por lo general requiere una segunda intervención para retirar el material de síntesis. En pacientes en los que no se dispone de datos suficientes o en aquellos en los que el diagnóstico subyacente está asociado con un patrón de crecimiento no predecible, se puede considerar una técnica reversible, como la utilización de grapas, placas y/o tornillos. Una vez que se ha igualado la longitud, se puede retirar el material de síntesis, lo que permite que se reanude el

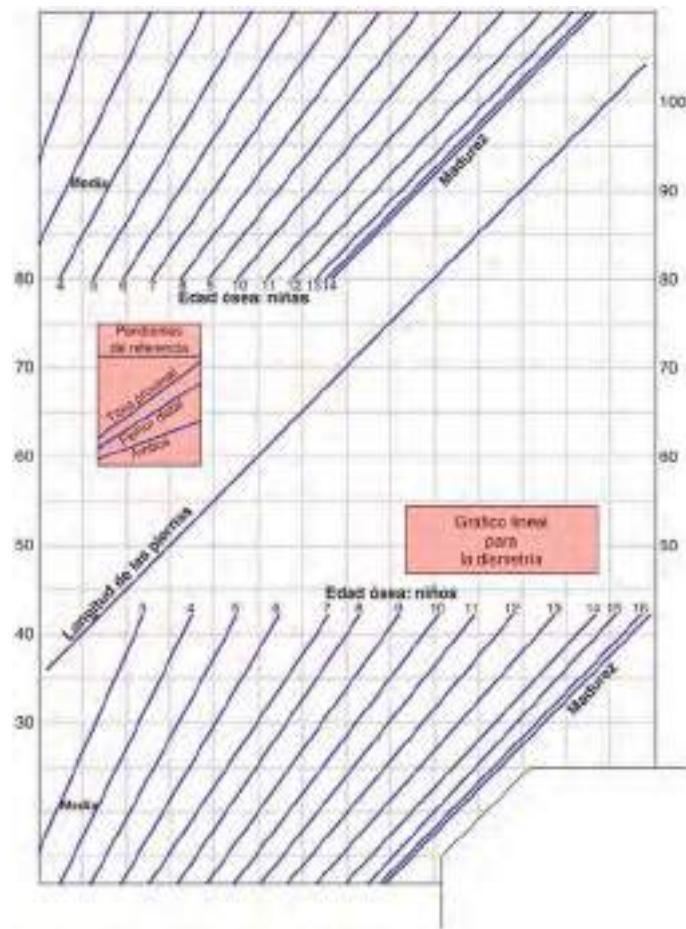


Fig. 696.4 Gráfico de la línea recta de Moseley para la evaluación de las desigualdades en la longitud de las piernas. Permite correlacionar simultáneamente la pierna normal, la pierna corta y la edad ósea del niño. Pronostica con precisión las longitudes de cada extremidad con la madurez esquelética. La pendiente de referencia se utiliza como guía para determinar cuándo se debe realizar el tratamiento adecuado. (De Moseley CF: A straight-line graph for leg-length discrepancies. J Bone Joint Surg Am 59:174-179, 1977.)

Multiplicadores para niños y niñas (Paley y cols., 1999)				Fórmulas para la predicción de la dismetría
Niños		Niñas		
Edad	Multi- plicador	Edad	Multi- plicador	
0	5,08	0	4,83	Dismetria prenatal (congenita) $\Delta_{\text{m}} = \Delta \times M$
0,4	4,01	0,3	4,01	Dismetria posnatal (del desarrollo) $\Delta_{\text{m}} = \Delta + I \times G$
1	3,24	1	2,97	Inhibición - $I = 1 - \frac{S - S^*}{L - L^*}$
1,3	2,99	2	2,39	Crecimiento restante - $G = L(M - 1)$
2	2,09	3	2,05	$\Delta_{\text{m}} = \text{Dismetria en la madurez}$
3	2,23	3,3	2,00	$\Delta = \text{Dismetria actual}$
4	2,00	4	1,83	$L \& S = \text{Longitud actual de la pierna}$ $L^* \& S^* = \text{Longitud de la pierna larga}$
5	1,83	5	1,66	y de la pierna corta
6	1,68	6	1,53	en cualquier otro momento
7	1,57	7	1,43	desde que se inició la dismetria
8	1,47	8	1,33	
9	1,38	9	1,26	
10	1,31	10	1,19	
11	1,24	11	1,13	
12	1,18	12	1,07	
13	1,12	13	1,03	
14	1,07	14	1,00	
15	1,03	15	1,00	
16	1,01	16	1,00	
17	1,00			
18	1,00			

Fig. 696.5 Multiplicador de Paley. Este es un método sencillo para determinar la discrepancia de longitud de las piernas (dismetria) en la madurez. Este método es aplicable para los trastornos de acortamiento en los que el retraso del crecimiento es constante. (De Paley D, Bhate A, Herzenberg JE, Bowen JR: Multiplier methods for predicting limb-length discrepancy. J Bone Joint Surg Am 82:1432-1446, 2000.)



Fig. 696.6 Dispositivo de Ilizarov en el que se aprecia el alargamiento óseo mediante osteogénesis por distracción.

crecimiento. Cuando el paciente no tiene la madurez esquelética, o si se considera apropiado esperar hasta la madurez antes del tratamiento, el acortamiento agudo puede ser la mejor opción. El acortamiento agudo se realiza normalmente en el fémur (se han descrito varias técnicas), dado el mayor riesgo de complicaciones (síndrome compartimental, problemas neurovasculares) asociadas con el acortamiento de la tibia y el peroné.

Para dismetrías >5 cm, el alargamiento de la extremidad corta es el procedimiento de elección. Una excepción sería una discrepancia secundaria al sobrecrecimiento de una extremidad, en la que se prefiere el acortamiento del miembro a fin de preservar las proporciones del cuerpo, para lo cual se prefiere un acortamiento agudo o gradual de la extremidad anormal. Los pacientes con dismetrías esperadas >8-10 cm a menudo requieren uno o más procedimientos de alargamiento (con varios años de diferencia), con o sin una epifisiodesis. La técnica utilizada con más frecuencia para el alargamiento de las extremidades implica la colocación de un fijador externo, ya sea un fijador en anillo, como el dispositivo de Ilizarov, o un fijador monolateral (fig. 696.6). Se realiza una osteotomía en la unión metáfiso-diafisaria y se consigue el alargamiento gradualmente mediante distracción en la corticotomía. La tasa habitual de alargamiento es de 1 mm/día. Se necesita utilizar el fijador un mínimo de tres meses, precisando aproximadamente un mes por cada centímetro de longitud ganado. Puede ser necesario utilizar el fijador más tiempo en caso de que el hueso sea patológico o en caso de enfermedades metabólicas que afecten a la formación del hueso. Se puede ganar un máximo del 15 - 25% de la longitud original del hueso en cada tratamiento. Una ventaja del fijador circular o de los fijadores externos multiaxiales es su capacidad para corregir deformidades angulares coexistentes al mismo tiempo. Los avances tecnológicos han permitido el desarrollo de clavos intramedulares de alargamiento y compresión impulsados por imanes externos. Estos pueden proporcionar una mayor satisfacción del paciente y reducir las complicaciones.

Las complicaciones incluyen la infección del tracto de las agujas o tornillos del fijador (la más común), la infección de la herida, la hipertensión, la subluxación articular, las contracturas musculares, la consolidación prematura, el retraso de consolidación, los problemas relacionados con el implante y las fracturas después de la retirada del implante. Por último, la amputación precoz y protetización pueden proporcionar la mejor función a largo plazo en pacientes con una previsión de discrepancia que supere los 18 a 20 cm, sobre todo cuando coexisten deformidades o deficiencias del pie ipsilateral (figs. 696.7 y 696.8). La alternativa serían múltiples



Fig. 696.7 Prótesis de extensión. Discrepancia en la longitud de la pierna (A) y compensación con la prótesis de extensión (B).



Fig. 696.8 Radiografía anteroposterior de una hemimelia de peroné con dismetría.

procedimientos reconstructivos durante la infancia y la adolescencia. El impacto de los múltiples procedimientos en el desarrollo psicosocial del niño también debe tenerse en cuenta al formular el plan de tratamiento en estos casos complejos.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 697

La rodilla

J. Todd R. Lawrence

DESARROLLO NORMAL DE LA RODILLA

La rodilla es una articulación sinovial, se forma entre el tercer y el cuarto mes de desarrollo fetal. Sus centros de osificación secundarios del fémur distal se forman entre el sexto y el noveno mes de desarrollo fetal y entre el octavo mes fetal y el primer mes posnatal en la tibia proximal. El centro de osificación rotuliano aparece entre los 2 y los 4 años en niñas y entre los 3 y los 5 años en niños.

ANATOMÍA Y ARCO DE MOVILIDAD

La rodilla es la articulación más grande del cuerpo y actúa principalmente como una bisagra modificada. El fémur distal tiene forma de leva, ya que los cóndilos femorales medial y lateral tienen formas ligeramente diferentes. Esto permite que durante la flexión de la rodilla se produzca un movimiento de deslizamiento posterior del fémur sobre la meseta tibial. Esto también permite cerca de 8-12 grados de rotación a través del arco de flexión y extensión. El arco de movilidad normal de la rodilla es desde la posición neutra (totalmente recta) a 140 grados de flexión. En muchos niños puede ser normal un aumento de la laxitud de los ligamentos,

incluyendo una hiperextensión de hasta 10-15 grados. La mayoría de las actividades se pueden realizar en el arco de flexión de 0-70 grados.

La rodilla se compone de tres articulaciones: *femoro-rotuliana, femorotibial y tibioperonea*. Los ligamentos cruzados anterior y posterior, así como los ligamentos colaterales medial y lateral, estabilizan la rodilla durante el movimiento. Los meniscos medial y lateral soportan la carga ante fuerzas de compresión, lo que ayuda a redistribuir las presiones desde el fémur distal más redondeado a la tibia proximal más plana. El ligamento femororotuliano medial es el principal restrictor estático contra el desplazamiento lateral de la rótula. También hay varias bolsas alrededor de la rodilla que amortiguan y reducen la fricción sobre los tendones que cruzan la articulación de la rodilla.

697.1 Menisco lateral discoide

J. Todd R. Lawrence

El menisco lateral discoide (MLD) es una variación anatómica congénita del menisco lateral que puede ser asintomática o causar el *síndrome clásico de la rodilla «con chasquidos»*. Debido a que muchos casos pueden permanecer asintomáticos durante años, la verdadera incidencia es difícil de determinar, pero se estima que ocurre en el 3-5% de los niños y adolescentes. Hasta el 25% de los casos de MLD pueden ser bilaterales.

Anatómicamente, el menisco normal (fig. 697.1A) está unido a lo largo de su periferia y en sus extremos, anterior y posterior, de la «C» a la tibia. Durante el movimiento de la rodilla, el menisco se desplaza en dirección anterior y posterior para acompañar el movimiento en el que el cóndilo femoral lateral rueda sobre la tibia, que se produce con la flexión de la rodilla. Sin embargo, con un MLD, el tejido meniscal atrapado entre las superficies articulares se empuja en dirección anterior conforme se flexiona la rodilla. Estas fuerzas anormales, con el tiempo, producen desgarros en el tejido meniscal, en sus inserciones periféricas o en ambas. Las roturas o estiramientos de este tejido permiten un desplazamiento meniscal excesivo durante los rangos de movilidad de la rodilla. Frecuentemente se escucha o se siente un chasquido al flexionar la rodilla, por lo general entre los 90-120 grados de flexión de la rodilla, conforme el menisco se extruye en dirección anterior; se escucha un fuerte chasquido o ruido metálico cuando se extiende la rodilla, por lo general en los últimos 30 grados de extensión, conforme el menisco se vuelve a reducir entre las superficies articulares.

Hay tres tipos de MLD, de acuerdo con la *clasificación de Watanabe*, ampliamente utilizada. El tipo I, o **menisco discoideo lateral completo**, es el que produce síntomas con más frecuencia, y se caracteriza por un menisco lateral engrosado que cubre por completo la superficie tibial (v. fig. 697.1B). Siempre hay tejido meniscal interpuesto entre las superficies articulares. El tipo II, o **menisco discoideo lateral incompleto** es de tamaño variable y cubre un porcentaje menor de la superficie tibial (v. fig. 697-1C) en comparación con el tipo completo. Aunque el menisco puede sufrir distensiones o roturas con el tiempo, se cree que tanto el MLD completo como el incompleto se desarrollan con unas inserciones periféricas normales. El tipo III, o **variante de Wrisberg de menisco lateral**, carece de inserciones periféricas posteriores. En lugar de ello se estabiliza posteriormente por un ligamento meniscofemoral muy desarrollado, o ligamento de Wrisberg, que fija el cuerno posterior del menisco lateral a la superficie lateral del cóndilo femoral medial (v. fig. 697.1D). Como resultado, el tipo ligamento de Wrisberg de MLD es extremadamente móvil. Aunque su forma no es necesariamente discoide, la hipermovilidad de la porción posterior del menisco permite que se extruya en sentido anterior con la flexión y regrese a su posición con la extensión, como es característico de las otras variantes de MLD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Todos los tipos de MLD pueden ser asintomáticos, especialmente si tienen unas inserciones periféricas estables. Un MLD sintomático en la primera infancia está producido, generalmente, por una rotura de menisco o por la ausencia de las inserciones periféricas que permiten la extrusión anterior durante la flexión y la reducción con la extensión, ocasionando el *chasquido de rodilla clásico*. Mientras algunos pacientes pueden presentar clínica de forma tan precoz como los 2 años de edad, el debut típico suele ser posterior a los 6 años de edad; en la mayoría de los pacientes se inician los síntomas durante la adolescencia. Conforme estos pacientes aumentan de peso con el brote de crecimiento de la adolescencia, aumentan las cargas estáticas y dinámicas sobre el tejido, a menudo durante la práctica de deportes de alto nivel. La degeneración de la porción central del MLD con la carga de peso directa hace que el menisco sea muy susceptible a las lesiones y a las roturas,

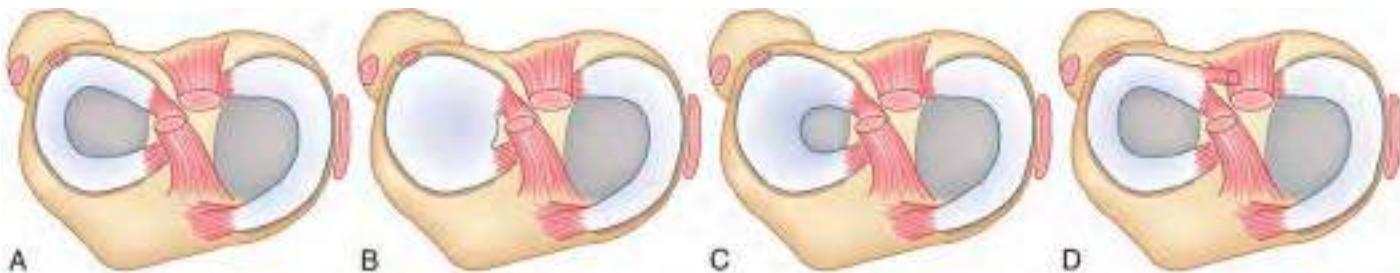


Fig. 697.1 Anatomía del menisco normal y variantes discoideas. **A**, El menisco externo normalmente tiene forma de C con inserciones circunferenciales y en sus extremos. **B**, Menisco lateral discoide completo o tipo I, que cubre todo el platillo tibial y sus inserciones son normales. **C**, Menisco lateral discoide tipo II, o incompleto, que cubre parcialmente el platillo tibial y también tiene inserciones normales. **D**, El tipo III, o tipo ligamento de Wrisberg, parece similar en forma a un menisco lateral normal, pero carece de suficientes inserciones posteriores, lo que resulta en un menisco hipermóvil. El ligamento de Wrisberg asegura el cuerno posterior del menisco a la cara lateral del cóndilo femoral medial.

produciendo dolor en la parte lateral e inflamación de la rodilla. En estos pacientes a menudo no se aprecia el chasquido clásico.

Los niños más pequeños no suelen presentar antecedentes de ningún traumatismo o evento desencadenante agudo, más bien se quejan de un chasquido en la rodilla con hinchazón ocasional. Los niños mayores y los adolescentes a menudo pueden recordar un evento desencadenante y a veces presentan un chasquido mecánico, pero con más frecuencia presentan dolor en la interlínea articular lateral e inflamación de rodilla. La exploración puede mostrar un derrame leve y dolor a la palpación sobre la interlínea articular lateral. Con la flexión de la rodilla a veces se puede apreciar un chasquido con una ligera protuberancia a lo largo de la parte anterior de la interlínea articular lateral, conforme el menisco se extruye en dirección anterior. A medida que la rodilla se coloca de nuevo en extensión, aproximadamente 20-30 grados antes de alcanzar la extensión completa, se puede apreciar cómo se reduce el menisco de vuelta a su sitio y desaparece la protuberancia en la interlínea articular lateral.

Es necesario un alto nivel de sospecha basado en los hallazgos de la historia y la exploración, dado que muchos pacientes se aquejarán de sentir la rodilla "dislocada". Si se considera este diagnóstico se deben obtener proyecciones anteroposterior y lateral estándares de rodilla, así como la proyección axial de rótula de Merchant y una proyección posteroanterior con la rodilla flexionada 45 grados (túnel). Las radiografías de rodilla pueden mostrar un ensanchamiento de la cara lateral de la articulación de la rodilla, el aplanamiento del cóndilo femoral lateral, resultando en una apariencia cuadrada, y una concavidad en la parte lateral de la meseta tibial. Debido a que estos hallazgos son muy inespecíficos, si la historia o los hallazgos de la exploración sugieren la existencia de un MLD, se debe realizar una resonancia magnética, que proporcionará un diagnóstico definitivo.

TRATAMIENTO

Los pacientes sin síntomas o en los que se encuentra un MLD de forma casual, sin evidencia de rotura o de inestabilidad del menisco no precisan tratamiento. Se les debe instruir sobre los síntomas para anticiparse, pero normalmente no es necesario restringir la actividad. Si el dolor de rodilla o los síntomas mecánicos limitan la actividad o se produce una rotura de menisco se debe valorar la intervención quirúrgica. A menudo se realiza una meniscectomía parcial de remodelación, consistente en la resección artroscópica de la parte central con el objetivo de obtener un menisco con un aspecto anatómico normal (fig. 697.2). Las restantes roturas que afectan al reborde meniscal se reparan o se escinden. Si el menisco también es inestable se repara según corresponda. Debido a que las roturas que se extienden desde el centro del tejido del menisco hasta el borde de la periferia son difíciles de reparar y a que quitar todo el exceso de tejido del menisco dejaría las superficies articulares sin protección, conduciendo a una artrosis precoz, es preferible tratar las roturas en un MLD tan pronto como se desarrollan y antes de que se extiendan a la periferia.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

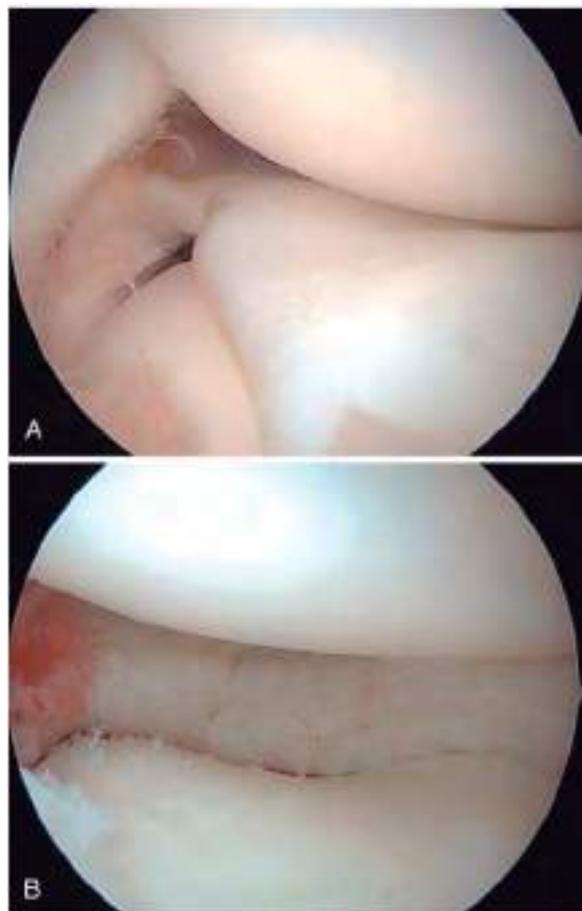


Fig. 697.2 Tratamiento quirúrgico del menisco lateral discoide. Imágenes artroscópicas de un menisco lateral discoide completo antes (**A**) y después (**B**) de una meniscectomía parcial.

medial de los músculos gemelo y semimembranoso. Se presentan como bolsas independientes llenas de líquido o por medio de una hernia a través de la cápsula articular posterior de la rodilla en esta misma localización. Histológicamente, los quistes se clasifican como fibrosos, sinoviales, inflamatorios o de transición. Por lo general, los quistes poplíteos se resuelven espontáneamente, aunque el proceso puede tardar varios años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes suelen presentar una masa por detrás de la rodilla que puede ser bastante grande en el momento de presentación. Generalmente no hay síntomas de que pueda existir una lesión interna de la rodilla. La exploración revela una masa firme pero compresible en el hueco poplítico, a menudo situada medialmente y distal al pliegue poplítico. La masa suele ser más evidente cuando se extiende la rodilla. La transluminación del quiste durante

697.2 Quiste poplítico (quiste de Baker)

J. Todd R. Lawrence

Los quistes poplíticos o **quistes de Baker** son masas quísticas simples llenas de un material gelatinoso que se desarrollan en la fosa poplítica, la depresión poco profunda situada en la parte posterior de la rodilla. Se consideran raros en los niños. Se producen con mayor frecuencia en la región de la cabeza

la exploración es una prueba diagnóstica simple. Las radiografías de la rodilla son normales, pero se deben obtener para identificar otras lesiones, como osteocondromas, osteocondritis disecante y tumores malignos. La ecografía, la resonancia magnética o la aspiración pueden confirmar el diagnóstico. La ecografía se puede usar para confirmar la existencia de una lesión quística simple en la localización anatómica esperada y es frecuentemente la única prueba necesaria para confirmar el diagnóstico con estos hallazgos. Si se identifica una masa sólida, una lesión vascular o un quiste complejo en la ecografía, se puede realizar una resonancia magnética para evaluar dicha masa. En presencia de un derrame de rodilla debe considerarse la posibilidad de realizar una resonancia magnética de la misma para evaluar una posible patología intraarticular, que podría estar causando el derrame. Estos niños también deben ser evaluados en busca de *otras patologías* que puedan causar derrames de rodilla recurrentes o intermitentes, incluyendo la enfermedad de Lyme, la artritis idiopática juvenil u otros procesos autoinmunes. La presencia de una masa sólida detectada en la ecografía o en la resonancia magnética exige la realización de pruebas diagnósticas adicionales y una posible biopsia.

TRATAMIENTO

En la mayoría de los casos, tranquilizar al paciente es lo único que se requiere en los quistes poplíticos porque a menudo se resuelven espontáneamente. El reposo y la elevación de la pierna se pueden recomendar para favorecer el drenaje del líquido acumulado dentro del quiste. En raras ocasiones, la aspiración puede reducir el tamaño del quiste y una inyección de corticoides puede reducir la inflamación. Sin embargo, como los quistes suelen reaparecer después de la aspiración, los beneficios no justifican el riesgo del procedimiento. La extirpación quirúrgica de un quiste poplítico está indicada solo cuando los síntomas son limitantes y no se han resuelto después de varios meses de tratamiento conservador.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

697.3 Osteocondritis disecante juvenil

J. Todd R. Lawrence

La osteocondritis disecante (OCD) es un proceso patológico localizado en el hueso subcondral que afecta secundariamente al cartílago articular suprayacente y puede progresar a la inestabilidad articular y a la separación y fragmentación del cartílago. Estudios recientes sugieren que la causa de la OCD es un daño vascular en la rodilla en desarrollo incapaz de alcanzar la curación completa debido a microtraumatismos repetitivos. El trastorno se diagnostica con creciente frecuencia en niños y adolescentes; probablemente esto se deba, en gran parte, al aumento de la participación deportiva de los atletas jóvenes. La historia natural de la OCD juvenil no es igual que la que se observa en adultos. En la rodilla, la OCD afecta más comúnmente a la cara lateral del cóndilo femoral medial; sin embargo, el cóndilo femoral lateral y la rótula también pueden verse afectados. La falta de regeneración completa,

tanto del hueso como de la superficie del cartílago, se asocia con un mayor riesgo para el desarrollo de artrosis precoz.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El motivo de consulta más común es un **dolor en la rodilla vago o profundo** que se relaciona con la actividad. Si el fragmento osteocondral se vuelve inestable, el paciente también puede desarrollar **síntomas mecánicos**, como enganches o bloqueos. Los resultados de la exploración incluyen derrame, dolor a la palpación en los cóndilos femorales, atrofia del cuádriceps y disminución del arco de movilidad.

Dado que la mayoría de las lesiones se encuentran en la cara posterior del cóndilo femoral, para evaluar la presencia de una OCD a menudo se requiere una radiografía posteroanterior con la rodilla flexionada 45 grados (proyección del túnel). Muchos de estos pacientes también tienen cierto grado de dolor relacionado con la rótula, siendo necesario realizar una radiografía axial de rótula (proyección de Merchant). Por tanto, la evaluación radiográfica estándar del dolor de rodilla no traumático en adolescentes debería incluir rutinariamente las proyecciones anteroposterior, lateral, del túnel y de Merchant de la rodilla. Una lesión precoz puede aparecer como una pequeña imagen radiolúcida en la superficie articular. Una lesión más avanzada puede mostrar un segmento bien delimitado del hueso subcondral con una línea radiotransparente que señala su separación del cóndilo. La relevancia clínica de las irregularidades en el centro de osificación de la epífisis en desarrollo en los niños menores de 10 años no está clara.

La RMN es útil para determinar el tamaño de la OCD, la integridad del cartílago articular y la presencia de cuerpos libres. La presencia de líquido entre el fragmento y el hueso subcondral sugiere que la lesión es inestable y un alto riesgo de desprendimiento. Cualquier señal lineal a través del cartílago articular o el desplazamiento del fragmento también indica una lesión potencialmente inestable. En cualquier lesión aparentemente inestable, ya sea por los síntomas y signos del paciente o por el aspecto en las pruebas de imagen, se debe realizar una artroscopia para evaluar el estado de la lesión.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la OCD juvenil incluye el tratamiento conservador y el quirúrgico, basando las decisiones terapéuticas en muchos factores, que incluyen el estado de crecimiento y madurez esquelética del paciente, la presencia de síntomas, el tamaño de la lesión, si la lesión parece íntegra (*in situ*) y estable o si hay cualquier indicio que sugiera inestabilidad. La inmadurez esquelética (es decir, una edad más joven), una lesión de tamaño más pequeño y la ausencia de síntomas mecánicos o de dolor se asocian a una mayor probabilidad de curación de la OCD con el tratamiento conservador. Las lesiones inestables no suelen curarse con tratamiento conservador.

Por tanto, los pacientes jóvenes con lesiones estables, como lo demuestra una superficie articular intacta en las pruebas de imagen (fig. 697.3A), se considera que tienen una probabilidad aceptable de curación y, a menudo, se tratan inicialmente de forma conservadora con un periodo de descarga e inmovilización, seguido de un periodo de estricta restricción de la actividad y fisioterapia durante 3 a 6 meses. La evolución de la OCD se controla con radiografías, generalmente a intervalos de aproximadamente 3 meses, hasta

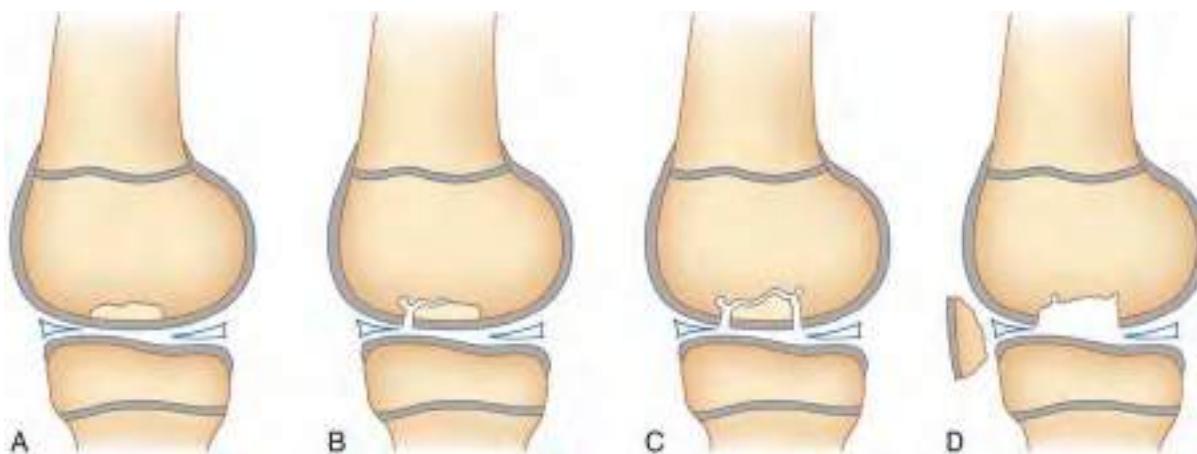


Fig. 697.3 Diferentes grados de osteocondritis disecante (OCD) de rodilla. **A**, Una lesión estable e intacta, sin lesión del cartílago articular suprayacente. **B**, Una OCD con líquido por debajo del fragmento, formación de quistes subcondrales y fragmento parcialmente desinsertado. **C**, Lesión inestable pero localizada con líquido debajo del fragmento, quistes subcondrales múltiples y desinserción completa del fragmento. **D**, Una OCD totalmente desinsertada resultando en un cuerpo libre dentro de la articulación de la rodilla.

que se observe la curación de la lesión. Si no se confirma radiográficamente la curación en 3-6 meses, se suele considerar la intervención quirúrgica. Debido a la baja tasa de curación en pacientes con esqueleto maduro, incluso las lesiones intactas en esta población de pacientes no se tratan, por lo general, de forma conservadora, sino que se recomienda la cirugía.

Aunque el tratamiento conservador puede tener éxito en las lesiones *in situ*, el tratamiento quirúrgico a menudo es más eficaz e induce la curación a un ritmo más rápido. En consecuencia, los pacientes optan con frecuencia por una intervención quirúrgica precoz. En las lesiones estables e *in situ*, el tratamiento quirúrgico implica la evaluación artroscópica de la articulación, seguida de la realización de perforaciones transarticulares o retroarticulares para estimular la cicatrización ósea mediante la creación de canales en el hueso subcondral que permitan que se produzca la revascularización. Ambas técnicas tienen una eficacia comparable para producir a corto plazo resultados satisfactorios para el paciente y la curación radiográfica.

Las lesiones más avanzadas con edema por debajo del fragmento, formación de quistes subcondrales y un desprendimiento parcial (v. fig. 697.3B) o completo (v. fig. 697.3C) del fragmento son potencialmente recuperables mediante artroscopia y deben ser tratadas quirúrgicamente. El tratamiento consiste en la perforación o fijación con posibilidad de añadir injerto óseo. Las lesiones pueden progresar y convertirse en inestables y desprenderse en el espacio articular (v. fig. 697.3D). En las lesiones no recuperables normalmente se extrae el cuerpo libre, y se repara o reconstruye el cartílago. En el postoperatorio, los pacientes requieren fisioterapia para recuperar fuerza y arco de movilidad, con un retorno gradual a los niveles de actividad basal una vez que se ha observado una recuperación completa. El tratamiento y la identificación temprana de la OCD a menudo previene los síntomas recurrentes en la edad adulta y reduce el riesgo de artrosis de inicio temprano.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

697.4 Enfermedad de Osgood-Schlatter y síndrome de Sinding-Larsen-Johansson

Eric J. Sarkissian y J. Todd R. Lawrence

En los pacientes con esqueleto inmaduro, la apófisis del tubérculo tibial es una prolongación de la epífisis tibial proximal. Como el fémur crece rápidamente en longitud, los pacientes suelen desarrollar un exceso de tensión muscular a través de la articulación de la rodilla, sobre todo del cuádriceps. Durante la actividad física, estos pacientes también desarrollan de forma preferente patrones de movimiento que someten a las rodillas a estrés, en lugar de distribuir las cargas a través de otras articulaciones de la extremidad inferior. Los microtraumatismos por tracción repetitiva sostenida durante la actividad deportiva o durante otras actividades atléticas generan lesiones por tracción en los puntos débiles del mecanismo extensor de la rodilla, cuando la tensión excede la capacidad del esqueleto en desarrollo para reparar el daño.

El **síndrome de Sinding-Larsen-Johansson (SLJ)** es una periostitis de inserción en el polo inferior de la rótula. La **enfermedad de Osgood-Schlatter (OS)** es una irritación del tendón rotuliano en su inserción en el tubérculo tibial o una apofisis por tracción de la placa de crecimiento del tubérculo tibial. Estas entidades suelen presentarse durante los períodos de crecimiento relativamente acelerado. El síndrome de Sinding-Larsen-Johansson tiende a ocurrir en una población de pacientes un poco más joven, mientras que la enfermedad de OS se presenta en pacientes mayores, estando los más sintomáticos entre las edades de 10 y 15 años. Estas condiciones son más comunes en los niños físicamente muy activos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El dolor anterior de rodilla, localizado muy específicamente en el polo inferior de la rótula (síndrome de Sinding-Larsen-Johansson) o sobre el tubérculo tibial (enfermedad de OS) es la queja más común de los pacientes. En la enfermedad de OS también puede aparecer inflamación localizada de tejidos blandos junto con una prominencia fija y creciente en el tubérculo tibial, y también puede ser parte del motivo de consulta inicial (fig. 697.4). Normalmente no hay ningún evento desencadenante traumático agudo y el caso de antecedente de comienzo agudo traumático de los síntomas debe aumentar la posibilidad de fractura de tubérculo de tibia o fractura del manguito de la rótula. El dolor se agrava con las actividades deportivas, pero, a menudo, puede persistir con las actividades habituales diarias e incluso en reposo. La exploración revela dolor a la palpación del polo inferior de la

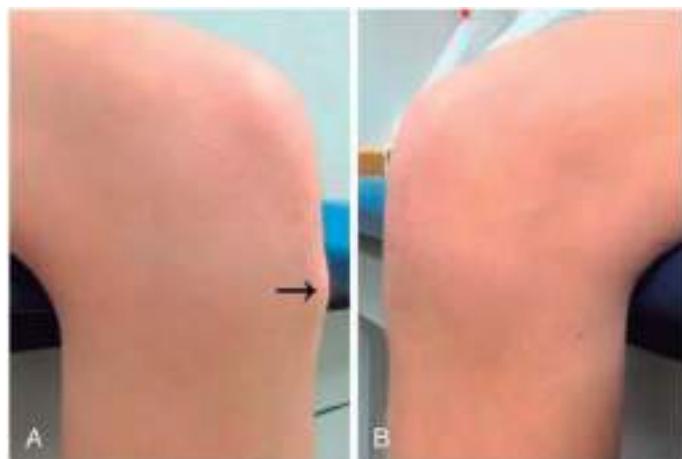


Fig. 697.4 Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Osgood-Schlatter. Aumento de la prominencia de la tuberosidad tibial, indicada por la flecha, (A) en una apofisis por tracción de la rodilla en un varón de 15 años de edad, comparada con la apariencia normal de la tuberosidad tibial (B) en la rodilla contralateral no afectada.



Fig. 697.5 Hallazgos radiológicos de la enfermedad de Osgood-Schlatter. A, Radiografía lateral de la rodilla de un varón de 13 años de edad que muestra una lengüeta de neoformación ósea (flecha) en el tubérculo tibial. B, Radiografía lateral del mismo niño a los 15 años de edad que muestra la fragmentación característica (flecha) del tubérculo tibial.

rótula (SLJ) o sobre en el tubérculo tibial y en la porción distal del tendón rotuliano (enfermedad de OS). La presencia de derrame eleva la posibilidad de otra patología intraarticular. El diagnóstico se hace generalmente por la clínica, aunque las radiografías pueden revelar la fragmentación del tubérculo tibial y la inflamación de las partes blandas (fig. 697.5).

TRATAMIENTO

En la mayoría de los pacientes, el síndrome SLJ y la enfermedad de OS son procesos autolimitados y se resuelven con el descanso. Los pacientes son tratados con aumento de la restricción de la actividad hasta lograr una situación libre de dolor antes de avanzar con sus actividades. Por ejemplo, si un paciente tiene dolor solo cuando corre, pero con las actividades diarias normales no presentan dolor, deberá evitar correr pero podrá mantener sus actividades diarias durante dos semanas antes de seguir avanzando. En casos más severos, se necesita una ortesis de inmovilización de rodilla o incluso descarga con muletas para ayudar al paciente a no padecer dolor. Se aconseja a los pacientes que mantengan el nivel de actividad sin dolor durante 1-2 semanas antes de intentar avanzar al siguiente nivel. Se restringen los deportes y otras actividades dinámicas hasta que el paciente permanezca libre de dolor a la palpación, realizando actividades cotidianas durante al menos 2 semanas. Durante este periodo de descanso, tratar algunos de los factores que contribuyen al cuadro, como la tirantez muscular, puede ayudar a prevenir la recurrencia cuando se reanude la actividad. Se puede realizar un protocolo de estiramientos autodirigido concentrándose en el cuádriceps y en los isquiotibiales. Algunos pacientes

y los casos resistentes pueden beneficiarse de la instrucción formal en estos ejercicios por un fisioterapeuta.

Es importante tranquilizar a los pacientes y a los padres, ya que algunos temen que la inflamación del tubérculo pueda ser un signo de una patología más importante. Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos de que, probablemente, la prominencia del tubérculo tibial no se resuelva. Las infiltraciones locales con dextrosa hiperosmolar pueden mejorar los resultados en pacientes con enfermedad recalcitrante. En pacientes pediátricos rara vez es necesario extirpar los fragmentos óseos del tubérculo, pero puede ser necesario en adultos jóvenes con síntomas incapacitantes persistentes. Las complicaciones son poco frecuentes e incluyen el cierre anticipado de la tuberosidad tibial con *recurvatum* o hiperextensión, deformidad y, en raras ocasiones, una rotura del tendón rotuliano o una fractura por avulsión del tubérculo tibial. Aunque raras, estas complicaciones pueden tener consecuencias significativas a largo plazo y, por tanto, se debe recomendar de inmediato a los pacientes que eviten realizar actividad con dolor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

697.5 Síndrome de dolor femororrotuliano

J. Todd R. Lawrence

También conocido como síndrome de dolor anterior de rodilla, el síndrome de dolor femoropatelar (SDFP) es una de las causas más comunes de dolor de rodilla, sobre todo en las adolescentes. Anteriormente, se creía que el SDFP era debido a un trastorno de la superficie articular de la rótula, de ahí la denominación previa de condromalacia rotuliana. Existen datos crecientes que indican que el dolor anterior de rodilla es frecuente incluso cuando el cartílago articular de la rótula es normal, lo que resulta en una denominación más adecuada de la enfermedad. La etiología exacta del dolor de rodilla sigue siendo desconocida y probablemente multifactorial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El síntoma más común es dolor debajo o cerca de la rótula. Actividades que requieran flexión de la rodilla como subir y bajar escaleras someten a la rótula a altas cargas de compresión y tienden a agravar el dolor. La posición de cuclillas, correr y otras actividades físicas intensas también exacerbán el dolor anterior de rodilla. Otro síntoma frecuente es el dolor cuando el paciente se sienta con la rodilla flexionada durante un periodo prolongado de tiempo, el denominado **signo de la butaca**. El comienzo de los síntomas suele ser gradual sin antecedente traumático. Si hubiese traumaismo previo como antecedente se deben considerar otras etiologías. Puede haber una flexión involuntaria o una sensación de que la rodilla *va a fallar*, pero no suele haber una inestabilidad de rodilla o rótula franca. La ocupación articular no es común y si está presente es necesario realizar investigaciones complementarias. El dolor suele aliviarse con la extensión de la rodilla.

El examen físico revela dolor a la palpación en la parte medial o lateral de la rótula. A menudo también causa dolor aplicar presión sobre la rótula y desplazarla distalmente hacia la parte superior del surco troclear manteniendo la rodilla extendida y el cuádriceps relajado, la prueba denominada **cepillo rotuliano**. Un componente importante de la exploración es que esta maniobra reproduzca el dolor del paciente. Se debe valorar el arco de movilidad activa y pasiva, la alineación de la extremidad inferior, la estabilidad ligamentosa de la rodilla, el desplazamiento de la rótula y la marcha para identificar causas evidentes de mala alineación o una rótula inestable. Estos pacientes a menudo tienen un exceso de tensión en el cuádriceps, en los tendones de los isquiotibiales y en el de Aquiles, junto con debilidad de la musculatura de la cadera y falta de equilibrio general. La posición en cuclillas sobre una extremidad a menudo puede poner de relieve la debilidad de cadera y los problemas de equilibrio y alineación que contribuyen a esta condición. Las radiografías de rutina de la rodilla, incluyendo las proyecciones anteroposterior, lateral, del túnel (posteroanterior con 45 grados de flexión de la rodilla) y de Merchant (axial de rótula) suelen ser normales, pero son útiles para descartar otras etiologías de dolor ambiguo de rodilla como OCD. Se deben considerar las radiografías de la cadera en los casos sospechosos para descartar patología de la cadera, como una epifisiólisis de la cabeza femoral, que en adolescentes también puede manifestarse como dolor mal definido de rodilla. Para la evaluación generalmente no es necesaria una resonancia magnética, pero se debe considerar en cualquier paciente con antecedentes de síntomas mecánicos

o derrame. La resonancia magnética también se debe considerar en casos refractarios al tratamiento estándar.

TRATAMIENTO

Se utilizan varios métodos de tratamiento no quirúrgico para abordar el SDFP. La base del tratamiento es la fisioterapia mantenida, con ejercicios de estiramiento y fortalecimiento de toda la extremidad, incluyendo los ejercicios de fortalecimiento del cuádriceps de arco corto, ejercicios de fortalecimiento de la cadera y del núcleo y ejercicios diseñados para mejorar el equilibrio y la posición corporal global durante las actividades dinámicas. Ningún régimen particular parece demostrar resultados superiores a los demás. Los programas de ejercicio domiciliario pueden ser eficaces para pacientes disciplinados y adecuadamente motivados, pero se debe considerar la fisioterapia formal en casos resistentes o en pacientes que pueden no tener la motivación o recursos para cumplir con un programa autodirigido. En combinación con la fisioterapia a menudo se utilizan dispositivos ortopédicos, incluyendo los vendajes funcionales rotulianos, las rodilleras, las ortesis de rodilla a medida o incluso las plantillas. Sin embargo, no existen pruebas de que el uso de estos dispositivos sea útil a largo plazo. No está justificado el tratamiento con inyecciones de toxina botulínica, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o tratamiento con ultrasonidos. La mayoría de los casos de SDFP se resuelven espontáneamente con el tiempo, sin embargo, el dolor puede persistir hasta en un tercio de los pacientes. El tratamiento quirúrgico en el síndrome de dolor femororrotuliano raramente es necesario.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

697.6 Inestabilidad femororrotuliana

J. Todd R. Lawrence

La estabilidad del deslizamiento de la articulación femororrotuliana en la parte frontal de la rodilla depende del equilibrio entre los restrictores estáticos y las fuerzas dinámicas que actúan sobre la rótula. Estos incluyen los ligamentos y la anatomía del surco patelofemoral, que sirven para equilibrar las fuerzas dinámicas del cuádriceps y de la posición de la extremidad. Durante la flexión de la rodilla, la tracción del cuádriceps tiende a aplicar una fuerza global de desplazamiento lateral sobre la rótula. El **ángulo Q** se refiere al ángulo que existe entre el tendón rotuliano y la línea de tracción del cuádriceps. Las caderas más anchas y el valgo de rodillas (extremidades en X) aumentan el ángulo Q y, por tanto, la fuerza lateral aplicada sobre la rótula. En extensión, los restrictores estáticos, incluyendo los ligamentos mediales, principalmente el ligamento patelofemoral medial, son los responsables de guiar la rótula a lo largo del surco troclear en el fémur distal. La tracción del vasto medial oblicuo es el único freno dinámico. Una vez en la tróclea, la congruencia ósea se convierte en el principal restrictor de las fuerzas musculares laterales netas.

Los factores que contribuyen a la inestabilidad femororrotuliana son muy diversos e incluyen la laxitud ligamentosa; la displasia troclear, que crea un surco troclear poco profundo; la hipoplásia del cóndilo; la rótula alta; o una mala alineación, que ocasiona el aumento del ángulo Q, como el *genu valgo*, un aumento de la anteversión femoral o una espina tibial lateralizada.

La **luxación femororrotuliana aguda** es la lesión aguda más frecuente de la rodilla en niños y adolescentes y, a menudo, se produce tras un esfuerzo repentino en valgo durante la participación en un deporte, aunque puede ser el resultado de un traumatismo directo. La **subluxación femororrotuliana recurrente** se produce cuando existe más de un episodio de subluxación rotuliana sin una luxación franca. La mala alineación lateral del mecanismo del cuádriceps es el factor etiológico más común. La **luxación habitual de rótula** describe la luxación patelar que se produce en cada ciclo de flexión/extensión de la rodilla. Se asocia a menudo a una rodilla displásica con contractura de la parte lateral del mecanismo del cuádriceps. Varios síndromes se asocian a la inestabilidad rotuliana, incluyendo el síndrome de Down (v. cap. 98), el síndrome de Turner (v. cap. 98), el síndrome de Kabuki y el síndrome de Rubinstein-Taybi.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En una luxación rotuliana aguda, los pacientes recuerdan el episodio agudo y la sensación de que su rótula estaba fuera de su posición habitual. Para reducir la rótula suele ser suficiente con extender la rodilla, pero a veces esta situación necesita atención médica. El derrame articular suele evidenciarse casi de inmediato después de la lesión y se aprecia durante la exploración como un derrame extenso. La rótula puede presentar un desplazamiento

lateral cuando la rodilla está totalmente extendida o situarse más elevada de lo normal con la rodilla ligeramente flexionada. Es frecuente el dolor a lo largo de la parte medial de la rodilla, desde la parte medial de la rótula hasta al epicondilo medial del fémur. Se debe comprobar el desplazamiento lateral de la rótula con la rodilla ligeramente flexionada mediante la **prueba de apresión rotuliana**. En la fase aguda habrá mayor desplazamiento y dolor y una sensación de inseguridad. Otro componente importante de la exploración es el deslizamiento rotuliano, aunque puede que no sea posible en la fase aguda debido al dolor. El **signo de la J** se refiere al trayecto en forma de «J» invertida que realiza la rótula, desde una posición de partida de subluxación lateral con un desplazamiento medial brusco conforme se encarrila en el surco femoral, al comienzo de la flexión de la rodilla. También es importante evaluar el patrón de torsión del paciente para descartar posibles anomalías de la rotación del fémur o la tibia.

Las radiografías de un paciente con inestabilidad rotuliana deben incluir las proyecciones anteroposterior, lateral y de Merchant (obtenida con la rodilla en 45 grados de flexión y con el haz de los rayos X en dirección craneo-caudal a través de la rodilla) de la rótula. Se deben examinar cuidadosamente las radiografías en busca de fracturas ocultas. En presencia de un derrame importante de rodilla, síntomas mecánicos, luxación femororrotuliana traumática aguda, o cuando existen dudas diagnósticas, es necesario investigar en profundidad, lo que incluye una resonancia magnética para evaluar la presencia de cuerpos libres o lesiones cartilaginosas. La RM es capaz de detectar patrones de contusión ósea típicos de la luxación femororrotuliana localizados en la carilla rotuliana medial y en el cóndilo femoral externo y se puede observar una rotura del ligamento patelofemoral medial.

TRATAMIENTO

En la luxación femororrotuliana aguda y en la subluxación rotuliana recurrente se recomienda inicialmente el tratamiento conservador, a menos que en las pruebas de imagen se detecte una fractura osteocondral extensa o una patología intraarticular adicional. Aunque la fisioterapia precoz también ha demostrado tener éxito, un breve periodo de inmovilización de 4 a 6 semanas con la rodilla en extensión puede ayudar a la cicatrización de los restrictores mediales de la rodilla después de una luxación traumática inicial. Después, la utilización de una ortesis de estabilización de rótula suele mejorar los síntomas. El éxito del tratamiento se consigue normalmente con la fisioterapia formal, dirigida a mejorar el tono muscular extensor, en particular el vasto medial oblicuo, la posición del cuerpo relacionada con la actividad y el fortalecimiento de los músculos de la cadera y del núcleo. La tasa de nuevos episodios de luxación después del primer episodio de luxación traumática de rótula oscila del 15 al 44% y parece ser mayor en pacientes jóvenes y pacientes con una displasia troclear más significativa (tróclea plana).

Si el paciente no mejora después del tratamiento conservador, la persistencia de los episodios de subluxación o luxación patelar son indicaciones para una intervención quirúrgica dirigida a tratar la inestabilidad femororrotuliana. Los pacientes con cuerpos libres, fracturas osteocondrales o lesiones condrales son candidatos a una intervención quirúrgica precoz. Existen muchos tipos diferentes de procedimientos quirúrgicos para prevenir el desplazamiento lateral de la rótula pero casi todos incluyen la reconstrucción del ligamento patelofemoral medial. El realineamiento distal de la inserción del tendón rotuliano con una osteotomía de la espina tibial puede ayudar a mejorar el alineamiento de forma general y se incluye, frecuentemente, como parte del procedimiento de estabilización en adolescentes con madurez ósea. Las técnicas de crecimiento guiadas se pueden usar en pacientes con crecimiento restante para corregir de forma general el alineamiento. El tipo de abordaje quirúrgico se individualiza, idealmente, para cada paciente en función de la lesión anatómopatológica que contribuye a la inestabilidad recurrente.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

697.7 Rotura del ligamento cruzado anterior

J. Todd R. Lawrence

La reconstrucción del ligamento cruzado anterior (LCA) en el niño se ha vuelto más frecuente conforme han aumentado de forma considerable en los últimos años las roturas del LCA en pacientes con esqueleto inmaduro. El aumento de la participación en deportes y de la intensidad del entrenamiento y la competición, la participación en varios equipos, una mayor conciencia y mejores métodos de diagnóstico son probablemente los factores

que contribuyen a la creciente importancia de las lesiones del LCA en niños y adolescentes.

También se sabe que las mujeres tienen un mayor riesgo de lesión del LCA que los varones. Esta diferencia parece que está causada principalmente por los patrones de activación neuromuscular insuficientes en las mujeres, lo que condiciona un aumento de los aterrizajes con las **rodillas en valgo dinámico** o en X y, por tanto, una mayor tendencia a caer o parar en una posición que favorece la lesión. Otros riesgos no modificables incluyen la laxitud articular, la hiperextensión de rodilla, la anteversión femoral y la lesión del ligamento cruzado anterior contralateral; el traumatismo es poco frecuente. Varios programas de prevención de lesiones del LCA en niños han mostrado beneficios no solo en la reducción de la tasa de lesiones, sino también en el aumento de la fuerza y el rendimiento deportivo. Otros estudios también indican que la aplicación universal de programas de prevención de lesiones podría ser una estrategia de prevención de coste efectividad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de las roturas del LCA se producen como resultado de una lesión sin contacto. Los pacientes pueden experimentar una sensación de chasquido asociada al inicio agudo de dolor de rodilla. Más tarde aparece inflamación, limitación del arco de movilidad y, a veces, una sensación de inestabilidad. Después de la lesión inicial, los pacientes pueden tener, sorprendentemente, muy poco dolor. En la exploración, el signo del cajón anterior o la **prueba de Lachman** pueden indicar una mayor traslación anterior de la tibia. La prueba de Lachman se lleva a cabo mediante la aplicación de una fuerza en dirección anterior sobre la tibia proximal, con el fémur estabilizado y la rodilla flexionada 20-30 grados. Se valora el grado de traslación y el punto final del recorrido. Se considera que la prueba es positiva cuando existe un aumento del recorrido y no se aprecia el punto final. Para confirmar el diagnóstico también se puede realizar la prueba del **pivot shift**, pero rara vez es positiva en el paciente consciente. Se lleva a cabo flexionando suavemente la rodilla mientras se sujetá únicamente la pierna. Se fuerza ligeramente el valgo y se aplica rotación interna, lo que aumenta el resalte.

Se realizan radiografías de la rodilla incluyendo las proyecciones anteroposterior, lateral, del túnel (posteroanterior con 45 grados de flexión de rodilla) y de Merchant (rotuliana) para evaluar otras posibles lesiones frecuentes en pacientes pediátricos y adolescentes, tales como fracturas por avulsión de la espina tibial u OCD. En las lesiones traumáticas también pueden ser útiles las radiografías oblicuas interna y externa. En última instancia, la RM de rodilla normalmente es necesaria para confirmar la presencia de una rotura intrasustancial del LCA, y cualquier patología meniscal o condral asociada (fig. 697.6). La valoración artroscópica es el patrón oro para el diagnóstico y tratamiento.

TRATAMIENTO

El manejo de la lesión del LCA en esta población de pacientes puede ser un reto, la gravedad de la rotura del LCA y el grado de inestabilidad de la rodilla son importantes para determinar el tratamiento. Las roturas incompletas o parciales del LCA que mantengan un extremo firme en la exploración pueden ser tratadas sin cirugía, por lo que es importante la comprensión del paciente y sus familiares y que estén dispuestos a seguir un protocolo de utilización de ortesis y restricción de la actividad para optimizar los resultados. En las roturas completas del LCA, debido al riesgo de lesiones progresivas de la rodilla si se retrasa la estabilización, es preferible la reconstrucción quirúrgica en pacientes que son capaces, tanto física como mentalmente, de mantener las precauciones y adherirse al largo programa de rehabilitación tras el procedimiento. Sin embargo, el tratamiento definitivo será una decisión individualizada para cada paciente y su familia, de manera conjunta con el médico. Las técnicas de reconstrucción que respetan el crecimiento de ACL, tales como tunelizaciones epifisarias, parcialmente transfisiarias o técnicas de reconstrucción transfisiarias tradicionales, se aplican en base a la madurez esquelética para reducir al mínimo el riesgo de alteraciones del crecimiento a través de la fisis femoral distal y de la fisis tibial proximal.

Dependiendo de la técnica utilizada para la reconstrucción y del tratamiento de las posibles lesiones meniscales asociadas, la carga de peso se limita y se usa una ortesis durante las primeras 4-6 semanas postoperatorias. Tras la cirugía se realiza fisioterapia continua hasta que la fuerza y las pruebas funcionales son similares a las de la extremidad contralateral no afectada. La prevención de lesiones se realiza mediante un entrenamiento neuromuscular en las fases finales de la rehabilitación y con pruebas finales de detección para minimizar el riesgo de lesionarse nuevamente. Los pacientes regresan a la actividad deportiva por lo general a los 9-12 meses después de la operación,

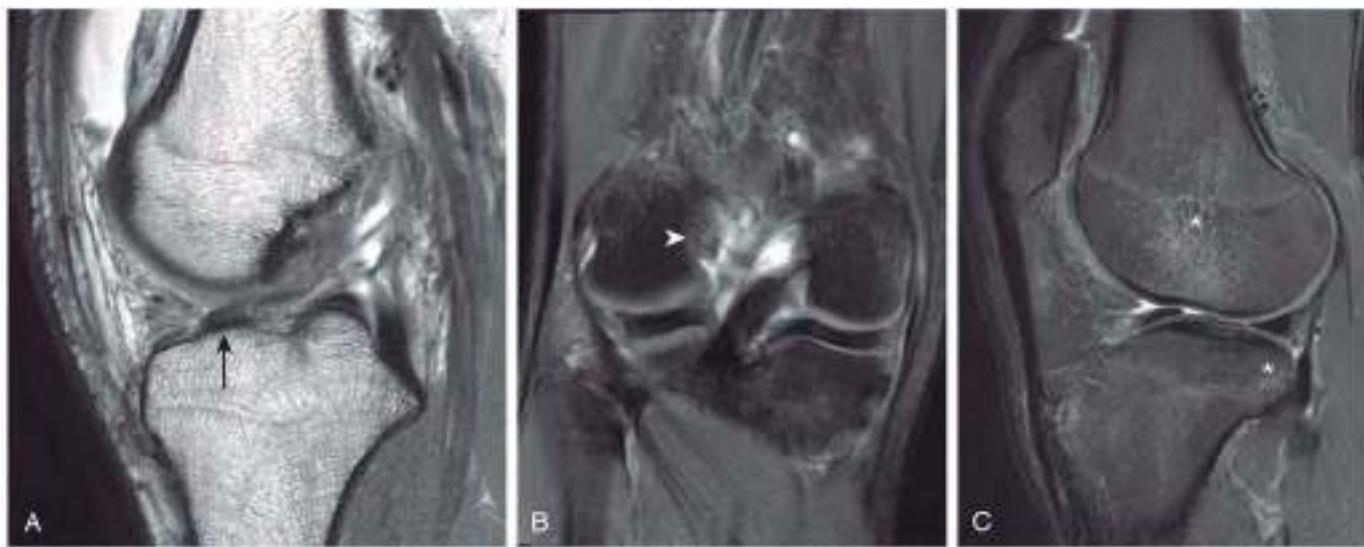


Fig. 697.6 Adolescente de 16 años con rotura completa del ligamento cruzado anterior (LCA). **A**, Imagen sagital de densitometría de protones que muestra una rotura de espesor completo de LCA próxima a su origen femoral con fibras residuales en la inserción tibial (flecha). **B**, Imagen coronal de densitometría de protones con supresión de tejido graso donde se objetiva rotura de espesor completo con origen femoral residual (punta de la flecha). **C**, Imagen sagital ponderada en T2 con supresión grasa que muestra el patrón de contusión «en beso» característico en relación con el mecanismo de lesión de LCA (asterisco). (De Kan JH: Sports medicine. En Colley BD, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, 12/e. Philadelphia, 2013, Elsevier, Fig. 145.20.)

como mínimo, y se controlan de forma anual a partir de entonces hasta la madurez esquelética para realizar un seguimiento del progreso y para detectar cualquier anomalía en el crecimiento. A pesar del gran esfuerzo con métodos de prevención, persiste una alta tasa de lesión secundaria al volver a realizar deportes de riesgo.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 698

La cadera

Wudbhav N. Sankar, Jennifer J. Winnel,
B. David Horn y Lawrence Wells

Anatómicamente, la articulación de la cadera es una enartrosis entre la cabeza femoral y el acetáculo. La articulación de la cadera es clave en la extremidad inferior y sus demandas funcionales exigen estabilidad y flexibilidad.

CRECIMIENTO Y DESARROLLO

La cadera comienza a desarrollarse en torno a la séptima semana de gestación, cuando aparece un repliegue en el mesénquima del primordio del miembro. Estas células precartilaginosas se diferencian para dar lugar a una **cabeza del fémur** y un **acetáculo** cartilaginosos completamente formados en torno a la undécima semana de gestación (v. cap. 20). Al nacimiento, el acetáculo neonatal está completamente compuesto de cartílago con un fino reborde de fibrocartílago que se denomina **labrum**.

El cartílago hialino del acetáculo rico en células se continúa con el cartílago trirradiado que divide e interconecta los tres componentes óseos de la pelvis (**ilion**, **isquion** y **pubis**). La forma cóncava de la articulación de la cadera queda condicionada a la presencia de una cabeza femoral esférica.

Diversos factores determinan la profundidad del acetáculo, incluyendo el crecimiento intersticial en el interior del cartílago acetabular, el crecimiento aposicional bajo el pericondrio y el de los huesos adyacentes (ilion, isquion y pubis). En el neonato, todo el fémur proximal es una estructura cartilaginosa con la forma de la cabeza femoral y ambos trocánteres. Las tres áreas prin-

cipales de crecimiento son la fisis, el cartílago de crecimiento del trocánter mayor y el istmo del cuello femoral. Entre el cuarto y el séptimo mes de vida aparece el núcleo de osificación del fémur proximal (en el centro de la cabeza femoral). Este núcleo de osificación sigue creciendo, junto con su primordio cartilaginoso, hasta la vida adulta, momento en el que solo queda una fina capa de cartílago. Durante el periodo de crecimiento, el grosor del cartílago que rodea al núcleo óseo se reduce gradualmente, al igual que el grosor del cartílago acetabular. El crecimiento del fémur proximal se ve influido por las fuerzas musculares, las fuerzas transarticulares producidas por la carga, el trofismo de la articulación, la vascularización y el tono muscular. Las alteraciones de estos factores pueden llevar a profundos cambios en el desarrollo del fémur proximal.

VASCULARIZACIÓN

La vascularización de la cabeza del fémur es compleja y presenta un patrón cambiante conforme crece el fémur proximal. Este recibe su aporte arterial de los vasos intraóseos (fundamentalmente de la arteria circunfleja femoral medial) y extraóseos (fig. 698.1). Los **vasos retinaculares** (extraóseos) se disponen en la superficie del cuello femoral, pero son intracapsulares debido a que entran por la periferia de la epífisis. Esto hace que la vascularización sea vulnerable al daño por una artritis séptica, traumatismos, trombosis y otras vasculopatías. La interrupción de esta tenue vascularización puede dar lugar a necrosis avascular de la cabeza femoral y a una deformidad permanente de la cadera.

698.1 Displasia del desarrollo de la cadera

Wudbhav N. Sankar, B. David Horn, Jennifer J. Winnel y Lawrence Wells

El término **displasia del desarrollo de la cadera** (DDC) hace referencia a un espectro de patologías de la articulación de la cadera inmadura. La DDC, anteriormente conocida como *luxación congénita de la cadera*, describe con más precisión la presentación variable del trastorno, que abarca displasia leve, así como luxación franca.

CLASIFICACIÓN

La **displasia acetabular** hace referencia a las alteraciones morfológicas y del desarrollo del acetáculo. La **subluxación** de la cadera se define como el contacto parcial entre la cabeza de fémur y el acetáculo. La **luxación** de cadera hace referencia a la ausencia de contacto entre las superficies articulares de la cadera. La displasia del desarrollo de la cadera se clasifica en dos grandes grupos: la **típica** y la **teratológica**. La DDC típica aparece en individuos

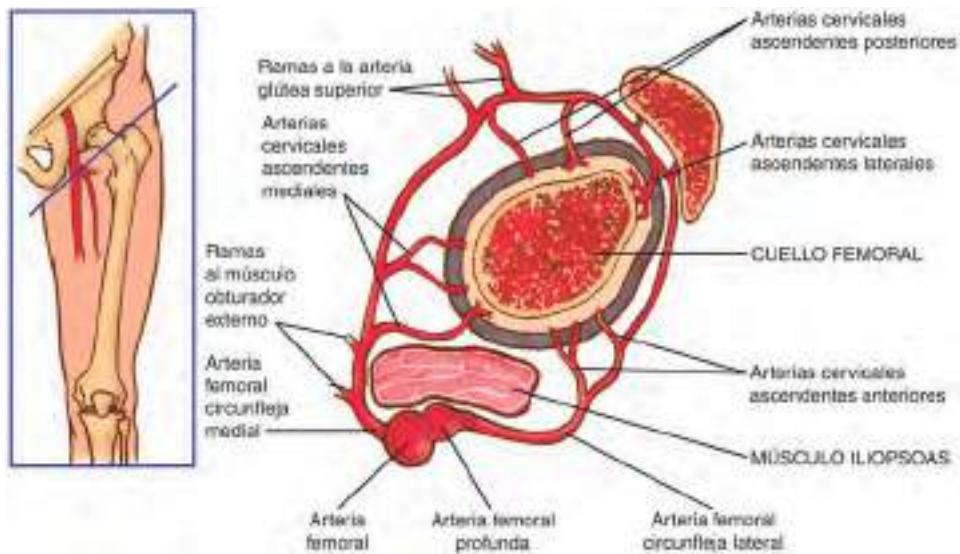


Fig. 698.1 Diagrama esquemático de la vascularización del fémur proximal.

por lo demás normales o sin enfermedad genética o síndrome definido. La luxación de cadera teratológica suele tener una causa identificable, como la artrogriposis, y aparece antes del nacimiento.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Aunque la causa sigue siendo desconocida, la ruta final en el desarrollo de la DDC es un aumento de la laxitud de la articulación, que no consigue mantener una articulación femoroacetabular estable. Probablemente, este aumento de laxitud es el resultado de una combinación de factores hormonales, mecánicos y genéticos. En un 12-33% de los pacientes existen antecedentes familiares. La DDC es más frecuente en mujeres (80%), lo que se cree debido a la mayor susceptibilidad de estas a las hormonas femeninas de la madre, como la relaxina, que aumenta la laxitud ligamentosa. Aunque solo un 2-3% de todos los niños nace en presentación podálica, la incidencia de DDC en estos pacientes es de 16 - 25%.

Cualquier proceso que se asocie a un menor espacio intrauterino y, en consecuencia, a una menor libertad de movimientos del feto, se puede asociar a DDC. Entre estas situaciones se encuentra el oligohidramnios, un elevado peso al nacer y la primiparidad. La elevada tasa de asociación de la DDC con otras *anomalías por modelaje intrauterino*, tales como la torticolis y el metatarso aducto, apoya la teoría de que el «fenómeno de apelotonamiento» juega un papel en su patogenia. Suele afectar a la cadera izquierda. En la posición fetal más común, la cadera izquierda es la que queda en aducción forzada por el sacro de la madre.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la mayor parte de los estudios de detección selectiva en el recién nacido indican que cierto grado de inestabilidad es detectable en entre 1 de cada 100 y 1 de cada 250 niños, la frecuencia real de caderas luxadas o luxables es mucho menor, siendo de 1-1,5 de cada 1.000 recién nacidos vivos.

Existen unas marcadas diferencias geográficas y raciales en la incidencia de la DDC. La incidencia dependiendo de la geografía oscila desde 1,7 de cada 1.000 niños en Suecia y 75 de cada 1.000 en la antigua Yugoslavia a 188,5 de cada 1.000 en un distrito de Manitoba, Canadá. La incidencia de la DDC es del 0% en recién nacidos en China y África, mientras que en recién nacidos blancos la incidencia de displasia de cadera es de un 1% y la de luxación de un 0,1%. Estas diferencias pueden ser el resultado de factores ambientales, como el manejo de los recién nacidos, más que de una predisposición genética. En las culturas africanas y asiáticas se acostumbra a llevar a los niños cargados sobre el cuerpo con un chal, de forma que las caderas quedan en flexión y abducción, y con libertad de movimientos. Esto mantiene las caderas en la posición de máxima estabilidad y es lo que más favorece el modelaje dinámico del acetáculo en desarrollo por parte de la cabeza femoral cartilaginosa. Por otro lado, los niños de las tribus nativas de Norteamérica y de las culturas de Europa del

Este, que presentan una incidencia relativamente alta de la DDC, han sido envueltos con ropajes estrechos que mantienen sus caderas en extensión. Esta posición aumenta la tensión de la unidad miotendinosa del psoas y puede favorecer el desplazamiento y, con el tiempo, la luxación de la cadera en dirección superolateral.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la DDC, diversos cambios anatómicos secundarios pueden impedir la reducción. Se pueden hipertrofiar tanto el tejido graso del fondo del acetáculo, conocido como pulvinar, como el ligamento redondo, bloqueando la reducción de la cabeza femoral. El ligamento acetabular transverso también suele estar hipertrofiado, lo que estrecha de forma efectiva la apertura del acetáculo. Además, el acortamiento del tendón del iliopsoas hace que esté tenso frente a la cadera, creando una deformidad en la cápsula articular en reloj de arena, lo que limita el acceso al acetáculo. Con el tiempo, la cabeza femoral luxada hace presión sobre el reborde acetabular y el *labrum*, produciendo que este último se pliegue hacia dentro y se haga más grueso.

La forma de una cabeza femoral y un acetáculo normales depende de la reducción concéntrica entre los dos. Cuanto más tiempo permanece luxada la cadera, más probable es que el acetáculo se desarrolle de forma anormal. Sin una cabeza femoral que proporcione un patrón, el acetáculo se hará menos profundo, con un techo acetabular oblicuo y un engrosamiento de la pared medial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En neonatos

La DDC en neonatos es asintomática y debe detectarse mediante maniobras específicas. La exploración física se debe realizar en un entorno confortable y templado con el niño desnudo en decúbito supino, sobre una mesa de exploración plana. Es preferible alimentar al neonato justo antes del examen.

La maniobra de provocación de **Barlow** explora la inestabilidad potencial de una cadera previamente no luxada. El examinador aduce la cadera flexionada y empuja suavemente el muslo hacia atrás con intención de luxar la cabeza femoral (fig. 698.2). Cuando la maniobra es positiva, se puede sentir cómo la cadera se desliza fuera del acetáculo. Conforme el examinador relaja la presión, se puede notar cómo la cabeza se reduce de nuevo dentro del acetáculo.

La maniobra de **Ortolani** es la opuesta a la de Barlow: el examinador trata de reducir la cadera luxada en reposo (fig. 698.3). El examinador agarra el muslo del niño entre el pulgar y el índice y, con el cuarto y quinto dedo, levanta el trocánter mayor mientras abduce simultáneamente la cadera. Cuando la maniobra es positiva, la cabeza femoral se reducirá en el acetáculo con un suave «clank» que es palpable pero habitualmente no audible. Debe ser una maniobra suave, no forzada.

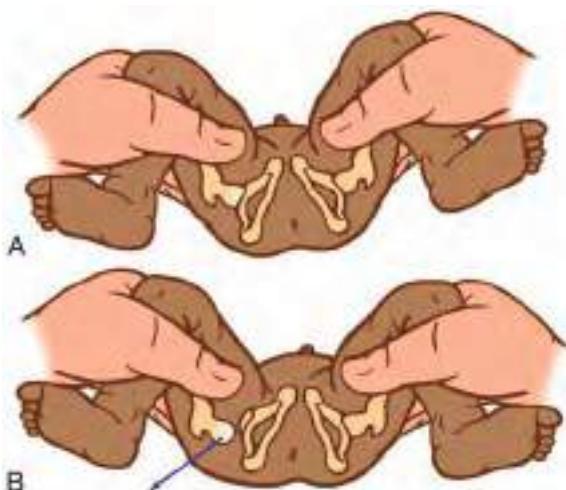


Fig. 698.2 El test de provocación de Barlow se realiza con las caderas y rodillas del niño flexionadas. **A**, Se sujetan suavemente las piernas del niño, con la cadera en aducción, el examinador aplica una fuerza en dirección posterior. **B**, Este test es positivo en la cadera luxable.

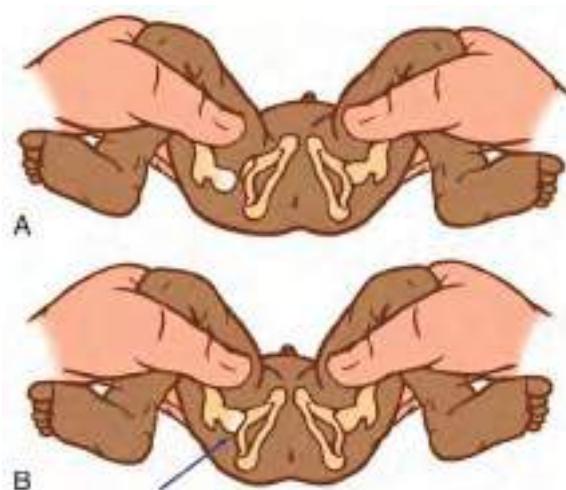


Fig. 698.3 La maniobra de Ortolani se basa en la entrada y salida de la cabeza femoral en el acetábulo. **A**, El examinador sujeta el muslo del niño y abduce suavemente la cadera a la vez que levanta el trocánter mayor con dos dedos. **B**, Cuando el test es positivo, la cabeza femoral se reducirá en el acetábulo con un «clank» palpable al abducir la cadera.



Fig. 698.5 Signo de Galeazzi positivo en un caso de displasia de desarrollo de la cadera no tratado.

cadera. El signo más representativo de una luxación de cadera en este grupo de edad es la limitación de la abducción.

El acortamiento del muslo, o **signo de Galeazzi**, se aprecia mejor colocando ambas caderas a 90 grados de flexión y comparando la altura de las rodillas en busca de asimetrías (fig. 698.5). La asimetría de pliegues en glúteos puede ser un signo de displasia. Otra maniobra útil es la **maniobra de Klisic**, en la que el examinador coloca el tercer dedo en el trocánter mayor y el índice de la misma mano sobre la espina ilíaca anterosuperior. En una cadera normal, una línea imaginaria trazada entre ambos dedos apunta al ombligo. En las caderas luxadas, el trocánter está elevado y la línea apunta a medio camino entre el ombligo y el pubis (fig. 698.6).

En niños que caminan

En niños que han comenzado a caminar, el motivo de consulta suele ser que la familia ha observado la cojera del niño, una marcha de ánade o una dismetría. El lado afectado es más corto que la extremidad normal y el niño camina sobre la punta del pie en el lado afectado. El signo de Trendelenburg (v. cap. 693) es positivo en el lado afectado y suele observarse una marcha en Trendelenburg. Igual que en los niños más pequeños, se observa una limitación de la abducción del lado afectado y las rodillas están a diferente nivel cuando se flexionan (signo de Galeazzi). Es frecuente también que el

El clic de cadera es el sonido agudo (o sensación) que se percibe en los últimos grados de abducción durante la exploración de la DDC con las maniobras de Barlow y Ortolani. Un clic en la cadera puede ser diferenciado del «clank», el cual se percibe cuando la cabeza femoral entra y sale de la articulación. Los clics de cadera suelen estar causados por el ligamento redondo o, en ocasiones, por la fascia lata o el tendón del psoas, y no son indicativos de alteración grave de la cadera.

En lactantes

Cuando el niño alcanza los 2-3 meses de vida, las partes blandas comienzan a tensarse y las maniobras de Ortolani y de Barlow ya no son fiables. En este grupo de edad, el examinador debe buscar otros hallazgos físicos específicos, incluyendo una limitación de la abducción de la cadera, un acortamiento aparente del muslo, la localización más proximal del trocánter mayor, una asimetría de los pliegues glúteos o del muslo (fig. 698.4) y la posición de la

motivo de consulta sea la hiperlordosis que aparece secundariamente a la alteración en la biomecánica de la cadera.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Ecografía

Puesto que para la evaluación de las estructuras cartilaginosas la ecografía es superior a las radiografías simples, es el método diagnóstico de elección para la DDC antes de que aparezca el núcleo de osificación de la cabeza femoral (4-6 meses). Sin embargo, durante el periodo neonatal precoz (0-4 semanas) se prefiere la exploración física a la ecografía, ya que en este grupo de edad existe una alta incidencia de falsos positivos con la ecografía. Por tanto, es preferible esperar a realizar una ecografía hasta que el paciente cumpla el mes de edad, a menos que la exploración física sea determinante. Además de estudiar las relaciones estáticas del fémur con el acetáculo, la ecografía proporciona información dinámica sobre la estabilidad de la articulación de la cadera. La ecografía se puede utilizar para monitorizar el desarrollo acetabular, especialmente en lactantes con arnés de Pavlik; esta técnica de imagen permite minimizar el número de radiografías realizadas y puede permitir la detección precoz de los fracasos terapéuticos.

En la técnica de Graf se coloca el transductor sobre el trocánter mayor, lo que permite la visualización del ilion, el acetáculo óseo, el *labrum* y la epífisis (fig. 698.7). El ángulo formado por la línea del ilion y una línea tan-

gencial al techo óseo del acetáculo se denomina **ángulo α** y representa la profundidad del acetáculo. Se consideran normales los valores superiores a 60 grados, mientras que los inferiores a 60 grados implican una displasia acetabular. El **ángulo β** está formado por una línea tangencial al *labrum* y a la línea del ilion; este representa el techo cartilaginoso del acetáculo. El ángulo β normal es inferior a 55 grados; a medida que la cabeza femoral se subluxa, aumenta el ángulo β . Otra prueba útil es evaluar la posición del centro de la cabeza comparada con la línea vertical del ilion. Si la línea del ilion cae lateral al centro de la cabeza, se considera la epífisis reducida. Si la línea cae medial al centro de la cabeza, la epífisis no está cubierta y está subluxada o luxada.

Existe controversia sobre si debe realizarse el cribado de la DDC con ecografía. Aunque en Europa se realiza de forma rutinaria, los metaanálisis indican que los datos son insuficientes para dar recomendaciones claras. En Estados Unidos, las recomendaciones actuales consisten en realizar en todos los recién nacidos una exploración física en busca de inestabilidad de la cadera. En los niños que presentan hallazgos sospechosos de DDC se debe realizar seguimiento con ecografía. La mayoría de los autores está de acuerdo en que en los lactantes con factores de riesgo de DDC (posición podálica, antecedentes familiares, torticolis) se debe realizar el cribado mediante ecografía independientemente de los hallazgos en la exploración clínica.

Radiografía simple

El estudio mediante radiografías simples se recomienda una vez que la fisis proximal del fémur se calcifica, habitualmente en torno a los 4-6 meses de edad. En niños de esta edad, la radiología simple ha demostrado ser más efectiva, menos costosa y menos dependiente del examinador que la ecografía. La radiografía anteroposterior de la pelvis se puede interpretar con ayuda de diversas líneas clásicas descritas (fig. 698.8).

La **línea de Hilgenreiner** es una línea horizontal trazada por la parte superior del cartílago trirradiado (área clara en el fondo del acetáculo). La **línea de Perkins** es una línea vertical a través del borde lateral del acetáculo osificado, dibujada en perpendicular a la línea de Hilgenreiner. El núcleo de osificación de la cabeza femoral debe estar situado en el cuadrante inferomedial de la intersección de estas dos líneas. La **línea de Shenton** es una línea curva que discurre desde la parte medial del cuello femoral hasta el borde inferior de la rama superior del pubis. En un niño con caderas normales, esta línea es una curva continua. En niños con subluxación o luxación de la cadera esta línea está formada por dos arcos separados y se dice que está «rota».

El **índice acetabular** es el ángulo formado por la línea de Hilgenreiner y una línea trazada desde el fondo del acetáculo hasta el margen lateral osificado del techo del acetáculo. Este ángulo mide el desarrollo del techo óseo del acetáculo. En el recién nacido, el índice acetabular puede medir hasta 40 grados; a los 4 meses, en niños sanos, debe ser menor de 30 grados.

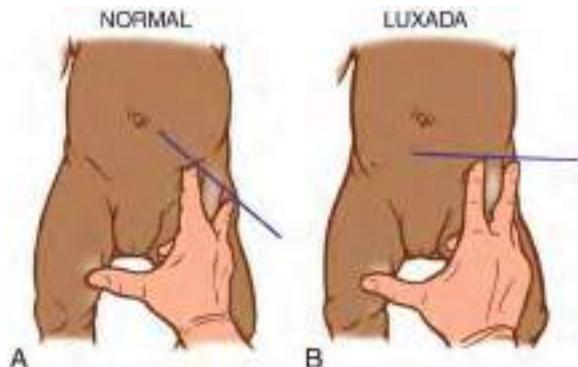


Fig. 698.6 Maniobra de Klisic. A, En una cadera normal, la línea imaginaria trazada a través de la punta del dedo índice colocado sobre la cresta ilíaca del paciente y la punta del tercer dedo colocado en el trocánter mayor del paciente debe apuntar al ombligo. B, En una cadera luxada, esta línea trazada entre la punta de ambos dedos cae por debajo del ombligo debido a que el trocánter mayor está anormalmente elevado.

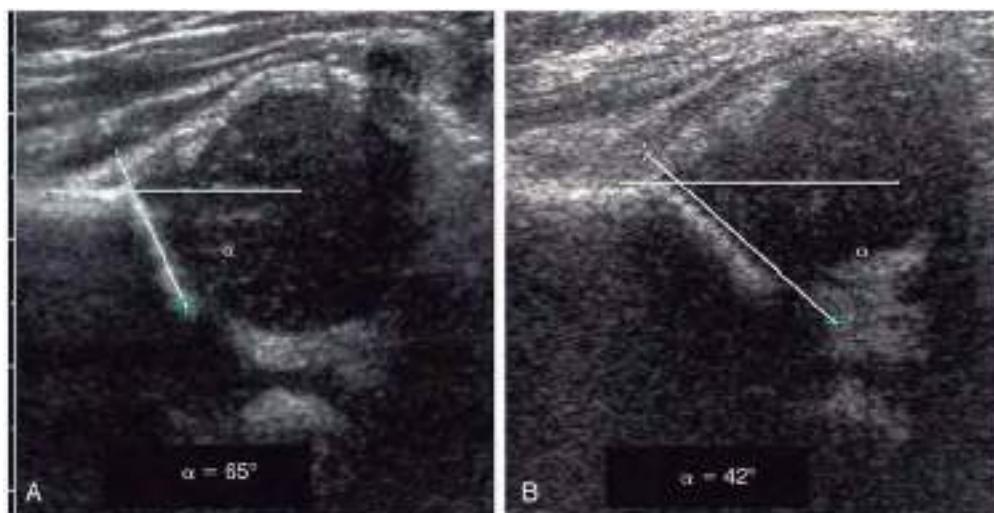


Fig. 698.7 A, Imágenes de una ecografía de un niño normal. El ángulo α es >60 grados. Obsérvese que una línea trazada tangencial al ilion cae lateral al centro de la cabeza femoral. B, En este niño con displasia de desarrollo de la cadera, la cadera izquierda muestra un ángulo α de 42 grados, y una línea tangencial al ilion muestra que dentro del acetáculo está contenida <50% de la cabeza femoral.



Fig. 698.8 A-C. Mediciones radiográficas útiles para evaluar la DDC. La línea de Hilgenreiner se traza a través de los cartílagos trirradiados. La línea de Perkins es perpendicular a la línea de Hilgenreiner en el borde lateral del acetáculo. El núcleo de osificación de la cabeza femoral debe localizarse en el cuadrante inferomedial de la intersección de estas dos líneas. La línea de Shenton se arquea a lo largo de la metáfisis femoral y se continúa suavemente por el margen interno del pubis. En un niño con DDC, esta línea está formada por dos arcos separados y se dice que está «rota». El índice acetabular es el ángulo entre una línea trazada a lo largo del borde del acetáculo y la línea de Hilgenreiner; en los recién nacidos normales, su media es de 27,5 grados y disminuye con la edad.

En niños mayores, el **ángulo centro-borde** es una medida útil de la posición de la cadera. Este ángulo está formado por la unión de la línea de Perkins y otra línea que conecta el margen lateral del acetáculo con el centro de la cabeza femoral. En niños de entre 6 y 13 años de edad es normal un ángulo mayor de 19 grados, mientras que en niños de 14 años o más se considera normal un ángulo mayor de 25 grados.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la DDC son mantener la reducción concéntrica de la cabeza en el interior del acetáculo para proporcionar las condiciones óptimas para el desarrollo normal tanto de la cabeza femoral como del acetáculo. Cuanto más tardío sea el diagnóstico de la DDC, más difícil resulta conseguir estos objetivos, menor es el potencial de remodelación del acetáculo y del fémur proximal y más complejos son los tratamientos necesarios.

Recién nacidos y lactantes de menos de 6 meses

Los recién nacidos con caderas positivas con la maniobra de Barlow (reducidas pero luxables) o de Ortolani (luxadas pero reducibles) se deben tratar, por lo general, con un arnés de Pavlik tan pronto como se realice el diagnóstico. El tratamiento de los recién nacidos con displasia de menos de 4 semanas de edad está menos definido. Una proporción importante de estas caderas se normalizará en 3-4 semanas; en consecuencia, antes de tomar la decisión sobre el tratamiento, muchos médicos prefieren volver a explorar a estos recién nacidos unas semanas después. Un estudio sobre 128 recién nacidos con las caderas levemente displásicas en base a los resultados de la ecografía (ángulo alfa entre 43 y 50 grados) que fueron asignados de forma aleatoria para recibir tratamiento con una férula de abducción inmediata o para seguir una vigilancia ecográfica activa desde el nacimiento y colocarles un dispositivo de Frejka (en caso de que posteriormente fuera necesario el tratamiento), no mostró diferencias en los hallazgos radiológicos a los 6 años de edad.

Los pañales triples y los de abducción *no tienen ningún papel* en el tratamiento de la DDC en el recién nacido; suelen ser ineffectivos y dan a la familia una falsa sensación de seguridad. La displasia, la subluxación o la luxación acetabular se pueden tratar con el arnés de Pavlik. Aunque se dispone de otro tipo de ortesis (férula de von Rosen, férula de Frejka), el arnés de Pavlik sigue siendo el método de tratamiento más extendido (fig. 698.9). Si una cadera con una maniobra de Ortolani positiva se mantiene ininterrumpidamente en un arnés de Pavlik durante 6 semanas, la inestabilidad de cadera se resuelve en, aproximadamente, el 75% de los casos. Después de los 6 meses de edad, los fracasos del tratamiento con el arnés de Pavlik son >50% debido a las dificultades para contener a un niño cada vez más activo y que empieza a gatear. Son necesarios múltiples reajustes y exploraciones para asegurarse de que el arnés se emplea y encaja correctamente. Las correas anteriores del arnés deben ajustarse para que mantengan la cadera en flexión (por lo general unos 90 a 100 grados); se debe evitar una flexión excesiva debido al riesgo de parálisis del nervio femoral. Las correas posteriores están diseñadas para favorecer la abducción. Habitualmente se ajustan para que permitan una



Fig. 698.9 Fotografía de un arnés de Pavlik.

aducción hasta neutro, ya que la aducción forzada por el arnés puede dar lugar a una necrosis avascular de la epífisis femoral.

Si en las exploraciones y ecografías de seguimiento no se observa una reducción concéntrica de la cadera tras 3-4 semanas de tratamiento con el arnés de Pavlik, se debe abandonar el arnés. Su uso continuado más allá de este periodo en una cadera con luxación persistente puede producir la «enfermedad del arnés de Pavlik», o desgaste de la cara posterior del acetáculo, que puede hacer que la reducción definitiva sea menos estable.

Niños de 6 meses a 2 años

Los principales objetivos del tratamiento cuando el diagnóstico se realiza de forma tardía son obtener y mantener la reducción de la cadera sin dañar la cabeza femoral. La reducción cerrada se realiza en quirófano bajo anestesia general. Se moviliza la cadera para valorar el arco de movilidad en el que permanece reducida. Este arco se compara con el mayor arco de movilidad para determinar la «zona segura» (fig. 698.10). La artrografía realizada en el momento de la reducción es útil para valorar la profundidad y la estabilidad de la reducción (fig. 698.11). La reducción se mantiene con un yeso bien moldeado en «posición humana» con las caderas en moderada flexión y abducción. Después del procedimiento se puede emplear la TC de corte único o la RM para confirmar la reducción. Doce semanas después de la reducción cerrada se retira el yeso; en este momento se suele utilizar una ortesis de abducción para favorecer el remodelamiento adicional del

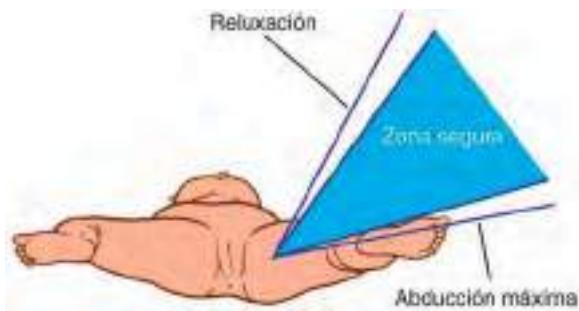


Fig. 698.10 Diagrama de la zona segura de Ramsey.



Fig. 698.11 Artrografía de una cadera reducida para evaluar la estabilidad de la reducción.

acetáculo. La incapacidad para obtener una cadera mediante reducción cerrada indica la necesidad de una reducción abierta. En pacientes menores de 18 meses es raro que sea necesario un procedimiento concomitante sobre el fémur o el acetáculo. El potencial de desarrollo del acetáculo después de la reducción cerrada o abierta es excelente y persiste hasta 4-8 años después de la intervención.

Niños mayores de 2 años

En los niños de 2-6 años con luxación de cadera suele ser necesaria la reducción abierta. En este grupo de edad se suele realizar una osteotomía femoral de acortamiento para disminuir la presión sobre el fémur proximal y reducir al mínimo el riesgo de osteonecrosis. Puesto que en estos niños de mayor edad el potencial de desarrollo del acetáculo está marcadamente reducido, se suele realizar una osteotomía pélvica junto a la reducción abierta. En el postoperatorio se inmovilizan los pacientes con un yeso durante 6-12 semanas.

COMPLICACIONES

La complicación más grave de la DDC es la **necrosis avascular** de la epífisis femoral. La reducción de la cabeza femoral bajo presión o en una abducción extrema puede producir una oclusión de los vasos epifisarios y una necrosis parcial o total de la cabeza femoral. La revascularización suele ser precoz, pero la fisis sufre un daño irreversible que lleva a posibles trastornos de crecimiento y desarrollo posteriores. El tratamiento, como se ha indicado previamente, va dirigido a minimizar esta complicación. Empleando tratamientos adecuados, la incidencia de la DDC se reduce un 5-15%. Otras complicaciones de la DDC incluyen la relaxación, la subluxación residual, la displasia acetabular y las complicaciones postoperatorias, incluidas las infecciones de la herida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

698.2 Sinovitis transitoria de cadera (sinovitis tóxica)

Wudbhav N. Sankar, Jennifer J. Winnel, B. David Horn y Lawrence Wells

La sinovitis transitoria, o sinovitis tóxica de cadera, es una artritis reactiva que es una de las causas más frecuentes de dolor de cadera en niños pequeños.

ETIOLOGÍA

La causa de la sinovitis transitoria es incierta. Se ha descrito como una patología inflamatoria inespecífica o como una sinovitis inmunológica posvírica, ya que tiende a aparecer tras una enfermedad vírica reciente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la sinovitis transitoria de cadera puede aparecer en todos los grupos de edad, es más prevalente en niños de entre 3 y 8 años de edad, con una media de 6 años. Aproximadamente, el 70% de los niños afectados presenta una infección inespecífica del tracto respiratorio superior los 7-14 días antes de la aparición de la sintomatología. Esta presentación aguda de los síntomas consiste típicamente en dolor en la ingle, en la cara anterior del muslo o en la rodilla, por dolor referido de la cadera. Estos niños suelen ser capaces de cargar peso sobre la extremidad afectada y típicamente caminan con marcha antiálgica acompañada de una rotación externa del pie. La cadera no se mantiene en flexión, abducción o rotación externa a menos que exista un derrame significativo. Además, suelen estar afebriles o tener una febrícula menor de 38 °C.

DIAGNÓSTICO

La sinovitis transitoria es un diagnóstico clínico, pero las pruebas de laboratorio y radiológicas pueden ser útiles para descartar otras patologías más graves. En la sinovitis transitoria, las pruebas de laboratorio (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva sérica y recuento de leucocitos) son relativamente normales, pero en ocasiones se observa una elevación leve de la velocidad de sedimentación globular. También se pueden realizar radiografías AP y lateral de Lauenstein («posición de rana»), que generalmente son normales. La ecografía es preferible a las radiografías y, además, con frecuencia muestra un pequeño derrame articular.

La patología más importante que se debe descartar antes de confirmar el diagnóstico de sinovitis transitoria es la artritis séptica. Los niños con artritis séptica suelen tener un aspecto más enfermo que aquellos con sinovitis transitoria. El dolor asociado a la artritis séptica es más grave y los niños, con frecuencia, se niegan a caminar o a mover lo más mínimo la cadera. La combinación de fiebre alta, negarse a caminar y la elevación de la velocidad de sedimentación globular, de la proteína C reactiva sérica y del recuento de leucocitos sugiere un diagnóstico de artritis séptica. Si el cuadro clínico hace sospechar artritis séptica, se debe realizar una artrocentesis guiada por ecografía de la cadera para realizar el diagnóstico definitivo (v. cap. 705). Una excepción a estos criterios es la artritis séptica de cadera debido a *Kingella kingae*, que puede provocar una inflamación mínima y cursar sin fiebre o con fiebre leve (v. cap. 705). Puede ser necesaria una RM para detectar una osteomielitis asociada.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la sinovitis transitoria de cadera es sintomático. Entre las recomendaciones habituales se incluyen la restricción de actividades y la descarga hasta que desaparezcan los síntomas. La administración de antiinflamatorios y analgésicos puede acortar la duración del dolor. La mayoría de los niños se recuperan completamente al cabo de 3-6 semanas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

698.3 Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Wudbhav N. Sankar, Jennifer J. Winnel, B. David Horn y Lawrence Wells

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes (ELCP) es un trastorno de la cadera de origen desconocido producido por la interrupción temporal del flujo sanguíneo al núcleo de osificación de la epífisis proximal del

fémur que condiciona una osteonecrosis y una deformidad de la cabeza del fémur.

Etiología

Aunque la etiología subyacente permanece desconocida, la mayoría de los autores están de acuerdo en que la vía final en el desarrollo de la ELCP es la disrupción del aporte vascular a la epífisis femoral, lo que da lugar a isquemia y osteonecrosis. Se han propuesto como factores etiológicos la infección, los traumatismos y la sinovitis transitoria, pero ninguno de ellos ha sido confirmado. Se han identificado factores que se asocian a trombofilia, un aumento en la predisposición a padecer trombosis y una menor capacidad de trombólisis. En las alteraciones de los mecanismos de la coagulación pueden jugar algún papel las mutaciones del factor V de Leiden, los déficits de proteína C y S y la presencia de anticoagulante lúpico, anticuerpos cardiolipina, antitripsina y activador del plasminógeno. Se cree que estas alteraciones de la cascada de la coagulación producen un aumento de la viscosidad de la sangre y del riesgo de trombosis venosa. La dificultad para el retorno venoso lleva a un aumento de la presión intraósea, lo que a su vez dificulta el flujo arterial, produciendo isquemia y muerte celular.

Epidemiología

La incidencia de la ELCP en Estados Unidos es de 1 de cada 1.200 niños siendo de 4 a 5 veces más frecuente en los varones que en las niñas. La incidencia mayor se produce entre los 4 y los 8 años de edad. Es bilateral en aproximadamente el 10% de los casos, pero las caderas presentan habitualmente distintos grados de colapso. La menor incidencia de la enfermedad se observa en personas del este de Asia y la más alta en la raza blanca.

Patogenia

Los cambios patológicos iniciales de la cabeza femoral son el resultado de la isquemia y la necrosis; los cambios posteriores están producidos por el proceso de reparación. El curso de la enfermedad puede tener cuatro estadios, aunque se han descrito variaciones. El estadio **inicial** de la enfermedad, que a menudo dura 6 meses, se caracteriza por sinovitis, irritación de la articulación y necrosis precoz de la cabeza femoral. A continuación, la revascularización conduce a una reabsorción mediada por osteoclastos del segmento necrótico. El hueso necrótico es sustituido por tejido fibrovascular más que por hueso nuevo, lo que compromete la integridad estructural de la epífisis femoral. El segundo estadio es el de **fragmentación**, que suele durar 8 meses. Durante este estadio, la epífisis femoral empieza a colapsarse, habitualmente por la parte externa, y comienza a extrudir del acetábulo. El estadio de **cicatrización**, que dura aproximadamente 4 años, comienza con la neoformación ósea en la región subcondral. La reosificación empieza en el centro y se expande en todas las direcciones. El grado de deformidad de la cabeza femoral depende de la gravedad y la magnitud del colapso que se produce. El estadio final es el

residual, que comienza después de que se haya reosificado toda la cabeza femoral. Aún se producirá un moderado remodelado de la cabeza femoral hasta que el niño alcance la madurez esquelética. La ELCP con frecuencia produce daño en la metáfisis femoral proximal, lo que conduce a un cuello corto (*coxa brevis*) e hipertrofia del trocánter.

Manifestaciones clínicas

El síntoma de presentación más común es la cojera de duración variable. El dolor, en caso de existir, suele estar relacionado con la actividad y puede localizarse en la ingle o referido a la parte anteromedial del muslo o a la rodilla. *Si no se piensa que el dolor de muslo o de rodilla en niños puede ser secundario a alteraciones de la cadera, puede producirse un retraso en el diagnóstico.* Con menor frecuencia, la presentación de la enfermedad puede ser mucho más aguda y asociarse a imposibilidad para la marcha.

La marcha antiálgica (una cojera que se caracteriza por acortamiento de la fase de apoyo en la extremidad afectada para aliviar el dolor producido por la carga) puede ser especialmente llamativa después de una actividad física intensa y al final del día. La movilidad de la cadera, especialmente la rotación interna y la abducción, está limitada. En las fases iniciales de la enfermedad, la limitación de la abducción es secundaria a la sinovitis y a la contractura muscular de los aductores; sin embargo, con el tiempo y con la aparición de deformidades, la limitación de la abducción puede ser permanente. Existe la posibilidad de una ligera contractura en flexión de la cadera de unos 10-20 grados. Puede evidenciarse una atrofia de los músculos del muslo, pantorrilla o nalga debida al dolor. También se puede observar una aparente dismetría de la extremidad por una contractura en aducción o un acortamiento verdadero del lado afecto por el colapso de la cabeza femoral.

Diagnóstico

La herramienta diagnóstica para la ELCP son las radiografías simples. Las radiografías anteroposterior y lateral de Lauenstein (en posición de rana) permiten diagnosticar, establecer, dar un pronóstico y realizar el seguimiento de la enfermedad (fig. 698.12). Es importante cuando se valora la progresión estudiar la evolución radiológica y compararla con las radiografías previas para estimar la fase del proceso de reparación y determinar el grado de afectación epifisaria.

En el estadio inicial de la ELCP, los cambios radiológicos incluyen la disminución del tamaño del centro de osificación, la lateralización de la cabeza femoral con ensanchamiento del espacio articular medial, una fractura subcondral e irregularidades en la fisis. En el estadio de fragmentación, la epífisis tiene un aspecto fragmentado y existen áreas dispersas de aumento de radiotransparencia y de aumento de densidad radiológica. Durante el estadio de reosificación, la densidad ósea vuelve a la normalidad mediante la formación de hueso nuevo (reticular). El estadio residual está marcado por la reosificación de la cabeza femoral, la remodelación gradual de la forma de la cabeza hasta la madurez ósea y la remodelación del acetábulo.

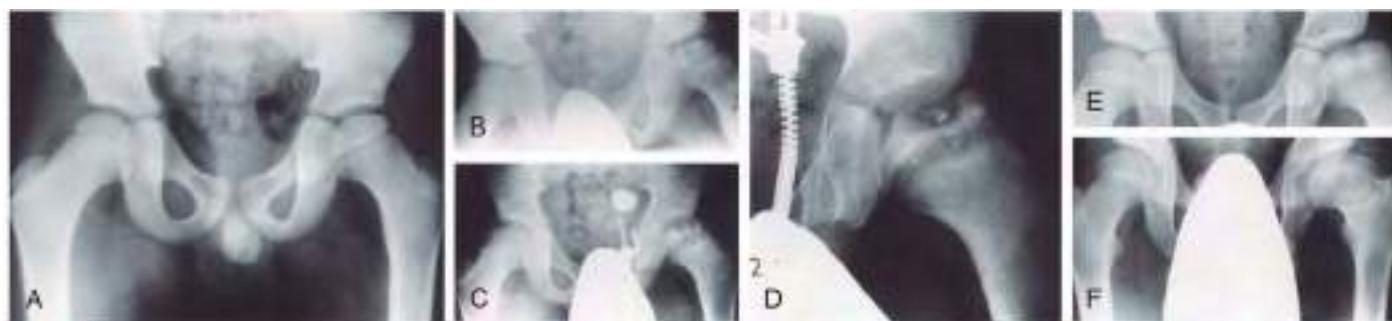


Fig. 698.12 Evolución radiográfica de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes con comienzo en un niño de diez años y once meses de edad. A pesar del debut tardío, la cabeza femoral presenta una adecuada remodelación mientras el paciente alcanza la madurez ósea. **A**, La radiografía anteroposterior (AP) obtenida en el comienzo de la enfermedad muestra incremento de la densidad en la cabeza femoral con aparente amplitud del espacio articular (estadio temprano de Waldenström). **B**, La radiografía AP realizada tras 9 meses del inicio muestra la cabeza comenzando la fase de fragmentación. El fragmento central permanece denso y colapsa relativamente hacia la porción lateral (pilar lateral) de la cabeza femoral. El pilar lateral es lúcido pero no colapsa, y la cadera se clasifica en el grupo B en el sistema de clasificación del pilar lateral. El espacio articular ha aumentado. **C**, Radiografía AP obtenida después 17 meses del inicio en la que se aprecia reosificación precoz de la cabeza femoral (etapa de curación). **D**, Vista ampliada de la cabeza femoral tras 22 meses del comienzo de la enfermedad. Persiste el aumento del espacio articular, y el acetábulo adquiere una apariencia bicompartmental. **E**, Radiografía AP obtenida tras cuatro años del debut. La cabeza femoral ha sanado y está en estado residual. Aún se aprecia el aumento del espacio articular y la incongruencia de la cabeza con el acetábulo. **F**, Radiografía AP realizada tras 6 años del inicio de la enfermedad; muestra mejoría en la forma redonda de la cabeza femoral y mayor congruencia articular. (De Kim HK, Herring JA: Legg-Calvé-Perthes disease. En Herring JA, editor: Tachdjian's pediatric orthopaedics, 5/e. Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 17.18.)

Tabla 698.1 Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

OTRAS CAUSAS DE NECROSIS AVASCULAR

- Anemia falciforme
- Otras hemoglobinas (por ejemplo, talasemia)
- Leucemia mieloide crónica
- Corticoides
- Secuelas de una luxación traumática de cadera
- Tratamiento de la displasia del desarrollo de la cadera
- Artritis séptica

DISPLASIAS EPIFISARIAS

- Displasia epifisaria múltiple
- Displasia espondiloepifisaria
- Mucopolisacaridosis
- Hipotiroidismo

OTROS SÍNDROMES

- Osteocondromatosis
- Metacondromatosis
- Síndrome de Schwartz-Jampel
- Síndrome tricorrinofálgico
- Síndrome de Maroteaux-Lamy
- Síndrome de Martsolf

De Kim HKW, Herring JA: Legg-Calvé-Perthes Disease. En Herring JA, editor: *Tachdjian's pediatric orthopaedics*, ed 5. Philadelphia, 2014, WB Saunders, Box 17.6, p. 613.

Además de estos cambios radiográficos, se han comunicado varios signos radiográficos clásicos que describen una «cabeza en riesgo» de deformidad grave. Se asocia a mal pronóstico la extrusión lateral de la epífisis, una horizontalización de la fisis, la calcificación lateral a la epífisis, la subluxación de la cadera y una «V» radiotransparente en la cara lateral de la fisis (signo de Gage).

En ausencia de cambios en las radiografías simples, especialmente en las fases tempranas de la enfermedad, la RM es útil para diagnosticar el infarto precoz y determinar el grado de alteración de la perfusión. Se utiliza en estadios más tempranos para determinar el pronóstico. Durante las fases de remodelación y residual, la RM es muy útil para definir la anatomía anormal y determinar la extensión de la lesión intraarticular. La artrografía puede mostrar un aplanamiento de la cabeza femoral y el fenómeno de abducción en bisagra de la pierna. La tabla 698.1 describe el diagnóstico diferencial.

CLASIFICACIÓN

Catterall propuso una clasificación de cuatro grupos basándose en la magnitud de la afectación de la cabeza femoral y una serie de signos de «cabeza en riesgo». Las caderas en el grupo I presentan una afectación anterior de un 25%, sin presencia de secuestros (una «isla» de hueso muerto dentro de la epífisis) y sin alteraciones metafisarias. Las caderas del grupo II presentan una afectación de un 50%, con una clara demarcación entre los segmentos afectados y el sano. Pueden existir quistes metafisarios. Las del grupo III muestran una afectación del 75% con secuestros de gran tamaño. En el grupo IV está afectada toda la cabeza. El uso del sistema de clasificación de Catterall ha disminuido debido al importante grado de variabilidad interobservador.

La **clasificación del pilar lateral de Herring** es el sistema de clasificación radiológico más ampliamente empleado para ayudar en el tratamiento y pronóstico durante la fase activa de la enfermedad (fig. 698.13). A diferencia del sistema de Catterall, la clasificación de Herring tiene un alto grado de fiabilidad interobservador. La clasificación se basa en la evolución radiológica durante la fase precoz de fragmentación. El sistema de clasificación del pilar lateral de la ELCP tiene en cuenta la forma de la epífisis de la cabeza femoral en la radiografía anteroposterior de la cadera. Esta se divide en tres secciones o pilares. El pilar lateral está constituido por el 15-30% lateral de la anchura de la cabeza, el pilar central aproximadamente el 50% y el pilar medial por el 20-35% de la anchura de la cabeza. El grado de afectación del pilar lateral puede subdividirse en tres grupos. En el grupo A, el pilar lateral es radiográficamente normal. En el grupo B presenta alguna radiolucencia, pero se mantiene >50% de la altura del mismo. En el grupo C, el pilar lateral es más radiotransparente que en el grupo B y la altura remanente es de menos del 50%. Herring ha añadido al sistema de clasificación

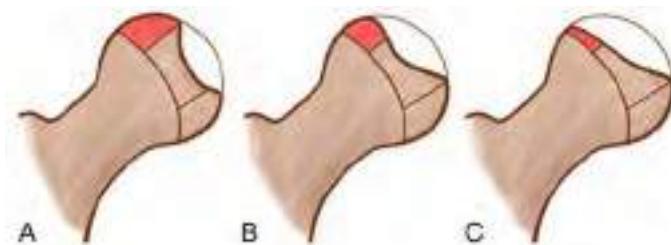


Fig. 698.13 Clasificación del pilar lateral de la ELCP. **A**, No existe afectación del pilar lateral. **B**, Se mantiene más de un 50% de la altura del pilar lateral. **C**, Se mantiene menos de un 50% de la altura del pilar lateral.

un grupo intermedio B/C para describir a los pacientes con un colapso aproximado del pilar lateral del 50%.

HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

Los niños que desarrollan signos y síntomas de ELCP antes de los 6 años de edad tienden a recuperarse con pocos problemas residuales. Los pacientes mayores de 9 años de edad en el momento de la presentación suelen tener mal pronóstico. La causa de esta diferencia es que en los niños más pequeños el potencial de remodelación de la cabeza femoral es mayor. La extensión de la afectación de la cabeza femoral y la duración de la enfermedad son factores adicionales asociados a un peor pronóstico. Las caderas clasificadas como del grupo III y IV de Catterall y con pilar lateral del grupo C tienen un peor pronóstico.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la ELCP es mantener una cabeza esférica, bien cubierta con un arco de movilidad de la cadera lo más normal posible. Aunque aún existe controversia sobre el tratamiento más adecuado, la mayoría de los autores están de acuerdo en que el enfoque general del manejo de estos pacientes debe estar guiado por el principio de contención. Este se basa en el hecho de que, mientras que la cabeza femoral está en un estado de fragmentación, y por tanto reblandecida, lo mejor es mantenerla en su totalidad en el acetábulo; de este modo, el acetábulo actúa de molde para la cabeza femoral en regeneración. En caso contrario, si no se consigue contener la cabeza, se permite su deformación, dando lugar a la extrusión y el pinzamiento del extremo externo del acetábulo. Para que sea satisfactoria, la contención debe iniciarse de forma precoz mientras la cabeza es aún moldeable; una vez ha cicatrizado la cabeza, la recolocación de la epífisis femoral no ayudará a la remodelación y, de hecho, puede empeorar los síntomas.

Las opciones iniciales para manejar los síntomas incluyen la limitación de la actividad, la carga protegida y los fármacos antiinflamatorios no esteroides. La contención conservadora se puede lograr mediante el uso de un yeso de Petrie para restaurar la abducción y para dirigir la cabeza femoral hacia el fondo del acetábulo. Los yesos de Petrie son dos yesos largos pélvicos que están conectados por una barra y pueden ser útiles para mantener las caderas en abducción y rotación interna (la mejor posición de contención). Los yesos se colocan y, generalmente, se realiza después una artrografía para confirmar la contención y la tenotomía de los tendones aductores. Después de 6 semanas, se puede aplicar una ortesis de abducción con soporte de peso limitado. Varios estudios antiguos no apoyaron la eficacia del tratamiento con yeso o ortesis a largo plazo como método de contención, pero una serie posterior, de gran tamaño, ha encontrado excelentes resultados con esta forma de tratamiento.

La contención quirúrgica puede ser abordada desde el lado femoral, el acetabular o desde ambos lados de la articulación. La intervención más frecuente es la osteotomía varizante del fémur proximal. Las osteotomías pélvicas en la ELCP se dividen en tres categorías: las osteotomías rotatorias del acetábulo, los procedimientos de techado y las osteotomías de medialización de Chiari. Cualquiera de estos procedimientos se puede combinar con una osteotomía varizante del fémur proximal cuando la gran deformidad de la cabeza no pueda ser contenida por una osteotomía aislada de la pelvis.

Una vez que la epífisis ha cicatrizado, el tratamiento se modifica de la contención al tratamiento de la deformidad residual. Los pacientes con abducción en bisagra o incongruencia articular podrían beneficiarse de una osteotomía femoral proximal en valgo. La coxa brevis y la hipertrofia del trocánter mayor pueden tratarse mediante una osteotomía femoral proximal. Esto ayuda a restaurar la relación longitud-tensión del mecanismo.

mo abductor y puede aliviar la fatiga de los abductores. Los pacientes con pinzamiento femoracetabular por irregularidades de la cabeza femoral pueden beneficiarse de una osteoplastia o una extirpación del labio de la prominencia responsable.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

698.4 Epifisiólisis de la cabeza femoral

Wudbhav N. Sankar, Jennifer J. Winnel,
B. David Horn y Lawrence Wells

La epifisiólisis de la cabeza femoral (ECF) es un trastorno de la cadera que afecta a adolescentes, habitualmente entre los 10 y los 16 años, y consiste en el fracaso de la metáfisis y el desplazamiento de la epífisis de la cabeza femoral respecto al cuello.

CLASIFICACIÓN

La ECF se puede clasificar temporalmente según la aparición de los síntomas (aguda, crónica, aguda sobre crónica); funcionalmente, de acuerdo con la capacidad del paciente de soportar carga (estable o inestable); o morfológicamente, de acuerdo con la extensión del desplazamiento de la epífisis femoral en relación al cuello (leve, moderada o grave), según se aprecie en las radiografías o en la TC.

La ECF **aguda** es la que aparece en un paciente con síntomas prodrómicos en tres semanas o menos; debe diferenciarse de la epifisiólisis traumática pura en una cadera previamente normal (una verdadera epifisiólisis tipo I de Salter-Harris; v. cap. 703). El paciente con una epifisiólisis aguda suele tener síntomas prodrómicos de dolor en la ingle, el muslo o la rodilla y suele referir algún antecedente traumático menor (un giro o caída) que normalmente no es lo suficientemente violento como para producir una lesión de esta gravedad.

La ECF **crónica** es la forma de presentación más frecuente. Generalmente, se trata de adolescentes que presentan una historia de pocos meses de evolución de molestias indefinidas en la ingle o en el tercio inferior del muslo y cojera. Las radiografías muestran una migración posterior e inferior de la cabeza del fémur de magnitud variable con remodelación del cuello del fémur en la misma dirección.

Los niños con ECF **aguda sobre crónica** pueden tener características de ambos extremos del espectro. Los síntomas prodrómicos pueden tener más de tres semanas de duración, con una exacerbación brusca del dolor. Las radiografías muestran una remodelación del cuello femoral y un desplazamiento adicional de la epífisis femoral más allá del punto de remodelación del cuello del fémur.

La clasificación de la estabilidad distingue a los pacientes según su capacidad de caminar y es más útil a la hora de predecir el pronóstico y establecer la planificación terapéutica. La ECF se considera **estable** cuando el niño puede caminar con o sin muletas. Un niño con una ECF **inestable** es incapaz de caminar con o sin ayuda para la marcha. Los pacientes con ECF inestable tienen una prevalencia mucho mayor de osteonecrosis (hasta de un 50%) en comparación con la ECF estable (cerca del 0%). Esto se debe, probablemente, a la lesión vascular producida en el episodio de desplazamiento inicial.

La ECF se puede clasificar también según el grado de desplazamiento de la epífisis femoral en relación al cuello. En los grados leves, el ángulo entre la cabeza y el cuello es menor de 30 grados, en los moderados es de 30-60 grados y en los graves es mayor de 60 grados, en comparación con el lado contralateral sano.

ETIOPATOGENIA

La ECF está producida con mayor probabilidad por una combinación de factores mecánicos y endocrinos. En la mayoría de los casos de ECF, el plano de separación se produce a través de la zona hipertrófica de la fisis. Durante la pubertad normal, la fisis adquiere una orientación más vertical, lo que modifica las fuerzas mecánicas de compresión a cizallamiento. Además, en los adolescentes la zona hipertrófica aumenta de tamaño debido a los niveles elevados de hormonas circulantes. El ensanchamiento de la fisis disminuye el umbral para el fallo mecánico. La osificación normal depende de diversos factores, tales como hormonas tiroideas, vitamina D y calcio. En consecuencia, no es sorprendente que se produzca una mayor incidencia de ECF en niños con patologías médicas como hipotiroidismo, hipopituitarismo y osteodistrofia renal. La obesidad, uno de los principales factores de riesgo de la ECF, afecta tanto a la carga mecánica sobre la fisis como al nivel de hormonas circulantes. La combinación de factores

endocrinos da lugar a un fallo gradual de la fisis, lo que permite el desplazamiento posterior e inferior de la cabeza femoral en relación con el cuello del fémur.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de la ECF es de 2 por 100.00 en la población general. La incidencia oscila entre 0,2 por 100.000 en la parte este de Japón y 10,08 por 100.000 en el noreste de Estados Unidos. Existe una mayor incidencia de ECF en afroamericanos y polinesios. La obesidad es el factor de riesgo más claramente relacionado con la ECF; aproximadamente, el 65% de los pacientes se encuentra por encima del percentil 90 en las gráficas de peso-edad. Afecta más frecuentemente a varones que a mujeres y a la cadera izquierda más que a la derecha. Se ha publicado una tasa de bilateralidad de hasta un 60% de los casos, cerca de la mitad de los cuales la pueden presentar en el momento del diagnóstico inicial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El paciente clásico con ECF es un varón afroamericano obeso entre los 11 y los 16 años. La presentación en las mujeres suele ser más precoz, entre los 10 y los 14 años. Los pacientes con ECF crónica y estable suelen presentarse después de semanas o meses de síntomas. Los pacientes, por lo general, presentan algún grado de cojera y tienen la extremidad inferior en rotación externa. La exploración física de la cadera afectada muestra una limitación de la rotación interna, abducción y flexión. Con frecuencia, el examinador observa que, cuando se flexiona la cadera afectada, el muslo tiende a adoptar una rotación externa creciente conforme aumenta la flexión (fig. 698.14). La mayoría de los pacientes presenta síntomas en la región inguinal, pero en raras ocasiones indica solamente dolor en la parte interna de la rodilla, que puede tratarse de un dolor referido a través del nervio obturador. En los niños que muestran dolor en la rodilla y no se les realizan técnicas de imagen adecuadas de la cadera, es frecuente que no se efectúe el diagnóstico o que sea tardío. Los pacientes con ECF inestable suelen tener una presentación que lleva a urgencias. Estos niños, normalmente, no dejan que se les explore la movilidad de la cadera en ningún grado; de forma similar a una fractura de cadera, la extremidad estará acortada, en abducción y con rotación externa.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Generalmente, los únicos estudios de imagen precisos para hacer el diagnóstico son las proyecciones AP y lateral de Lauenstein («posición de rana»). Puesto que aproximadamente el 25% de los pacientes tiene una epifisiólisis contralateral en el momento de la presentación inicial, es fundamental que el médico evalúe de forma meticulosa ambas caderas. Entre los hallazgos radiográficos habituales se incluyen el ensanchamiento y las irregularidades en la fisis; una disminución de la altura de la epífisis en el centro del acetábulo; un área en media luna de aumento de densidad en la parte proximal del cuello del fémur; y el «signo de Steel», que corresponde a la imagen de doble densidad creada por el desplazamiento anterior



Fig. 698.14 Exploración física de un paciente con epifisiólisis de la cabeza femoral. Presenta limitación de la flexión de la cadera y de la rotación externa. Al flexionar la cadera afectada el miembro inferior realiza una rotación externa. (De Herring JA: Slipped capital femoral epiphysis. En Herring JA, editor: Tachdjian's pediatric orthopaedics, 5/e. Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 18.5.)

del cuello femoral que se superpone sobre la cabeza femoral. En un niño sano, la línea de Klein, que es la línea recta trazada a lo largo de la cortical superior del cuello del fémur en la radiografía anteroposterior, intersecta la parte lateral de la epífisis femoral superior. Conforme aumenta el desplazamiento de la epífisis en la ECF, la línea de Klein termina por no tocar la epífisis proximal (fig. 698.15). Aunque algunos de estos hallazgos radiográficos pueden ser sutiles, la mayor parte de los diagnósticos se puede realizar fácilmente en la vista lateral en «posición de rana», que muestra el característico desplazamiento posterior e inferior de la epífisis en relación con el cuello femoral (fig. 698.16).

TRATAMIENTO

En cuanto se haya realizado el diagnóstico, debe ingresarse al niño en el hospital inmediatamente y ponerlo en reposo en cama. Si se permite que el niño vuelva a casa sin tratamiento definitivo, aumenta el riesgo de que una ECF estable se convierta en una inestable y de que se desplace aún

más. En los niños con presentaciones atípicas (menores de 10 años, hábito corporal delgado) se deben realizar analíticas para descartar una patología endocrina subyacente.

El objetivo del tratamiento es evitar la progresión de la epifisiólisis y estabilizar (es decir, cerrar) la fisis. Aunque en el pasado se han utilizado diversas formas de tratamiento, incluidos yesos completos, actualmente el tratamiento de referencia de la ECF es la fijación *in situ* con un tornillo grueso (fig. 698.17). El término *in situ* implica que no se realiza ninguna maniobra para reducir el desplazamiento entre la epífisis y el cuello del fémur, ya que hacerlo aumenta el riesgo de osteonecrosis. El tornillo se coloca habitualmente de forma percutánea y bajo control por fluoroscopia. En el postoperatorio se permite a los pacientes el apoyo parcial con muletas durante 4-6 semanas, para retornar a continuación a las actividades normales de forma gradual. Se deben realizar exploraciones radiográficas seriadas, monitorizar a los pacientes y comprobar que la fisis se está cerrando y que la epifisiólisis es estable. Después de que haya cicatrizado la estabilización inicial, los pacientes con deformidades residuales graves pueden ser candidatos a una osteotomía femoral proximal para corregir la deformidad, reducir el pinzamiento y mejorar el arco de movilidad.

Un 20-40% de los niños desarrollará en algún momento una ECF contralateral, por lo que muchos cirujanos ortopédicos aconsejan la fijación profiláctica con tornillo de la cadera contralateral (normal) en los pacientes con una ECF unilateral. Se deben sopesar los beneficios de prevención de una posible epifisiólisis frente a los riesgos de realizar una cirugía potencialmente innecesaria. Varios estudios recientes han intentado analizar modelos de decisión para la fijación profiláctica, pero aún existe controversia sobre el tratamiento más adecuado.

COMPLICACIONES

Las dos complicaciones más graves de la ECF son la osteonecrosis y la condroliosis. La osteonecrosis, o necrosis avascular, suele ser producida por la lesión de los vasos retinaculares. Esto puede ocurrir como consecuencia del traumatismo inicial, especialmente en la epifisiólisis inestable, por la manipulación forzada de una ECF aguda o inestable, por la compresión por el hematoma intracapsular o por lesión directa durante la cirugía. También pueden producirse formas parciales de osteonecrosis después de la fijación interna; esto se puede deber a la lesión de los vasos sanguíneos intraepifisarios. Por otra parte, la condroliosis consiste en la degeneración



Fig. 698.15 Ilustración de la línea de Klein.



Fig. 698.16 Aspecto radiológico de una epifisiólisis de la cabeza femoral (ECF) al diagnóstico. **A**, Aparición de una ECF aguda en una proyección lateral en «posición de rana». El desplazamiento de la epífisis es sugerente de una epifisiólisis tipo I de Salter-Harris de la fisis femoral superior. No se observan cambios adaptativos secundarios en el cuello femoral. **B**, Proyección lateral en «posición de rana» de un paciente con molestias en el muslo de muchos meses de evolución y un deslizamiento crónico de la epífisis. Predominan los cambios adaptativos en el cuello femoral, y la epífisis está centrada sobre el cuello femoral adaptado. **C**, Radiografías laterales en «posición de rana» de un paciente con una epifisiólisis aguda de cabeza femoral sobre una deformidad crónica. El paciente llevaba varios meses con dolor vago en el muslo, con una repentina exacerbación grave de ese dolor. El desplazamiento agudo de la epífisis es evidente. A diferencia de la ECF aguda (véase **A**), también existen cambios de remodelación adaptativa secundaria en el cuello femoral, con respecto al cual la epífisis se ha desplazado de forma aguda. (De Herring JA: Slipped capital femoral epiphysis. En Herring JA, editor: Tachdjian's pediatric orthopaedics, ed 5, Philadelphia, 2014, WB Saunders, Fig. 18-1, p. 632.).



Fig. 698.17 Radiografías preoperatoria (A) y postoperatoria (B) que demuestran una fijación *in situ* en un caso de epifisiólisis de la cabeza femoral.

aguda del cartílago articular de la cadera. Si bien no se conocen las causas de esta complicación, se cree que se asocian a las epifisiolisis más graves, que son más frecuentes en afroamericanos y en mujeres, y que pueden ocurrir por la proyección de las agujas o tornillos por fuera de la cabeza del fémur.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 699

La columna

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

Las anomalías de la columna vertebral pueden ser el resultado de diversas causas, incluyendo causas congénitas, de desarrollo y traumáticas. Además de las deformidades de la columna, el dolor de espalda es también frecuente en niños y adolescentes, y se requiere una evaluación diagnóstica reflexiva para establecer el diagnóstico y reducir al mínimo la sobreutilización de los recursos sanitarios. Las deformidades más comunes de la columna son la escoliosis y la cifosis. El diagnóstico precoz es importante, ya que un subconjunto de pacientes pueden ser candidatos para utilizar corsés o para realizarles otras intervenciones tempranas para prevenir la progresión de la curvatura. Por ejemplo, se ha demostrado que el uso de corsés reduce potencialmente el número de pacientes con progreso de la curvatura que requieren cirugía en la escoliosis idiopática del adolescente (EIA).

La escoliosis puede ser idiopática, debido a deformidades óseas congénitas, o puede estar asociada a diversas condiciones subyacentes, incluyendo enfermedades neuromusculares, enfermedades del tejido conectivo o síndromes genéticos. A menudo, el pediatra es el primero en diagnosticar estas condiciones. Estar familiarizado con la exploración, la historia natural y las opciones de tratamiento ayudará al pediatra para no solo establecer un diagnóstico precoz, sino también para asesorar al paciente y a su familia sobre el diagnóstico, el pronóstico en general y la necesidad de derivar al paciente a otro especialista y/o la necesidad de realizar otras pruebas.

Mientras que los padres y las familias con frecuencia se preocupan más por las anomalías estéticas resultantes, el médico que realiza el diagnóstico de un paciente con una deformidad de columna vertebral debe considerar cuidadosamente tanto las posibles causas subyacentes que requieren tratamiento como el pronóstico del paciente a largo plazo. Por ejemplo, las curvaturas progresivas en pacientes con patología neuromuscular pueden resultar en insuficiencia respiratoria, además de una pérdida de equilibrio durante la sedestación. Otras patologías, como la neurofibromatosis, se asocian con un patrón de curvatura distrófico específico que puede progresar rápidamente. En ocasiones, la curvatura puede ser el primer signo de la enfermedad subyacente. Los padres y el paciente deben comprender la deformidad, cómo puede progresar y las complicaciones potenciales asociadas con el diagnóstico. La clasificación de las anomalías vertebrales más comunes se observa en la tabla 699.1.

CURVAS NORMALES DE LA COLUMNA VERTEBRAL

La columna vertebral normal es recta en el plano anteroposterior (coronal) pero normalmente tiene curvas en el plano lateral (sagital). La lordosis cervical normal, la cifosis torácica y la lordosis lumbar son regiones bio-

Tabla 699.1 Clasificación de las deformidades espinales

ESCOLIOSIS	Miopatías
<i>Idiopática</i>	Distrofia muscular de Duchenne Artrogriposis Otras distrofias musculares
Infantil	
Juvenil	
Adolescente	
<i>Congénita</i>	Síndromes
Defecto de formación	Neurofibromatosis Síndrome de Marfan
Vértebra en cuña	
Hemivértebras	
Defecto de segmentación	Compensatoria
Barra unilateral	Dismetría
Vértebra bloque	
Mixta	CIFOSIS
	Cifosis postural (flexible) Enfermedad de Scheuermann Cifosis congénita
	Defecto de formación
	Defecto de segmentación
	Mixta
<i>Neuromuscular</i>	
Enfermedades neuropáticas	
Neurona motora superior	
Parálisis cerebral	
Degeneración	
espinocerebelosa (ataxia de Friedreich, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth)	
Siringomielia	
Tumor medular	
Traumatismo medular	
Neurona motora inferior	
Poliomielitis	
Atrofia muscular espinal	

Adaptada de Terminology Committee, Scoliosis Research Society: A glossary of scoliosis terms. Spine 1:57, 1976.

mecánicamente ventajosas, ya que mantienen las relaciones del cuerpo con respecto a la fuerza de gravedad, lo que es importante para mantener el equilibrio. Estas curvaturas también ayudan a conservar la energía, reduciendo al mínimo la cantidad de actividad muscular necesaria para mantener una postura erguida.

Las alteraciones de estas curvaturas normales, denominadas *desequilibrios en el plano sagital*, se pueden medir en una radiografía lateral de la columna vertebral. Una línea vertical, o *línea de plomada*, trazada desde el centro de la séptima vértebra cervical normalmente debe pasar a través del ángulo posterosuperior del sacro. Los trastornos que afectan la alineación sagital incluyen la hipercurvatura torácica y la hiperlordosis lumbar. En contraste, mientras la escoliosis es realmente una deformidad tridimensional, no limitada a un solo plano anatómico, se describe más frecuentemente como una deformidad de la curvatura en el plano frontal o coronal de la columna vertebral en relación con la línea media, alejándose de esta en dicho plano.

699.1 Escoliosis idiopática

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

DEFINICIÓN

La palabra *escoliosis* tiene su origen en la palabra griega *skolios*, que significa doblado o curvado. La escoliosis es una deformidad tridimensional compleja de la columna definida en el plano coronal como una curva de al menos 10 grados en una radiografía posteroanterior (PA) de la columna vertebral. Las vértebras afectadas se encuentran rotadas axialmente, ocasionando una prominencia visible en el test de Adams al inclinarse hacia delante. El plano sagital se encuentra afectado produciendo anormalidades como la disminución de la cifosis torácica.

ETIOLOGÍA

La etiología de la escoliosis idiopática se desconoce a pesar del esfuerzo realizado en investigación; es probable que la causa de la enfermedad sea multifactorial con componentes genéticos, hormonales, celulares y anatómicos.

Se ha propuesto cierta asociación genética con patrones de herencia dominante ligada a sexo, autosómica dominante y poligénica. La implicación genética se ha basado en estudios en gemelos, que demuestran una tasa de concordancia del 73% para la EIA en gemelos monocigóticos en comparación con una tasa de concordancia del 36% en los gemelos dicigóticos.

La EIA es de 2 a 10 veces más común en mujeres que en varones. Los investigadores han intentado explicar esta diferencia como un efecto genético: se ha planteado la hipótesis de que los varones no son tan susceptibles a los genes implicados como las mujeres. Por tanto, los varones afectados deben heredar un mayor número de genes de susceptibilidad para tener un fenotipo escoliótico. Los varones pasarían más genes de susceptibilidad a sus hijos y, por tanto, tendrán más hijos afectados. Los padres con EIA «transmiten» la escoliosis al 80% de sus hijos, pero las madres con EIA la «transmiten» solo al 56% de sus hijos.

Estudios genéticos precoces han demostrado cierto polimorfismo en el gen del receptor de estrógeno asociado con EIA, aunque otros estudios no han respaldado estos hallazgos. Un estudio de secuenciación de exomas identificó mutaciones en el gen del colágeno *COL11A2* en el 32% de los casos con EIA. Estudios adicionales han demostrado que las mujeres que tienen un familiar de primer grado con EIA tienen curvaturas más severas y mayor longitud de los brazos que las mujeres que tienen un caso «espontáneo». A pesar de dichos estudios genéticos, no existe actualmente una prueba que detecte los pacientes con riesgo genético de progresión de la curvatura.

Otros factores se han identificado con un posible papel en la patología de la enfermedad. Se han observado niveles más bajos de melatonina en plasma en pacientes con curvaturas progresivas. También se han detectado niveles anormales de la hormona de crecimiento y del FCI-1. La leptina, la hormona responsable de la sensación de saciedad, presenta niveles más bajos en los pacientes con EIA. Los niveles de calcitonina en mujeres con EIA han sido dos veces menores que los de los controles pareados.

Las estructuras celulares pueden estar implicadas en el proceso de la enfermedad. Existen niveles elevados de calmodulina, un regulador de las propiedades contráctiles del músculo, en las plaquetas de los pacientes con EIA progresiva. Un estudio identificó anomalías y asimetría de las respuestas en pruebas de potenciales evocados motores y somatosensoriales en extremidades superiores en pacientes con curvaturas de características quirúrgicas en EIA. Otras evaluaciones funcionales de pacientes con EIA han mostrado anomalías en la propiocepción y el equilibrio postural. Además, otro estudio ha demostrado que los pacientes con EIA poseen diferencias en los potenciales vestibulares miogénicos evocados, sugiriendo que una disfunción del sistema de otolitos puede tener un papel en dicha enfermedad.

Las RM cerebrales en pacientes con EIA frente a controles han descubierto que el cerebro de los pacientes afectados está hipertrofiado en áreas que afectan a las vías somatosensoriales, al control motor y a la respuesta a la estimulación visual. Estas áreas de hipertrofia pueden ser una compensación de los trastornos del equilibrio resultantes de la mala alineación de la columna vertebral. Otros estudios han detectado una disminución en los volúmenes cerebrales regionales, en la materia blanca en el cuerpo calloso y en la cápsula interna en los pacientes con EIA en comparación con adolescentes sanos. También se ha observado que las mujeres con EIA tienen un agujero occipital mayor. La importancia de estos hallazgos sigue siendo poco clara.

La densidad ósea se ha estudiado igualmente. Aproximadamente un tercio de las mujeres con EIA tienen osteopenia en los estudios DEXA y de estas, el 80% tendrá osteopenia toda la vida. La osteopenia se ha asociado a un mayor riesgo de progresión de la curva.

EPIDEMIOLOGÍA

La escoliosis idiopática es el tipo más común de curvatura de la columna vertebral. De todos los causas posibles de escoliosis, el 80% son idiopáticas. La prevalencia global de la escoliosis idiopática en pacientes con esqueleto inmaduro oscila entre el 1 y el 3% de la población. La mayoría de las curvas son leves y no requieren tratamiento, con solo un 0,5% superior a 20 grados y un 0,3% superior a 30 grados. Mientras que las curvas iguales o menores de 10 grados ocurren por igual en varones y mujeres, las que necesitan una intervención se producen en una proporción mujeres a varones de 7:1.

CLASIFICACIÓN DE LA ESCOLIOSIS IDIOPÁTICA

La escoliosis idiopática se clasifica según la edad de inicio. La escoliosis infantil es poco frecuente y comprende entre el 0,5 y el 4% de todos los casos de escoliosis idiopática. En ella se incluyen los pacientes con curvas vertebrales desde el nacimiento hasta los 3 años de edad. La escoliosis juvenil representa del 8 al 16% de los casos de escoliosis idiopática y afecta a los

níños de edad comprendida entre 3 y 10 años. La EIA afecta a pacientes a partir de 11 años de edad, y constituye del 70 al 80% de todos los casos de escoliosis idiopática.

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA ESCOLIOSIS IDIOPÁTICA

Al evaluar a un paciente con una curvatura vertebral estructural, se requiere una historia clínica y una exploración detalladas, porque la escoliosis idiopática es un diagnóstico de exclusión. Todas las demás causas potenciales, incluyendo las malformaciones congénitas de los huesos, las enfermedades neuromusculares y sindromáticas, así como los tumores, deben ser excluidas sistemáticamente.

La curvatura se aprecia a menudo en una prueba de cribado positiva realizada por el médico de atención primaria, en un programa de cribado escolar o porque los pacientes (o sus familiares o amigos) han notado una alteración estética. Anteriormente, en parte debido a la evidencia poco clara en cuanto a la posibilidad de disminuir la incidencia de casos que requieren cirugía por medio de intervenciones como la aplicación de corsés, se cuestionó el coste frente a los beneficios de los programas de cribado de escoliosis. Tanto la Asociación Británica de Ortopedia como el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos han emitido recomendaciones en contra del examen de rutina por las razones anteriormente comentadas. Sin embargo, haciendo referencia a la necesidad de la identificación precoz de la escoliosis para reducir el riesgo de las complicaciones quirúrgicas en la corrección de grandes curvas diagnosticadas de forma tardía, la Sociedad de Investigación de Escoliosis, una organización internacional de cirujanos de columna, continúa abogando por llevar a cabo cribados escolares. Hoy en día, con la publicación del estudio BRAIST, que ha demostrado definitivamente que los pacientes tratados con el corsé de Boston durante 18 horas al día tienen una menor incidencia de progreso de la curvatura a rangos quirúrgicos, se espera que las instituciones públicas comiencen a implementar programas de cribado.

Normalmente, el dolor de espalda no es un motivo primario de consulta de los pacientes con escoliosis; aun así, cuando se les pregunta, un tercio de los adolescentes con escoliosis idiopática refiere algún grado de molestia en la espalda en algún momento. Para poner este hallazgo en perspectiva, aproximadamente el 35% de los adolescentes sanos se quejan de episodios de dolor y malestar lumbar. Sin embargo, si un paciente llega a consulta por un dolor importante de espalda asociado a una curvatura, se debe realizar un examen físico cuidadoso, revisar las radiografías de la columna y descartar otros signos de alarma. Se deben investigar otras causas de dolor en estos pacientes, incluyendo la espondilosis, la espondilolistesis, la médula anclada o una siringomielia, hernias discales, tumores como el osteoma osteoide o tumores medulares.

EXPLORACIÓN FÍSICA DE LA ESCOLIOSIS IDIOPÁTICA

Se valora al paciente en bipedestación, tanto desde el frente como desde el lateral, para identificar cualquier asimetría en la pared torácica, el tronco o los hombros.

El examen se centra inicialmente en la espalda. La primera alteración observada durante la exploración en pacientes con escoliosis es la asimetría de la pared torácica posterior cuando se inclinan hacia delante. Esta prueba, llamada prueba de flexión anterior de Adams (fig. 699.1), se realiza colocando un escoliómetro en el vértice de la deformidad con el paciente inclinado hacia delante 45 grados. Se ha sugerido que una inclinación mayor o igual a 7 grados constituye el límite para remitir al paciente al cirujano ortopédico. Hay que tener en cuenta que la escoliosis es una deformidad tridimensional. Los pacientes desarrollan una joroba costal posterior en el lado convexo de la curva vertebral como resultado del componente rotacional de la deformidad. La pared anterior del tórax puede ser prominente en la concavidad de la curva debido a la rotación de las costillas hacia el exterior. Otros hallazgos asociados pueden incluir la desigualdad entre los hombros, un desplazamiento lateral del tronco o una dismetría aparente debido a la oblicuidad de la pelvis. Una dismetría en la longitud de un miembro se puede presentar también como deformidad de la columna. Este tipo de curvatura es compensatoria y flexible, con el ápex dirigido hacia el miembro más corto.

A continuación, se examina al paciente desde el lado para evaluar el grado de cifosis y lordosis. Normalmente, la parte superior de la columna torácica tiene una curva cifótica suave, ligeramente redondeada con el vértice en la región torácica media. La columna cervical y la porción inferior de la columna lumbar tienen curvas cóncavas o lordóticas. La magnitud de estos contornos sagitales varía con la edad. Los niños tienen menos lordosis cervical y más lordosis lumbar que los adultos o adolescentes. Cuando se examina a un paciente con escoliosis idiopática, un hallazgo frecuente es

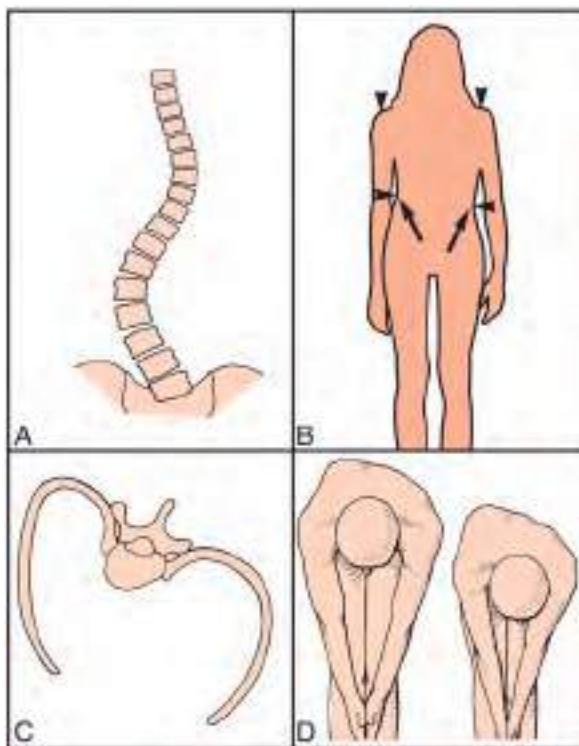


Fig. 699.1 Cambios estructurales en la escoliosis idiopática. A, A medida que aumenta la curvatura se desarrollan alteraciones en la configuración, tanto en las regiones primarias como en las regiones de las curvas compensatorias. B, La asimetría de altura de los hombros, la cintura y la distancia del codo al flanco son hallazgos comunes. C, La rotación vertebral y el desplazamiento posterior asociado de las costillas en el lado convexo de la curva son responsables de la deformidad característica de la pared torácica en los pacientes con escoliosis. D, En el examen de detección escolar para la escoliosis, el paciente se inclina hacia delante. Cualquier asimetría costal, incluso aunque sea de pequeño grado, es obvia. (De Scoles PV: Spinal deformity in childhood and adolescence. En Behrman RE, Vaughn VC III, editors: Nelson textbook of pediatrics, update 5, Philadelphia, 1989, WB Saunders.)

la pérdida de la cifosis torácica normal, dando lugar a lo que se llama una lordosis torácica relativa o hipocifosis.

Otro hallazgo benigno común en la columna torácica de adolescentes normales es una columna flexible con un perfil redondeado o cifosis postural. Esta deformidad se puede corregir voluntariamente cuando el paciente extiende su columna vertebral. Esto es diferente de la angulación hacia delante aguda, brusca o intensa en la región torácica o toracolumbar, que es indicativa de una deformidad cifótica patológica.

El componente final es un examen neurológico minucioso, ya que la escoliosis puede estar asociada con un diagnóstico neurológico subyacente. Se deben comprobar los reflejos abdominales superficiales, los reflejos profundos de las extremidades, la fuerza muscular, la atrofia y explorar en busca de clonus. Es necesario un alto índice de sospecha en pacientes con escoliosis idiopática infantil y juvenil porque el 25% presentan una anomalía intraespinal asociada, como la médula anclada o la siringomielia. La sospecha de afectación neurológica se eleva aún más ante la presencia de dolor de espalda o síntomas neurológicos, manchas café con leche, un hoyuelo sacro, alteraciones cutáneas en la línea media, tales como un parche de pelo o una mancha cutánea, una deformidad unilateral del pie o un patrón de curva atípico.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA DE LA ESCOLIOSIS IDIOPÁTICA

En la valoración inicial de los pacientes con hallazgos clínicos sugestivos de una deformidad de la columna se recomienda la realización de radiografías en bipedestación de alta calidad, AP y lateral, de toda la columna vertebral. Si el centro no cuenta con el equipo adecuado para realizar radiografías del tamaño adecuado, es mejor esperar a que se obtengan en la consulta con el cirujano ortopédico, evitando así radiación innecesaria y radiografías inapropiadas. En la radiografía AP se determina el grado de curvatura por el

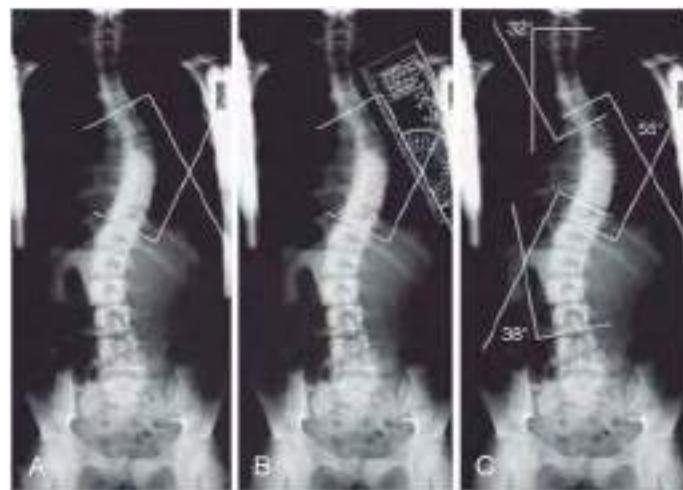


Fig. 699.2 A-C, Medición de los ángulos de Cobb. (De Morrissey, RT, Weinstein, SL: Lovell & Winter's pediatric orthopaedics, ed 6, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.)

método de Cobb, que mide el ángulo entre las vértebras superior e inferior que más delimitan la curva (fig. 699.2).

Aunque las indicaciones para realizar una RM de columna son variables, esta es de gran ayuda cuando se sospechan causas subyacentes de la escoliosis, tales como anomalías de la médula espinal en función de la edad (curvas infantiles o juveniles), hallazgos anormales en la historia o la exploración y características radiológicas atípicas, incluyendo patrones de la curva anormales. Los **hallazgos radiográficos atípicos** incluyen patrones de la curva como una curva torácica izquierda, curvas torácicas dobles o curvas torácicas altas. Otras anomalías radiológicas incluyen ensanchamiento del canal medular y erosiones o displasias en el cuerpo vertebral o en las costillas. En la radiografía lateral, un aumento de la cifosis torácica o una ausencia de lordosis segmentaria pueden ser indicativos de una alteración neurológica subyacente.

Se han desarrollado sistemas de imagen tridimensional de bajas dosis. Esta modalidad de imagen permite una menor exposición a la radiación mientras se obtiene una imagen de alta fidelidad y un modelo tridimensional de la vertebral para aplicaciones tanto clínicas como de investigación. Muchos centros están adquiriendo este tipo de equipos para sus programas de deformidad de columna.

HISTORIA NATURAL DE LA ESCOLIOSIS IDIOPÁTICA

Las decisiones de tratamiento para el paciente afectado se basan en la historia natural de la escoliosis idiopática. Sorprendentemente, la escoliosis idiopática infantil puede resolverse espontáneamente entre el 20-90% de los casos. Los pacientes con escoliosis infantil que tienen discapacidades cognitivas, curvas que se presentan después del primer año de edad y curvas de mayor magnitud son más propensos a progresar. También se puede utilizar un parámetro radiológico, llamado ángulo de Mehta, para predecir la progresión de la curva en la escoliosis infantil. En esta determinación se examina la vértebra situada en el vértice de la curva torácica. Se mide el ángulo formado por una línea perpendicular al platillo vertebral y la línea que pasa por el centro de la costilla. Se mide el lado convexo y el cóncavo, y se calcula la diferencia del ángulo costovertebral restando la medición del lado convexo del lado cóncavo. Una curva con una diferencia del ángulo costovertebral menor de 20 grados se resolverá en el 80% de los casos, mientras que una curva con una diferencia del ángulo costovertebral mayor de 20 grados progresará en más del 80% de los casos. Normalmente, las curvas que se resuelven lo hacen antes de los 2 años de edad.

Hay varios factores que afectan a la tasa de progresión de la curva en pacientes con EIA. Las curvas son más propensas a progresar en los pacientes jóvenes, con mayor inmadurez esquelética y con un importante potencial de crecimiento. Los hallazgos asociados con un importante potencial de crecimiento son: la menor edad, el estado premenarquia, un estadio I o II de Tanner y el signo de Risser (una medición radiológica del grado de osificación de la cresta ilíaca) de 0 o 1. Otros factores que afectan a la progresión de la curva son: la magnitud actual de la curva, el patrón de la curva y el sexo del paciente. Las mediciones tridimensionales del acuñamiento, la rotación axial y la torsión vertebrales se han relacionado con la progresión de la curva. Los

factores de riesgo de progresión en pacientes con EIA han sido estudiados recientemente utilizando el sistema de estadificación de madurez ósea de Sanders, que examina la madurez ósea con una radiografía AP de la mano izquierda, asociando este valor con la magnitud actual de la curvatura. Una mayor magnitud de la curva en pacientes con mayor inmadurez esquelética es más propensa a progresar.

En general, las mujeres son más propensas que los varones a tener curvaturas progresivas. Las mujeres más jóvenes, antes de la menarquia, con curvas entre 20 y 30 grados, tienen un riesgo significativamente mayor de progresión que las mujeres dos años después de la aparición de la menarquia con curvas similares, lo que demuestra la importancia de la edad en la progresión. De hecho, en el grupo de mayor edad es poco probable que las curvas progresen, mientras que en mujeres premenárgicas con la misma curva es probable que progresen. Las curvas torácicas menores de 30 grados rara vez progresan después de la madurez esquelética, mientras que aquellas con más de 50 grados pueden progresar aproximadamente 1 grado/año a lo largo de toda la vida, por lo que frecuentemente se propone la estabilización quirúrgica.

Funcionalmente, las curvas más pequeñas no ocasionan muchos problemas clínicos. Existe controversia en la literatura acerca de si la magnitud exacta y la morfología de la curva en la escoliosis torácica idiopática conllevan a un deterioro cardiopulmonar. Un estudio sobre la morfología de la curva y la función pulmonar demostró que las curvas torácicas mayores 70 grados se asociaban con una función pulmonar por debajo del normal. Sin embargo, pacientes con una magnitud de la curva menor de 50 grados pueden también presentar cierto grado de disfunción pulmonar, sugiriendo que la magnitud, por sí sola, no predice en su totalidad la función pulmonar. Factores como la cifosis torácica, la rigidez de la curva, la localización del ápex de la curva y el grado de rotación vertebral pueden tener un papel en la función pulmonar. La corrección quirúrgica se correlaciona con una mejoría de la capacidad pulmonar total en pacientes con función pulmonar restrictiva previa a la cirugía.

Los estudios a largo plazo han demostrado que los pacientes con escoliosis presentan dolor de espalda comúnmente, aunque no hay una conexión definitiva entre el dolor y la magnitud o localización de la curva. Además, casi el 70% de los pacientes con dolor presenta síntomas de baja o moderada intensidad, que no interfieren con las actividades normales.

TRATAMIENTO DE LA ESCOLIOSIS IDIOPÁTICA

El tratamiento con corsé ha demostrado recientemente que disminuye la incidencia de progresión de la curva. El estudio BRAIST, que examina el efecto del corsé de Boston en pacientes tratados durante 18 horas al día, se detuvo antes de que se completara debido a que los beneficios de la corrección se hicieron tan evidentes que no resultaba ético continuar sin tratamiento de corrección en los pacientes de control. El éxito terapéutico (prevención de la progresión de la curvatura en 50 grados) en el grupo con corsé fue del 72%, mientras que en los pacientes a los que se daba seguimiento sin corsé solo un 48% evitó la progresión a rangos quirúrgicos. La tasa de éxito del corsé depende de la cantidad de crecimiento restante; por ejemplo, pacientes con escoliosis infantil o juvenil son mucho más propensos a requerir un procedimiento quirúrgico que aquellos con escoliosis adolescente y crecimiento restante limitado. Pacientes con Risser 0, o con un esqueleto muy inmaduro, tienen un mayor riesgo de cirugía incluso si se utiliza corsé. Se recomienda que estos pacientes con inmadurez ósea con curvas que incluso se consideran de menor magnitud (>30 grados) deben usar el corsé la mayor parte del tiempo, por un mínimo de 18 horas diarias. Además de la madurez ósea, el cumplimiento del protocolo recomendado para la utilización del corsé influirá en el resultado. En la población adolescente, la adherencia al tratamiento puede ser complicada. Se recomienda el corsé como tratamiento de los pacientes con esqueleto inmaduro con curvas de más de 30 grados en la primera visita, o en pacientes en seguimiento que han desarrollado una progresión de su curvatura más allá de 25 grados. El corsé es ineficaz en curvas de más de 45 grados, dado que el paciente ha alcanzado el límite para intervención quirúrgica. El corsé se utiliza hasta el cese del crecimiento en los varones, pero en las mujeres algunos autores consideran que puede retirarse pasados 1,5 años desde la menarquia, con un Risser de 4 o más y/o cuando la paciente ha crecido menos de 1 centímetro a lo largo de los 6 meses anteriores.

El tratamiento quirúrgico tradicional consiste en la instrumentación de la columna y la artrodesis vertebral y, por lo general, se recomienda en pacientes con esqueleto inmaduro con curvas progresivas de más de 45 grados y pacientes con esqueleto maduro con curvas de más de 50 grados. Los objetivos de la cirugía son detener la progresión de la deformidad, mejorar la estética y lograr una columna vertebral equilibrada, todo ello fusionando el menor número de niveles vertebrales y preservando el máximo grado de movilidad posible.

Los implantes, incluyendo tornillos pediculares, alambres sublaminares y ganchos, se conectan a dos barras longitudinales (fig. 699.3). Otro implante

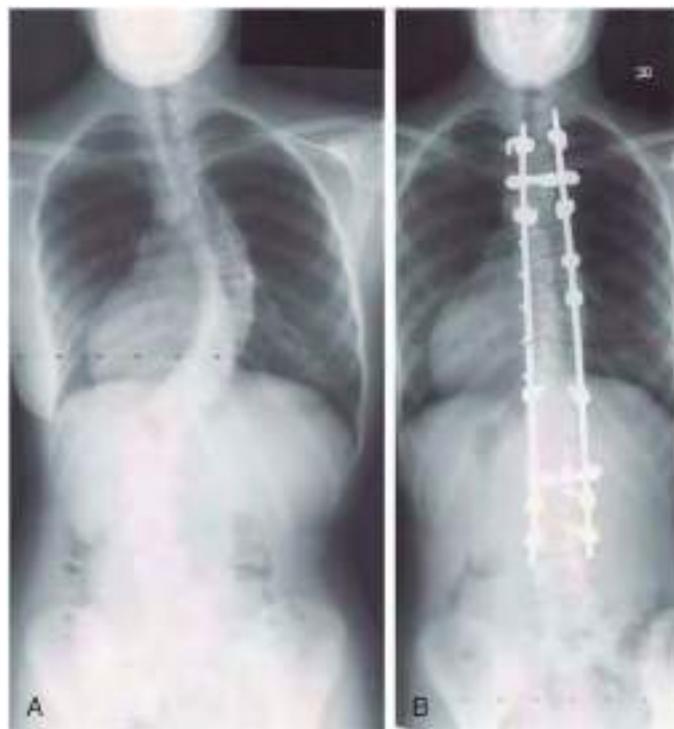


Fig. 699.3 Radiografía posteroanterior en bipedestación preoperatoria de una joven de 14 años con inmadurez esquelética y que desarrolló una escoliosis torácica derecha de 68 grados y lumbar izquierda de 53 grados (A). El tronco está desplazado a la derecha y el hombro izquierdo está ligeramente deprimido. Debido al riesgo de progresión futura, se trató mediante una artrodesis vertebral posterior instrumentada desde T3 a L3 con corrección de la curva torácica derecha a 20 grados y de la curva lumbar izquierda a 10 grados (B). Se restauró el equilibrio coronal, manteniendo la altura del hombro.

es la banda sublaminar, que se tensa de forma progresiva para corregir la curvatura. Todos los implantes funcionan permitiendo la aplicación de fuerzas mecánicas en la columna corrigiendo la deformidad, tanto en el plano frontal como en el lateral, para alcanzar un equilibrio frontal y sagital. Las construcciones con tornillo pedicular permiten maniobras desrotacionales, corrigiendo las prominencias de las costillas asociadas con el componente axial de la deformidad. Tras la instrumentación, la columna se somete a la decorticación de las vértebras y a la adición de injerto óseo para obtener la artrodesis. La fuerza de los implantes vertebrales modernos mantiene la corrección sin necesidad de utilizar un dispositivo ortopédico postoperatorio en la mayoría de los casos.

La mayoría de los procedimientos se realizan vía posterior, utilizando tornillos pediculares de fijación que permiten una excelente corrección, especialmente del componente rotacional de la deformidad. En las curvas más rígidas, a menudo se añaden osteotomías posteriores para mejorar la flexibilidad y mejorar el grado de corrección. Hoy en días, las liberaciones vertebrales anteriores que requieren una toracotomía se realizan con poca frecuencia debido a la eficacia de la instrumentación con los tornillos pediculares. Los procedimientos torácicos y toracolumbares anteriores violan la pared torácica y muchas veces el diafragma. La función pulmonar puede tardar hasta 2 años en volver a los valores normales. Aunque se pueden utilizar técnicas toracoscópicas para llevar a cabo la liberación vertebral anterior, con o sin instrumentación y artrodesis, su uso se ha limitado en los últimos años, de nuevo debido a la eficacia obtenida con las construcciones posteriores con tornillos pediculares. Sin embargo, pacientes con patologías tales como la neurofibromatosis y mielomeningocele tienen mayor probabilidad de desarrollar una seudoartrosis en la zona de fusión, por lo que en estos grupos además de la artrodesis posterior se considera la realización de una fusión anterior. Además, pacientes con deformidades severas no tratadas a tiempo se pueden beneficiar de procedimientos combinados de técnica anterior y posterior.

Los pacientes más jóvenes, en los que el cartílago trirradiado permanece abierto, están en riesgo de sufrir un efecto «cigüeña», consistente en una deformidad progresiva debido al crecimiento mantenido de la parte anterior de la columna vertebral, después de una artrodesis posterior. Tradicionalmente, estos pacientes se trataban mediante una artrodesis anterior



Fig. 699.4 Radiografía posteroanterior postquirúrgica de un paciente con síndrome de Jeune tras colocación de un VEPTR costilla-costilla del lado derecho.



Fig. 699.5 Radiografía lateral de un paciente con inmadurez esquelética y escoliosis sindrómica severa tras la colocación de barras de crecimiento.

simultánea para eliminar el potencial de crecimiento; sin embargo, la rigidez de las instrumentaciones basadas en tornillos pediculares hace que no sea necesario esta cirugía adicional. Mientras una artrodesis anterior instrumentada se puede considerar en curvas idiopáticas toracolumbares y lumbares, el abordaje posterior con tornillos pediculares de fijación se ha usado más frecuentemente para evitar la necesidad de una cirugía anterior y violación de la pared torácica anterior.

Se están evaluando varias técnicas emergentes para el tratamiento de la escoliosis idiopática. Estas incluyen los nuevos abordajes de la columna vertebral, los intentos de preservar el crecimiento potencial en los pacientes más jóvenes e, incluso, tratamientos especializados para preservar la vida en pacientes jóvenes con curvas tan graves que pueden ocasionar un riesgo vital secundario a un volumen pulmonar insuficiente.

Además de las cirugías de fusión, se ha desarrollado un interés en técnicas capaces de corregir las curvas sin limitar el potencial de crecimiento e incluso para modular el crecimiento vertebral y prevenir futuras artrodesis quirúrgicas. El distractor torácico de costilla protésica vertical expansible de titanio (VEPTR, *vertical expandable prosthetic titanium rib*) (fig. 699.4) ha sido desarrollado para ayudar a niños pequeños con síndrome de insuficiencia torácica causado por curvas graves que ocasionan una enfermedad pulmonar restrictiva, a menudo asociado a una alta tasa de mortalidad. El dispositivo, que se aplica a la pared torácica, puede agrandar el tórax y corregir indirectamente la escoliosis sin necesidad de cirugía de fusión de columna; probablemente provocará el crecimiento pulmonar al incrementar el volumen torácico. Después de la implantación, se alarga dos veces al año con una cirugía menor. En estos pacientes con deformidad muy grave tratados con VEPTR, las tasas de supervivencia a largo plazo son favorables. El dispositivo consigue y mantiene la corrección sin artrodesar la columna, lo que permite el desarrollo alveolar y maximiza la altura del tronco antes de la artrodesis vertebral definitiva.

También se han utilizado barras de crecimiento en los niños pequeños con escoliosis. Estos dispositivos tienen puntos de fijación en los extremos proximal y distal de la deformidad de la columna, con barras expansibles colocadas por vía subcutánea, que abarcan toda la longitud de la deformidad (fig. 699.5). Igual que el distractor torácico VEPTR, las barras de crecimiento requieren operaciones menores adicionales para alargar las barras dos veces al año, hasta la madurez esquelética o la artrodesis vertebral definitiva.

Los avances tecnológicos han permitido el desarrollo de barras de crecimiento con control magnético. Estos dispositivos, una vez insertados, se pueden alargar en la consulta, sin necesidad de futuras cirugías. Sin embargo, pueden existir complicaciones con dichos dispositivos que requieran cirugía de revisión. Además, la fusión final permanece como indicación una vez que el individuo alcanza la altura torácica adulta.

La técnica de guía de crecimiento de Shilla se ha desarrollado para permitir el crecimiento durante el tratamiento de la escoliosis de inicio precoz sin

necesitar procedimientos frecuentes de alargamiento. Se realiza una fusión limitada en el ápex de la curva, y un tornillo pedicular deslizante y una barra de construcción permiten el crecimiento longitudinal de la columna. Sin embargo, sigue habiendo una alta tasa de notificaciones tempranas de complicaciones.

Otra técnica es el grapado intervertebral. Esta técnica intenta modificar dinámicamente el crecimiento vertebral en individuos inmaduros con curvas más pequeñas. Las grapas se colocan a través de un abordaje, ya sea abierto o toracoscópico, a través del espacio del disco intervertebral (zona de crecimiento) en el lado convexo de la curva. Esta técnica mantiene la columna en una posición corregida y limita el crecimiento en el lado convexo, evitando la progresión de la curva y obteniendo la corrección gracias al crecimiento en el lado cóncavo. Del mismo modo que el grapado, las correas intervertebrales consisten en cuerdas flexibles ancladas con tornillos a la vértebra afectada, que permiten la corrección de la curva de manera dinámica mientras se logra un mayor movimiento que con las grapas. La indicación para el uso de correas es, por el momento, indeterminada. Teóricamente, los candidatos apropiados son pacientes con curvas de alguna forma flexibles y con crecimiento restante suficiente para permitir la corrección de la deformidad, pero que no tengan potencial de sobre corrección o necesidad de cirugías adicionales. Aún queda por ver si estas técnicas tendrán un papel definitivo en el tratamiento de los pacientes con escoliosis idiopática.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

699.2 Escoliosis congénita

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

DEFINICIÓN

La escoliosis congénita es una deformidad de la columna que resulta de un desarrollo óseo anormal de las vértebras. El crecimiento vertebral asimétrico, como resultado de una o más anomalías vertebrales, conduce a la curvatura espinal. Aunque la malformación esté presente al nacimiento, puede no llegar a ser clínicamente evidente hasta más tarde, conforme el crecimiento prograse.

ETIOLOGÍA

El desarrollo embrionario de la columna vertebral comienza en la quinta semana de gestación. Se produce una disrupción del proceso de desarrollo normal, lo que ocasiona un crecimiento anormal de una o más vértebras. A

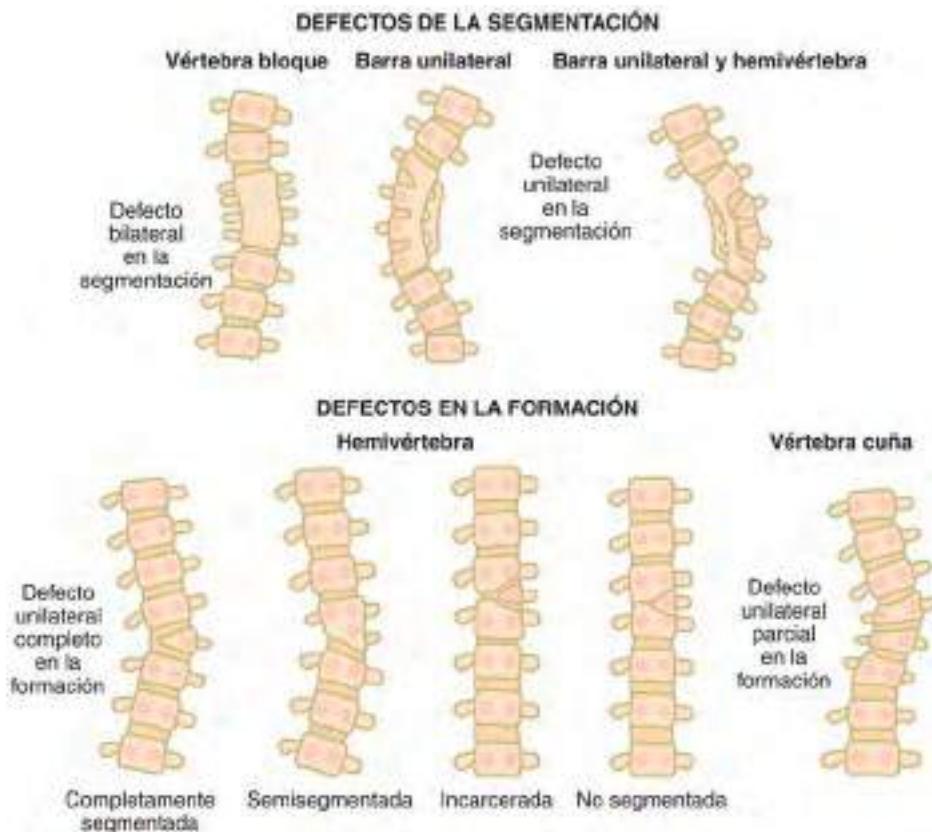


Fig. 699.6 Defectos de la segmentación y de la formación que pueden ocurrir durante el desarrollo de la columna vertebral. (De McMaster MJ: Congenital scoliosis. En Weinstein SL, editor: The pediatric spine: principles and practice, ed 2, Philadelphia, 2001, Lippincott Williams & Wilkins, p 163.).

vezes, este desarrollo anormal se asocia con otras anomalías del desarrollo adicionales o con una condición sindrómica conocida.

CONDICIONES ASOCIADAS

Generalmente, la disruptión durante el desarrollo no está limitada únicamente a la columna vertebral: es muy común que los niños con escoliosis congénita tengan malformaciones asociadas en otros órganos y sistemas, que deben ser descartadas. Casi el 60% de los pacientes con escoliosis congénita tienen otras malformaciones del desarrollo.

Se identifican anomalías genitourinarias en el 20-40% de los niños con escoliosis congénita, incluyendo agenesia renal unilateral, duplicación uretral, riñón en herradura y anomalías genitales. Aproximadamente el 2% de estos pacientes tienen una uropatía obstructiva silente que puede ser potencialmente mortal. Se debe realizar precozmente una ecografía renal a todos los niños con escoliosis congénita, y pueden ser necesarios también otros estudios, como la TC o la RM.

Se identifican anomalías cardíacas en el 10-25% de los pacientes. Se debe realizar una exploración cardiaca exhaustiva. Algunos médicos recomiendan una ecocardiografía de rutina.

En aproximadamente el 15-40% de los pacientes se identifican anomalías intraespinales. El término general que se aplica a este tipo de lesiones es disrafismo espinal (v. caps. 609 y 667). Entre los ejemplos se incluyen diastematomyelia, médula espinal hendida, lipomas intraespinales, quistes aracnoides, teratomas, senos dermoides, bandas fibrosas y *filum terminale* tenso. Los hallazgos cutáneos que pueden verse en pacientes con disrafismo espinal cerrado incluyen parches pilosos, hoyuelos o manchas cutáneas, seno dérmico y hemangiomas. Los lactantes con estas anomalías cutáneas sobre la columna vertebral pueden beneficiarse de una ecografía para descartar un disrafismo espinal oculto. La RM se difiere en pacientes mayores hasta la aparición de una indicación clínica, como la médula anclada, que puede presentarse como dolor de espalda o de la pierna, atrofia de la pantorrilla, deformidad progresiva unilateral del pie (especialmente cavovaro) y alteraciones de la función intestinal o de la vejiga.

CLASIFICACIÓN

La escoliosis congénita se clasifica por el tipo de anomalía del desarrollo: o bien una falta de formación o bien un fallo de segmentación. Además, las deformidades se describen por las características anatómicas de la vértebra afectada. El fracaso de la formación resulta en vértebras en cuña o en hemi-

vértebras. Los fracasos de la segmentación resultan en barras unilaterales o en bloques vertebrales. Por último, algunos casos de escoliosis congénita son el resultado de una combinación de fracaso de la formación y de fracaso de la segmentación (fig. 699.6). Una o más anomalías óseas pueden ocurrir de forma aislada o en combinación.

HISTORIA NATURAL

El riesgo de progresión depende del potencial de crecimiento de cada anomalía, que puede variar considerablemente. Se requiere un estrecho seguimiento radiológico. La progresión de estas curvas es más pronunciada durante los períodos de crecimiento rápido asociados a los primeros 2-3 años de vida y durante el estirón de la adolescencia.

Las características anatómicas de la vértebra malformada juegan un papel significativo en la progresión de la deformidad. La forma más grave de escoliosis congénita es una barra no segmentada unilateral con una hemivértebra contralateral. En esta anomalía, la columna vertebral está fusionada al lado de la barra no segmentada pero también tiene un centro de crecimiento en el otro lado, a nivel de la hemivértebra. Esta combinación de deformidades óseas de la columna ocasiona una curva rápidamente progresiva. Como resultado, todos los pacientes afectados, por lo general, requieren estabilización quirúrgica. Una barra unilateral no segmentada también se asocia a una progresión significativa y, en la mayoría de los casos, requerirá una intervención quirúrgica. Una hemivértebra aislada debe ser seguida de cerca, y muchas, pero no todas, se asociarán a una deformidad progresiva que necesite una intervención quirúrgica. Por el contrario, un bloque vertebral aislado tiene poco potencial de crecimiento y rara vez requiere tratamiento.

TRATAMIENTO

El diagnóstico precoz y el tratamiento temprano de las curvas progresivas son esenciales. Para la mayoría de las curvas congénitas no está indicado el tratamiento con corsé debido a su carácter estructural, excepto en raros casos para controlar curvas adicionales no asociadas a la anomalía ósea o para intentar retrasar la cirugía hasta alcanzar una edad segura para realizar el procedimiento. El tratamiento definitivo de las curvas progresivas es la artrodesis vertebral. Una vez que se identifica una anomalía ósea que es probable que progrese, se realiza la cirugía antes de que ocurra la progresión, lo que previene el desarrollo o una progresión inevitable de la deformidad de la columna. Si ya se ha desarrollado la deformidad,

es difícil de lograr la corrección quirúrgica y el riesgo de complicaciones neurológicas es alto.

A menudo se requiere una artrodesis vertebral tanto anterior como posterior, aunque con construcciones de tornillos pediculares la fusión posterior puede ser suficiente en algunos casos. Otros procedimientos también pueden estar indicados para la escoliosis congénita. En algunas deformidades se puede realizar una hemiepiáfisisodesis de la convexidad, fusionando solamente un lado de la columna vertebral para permitir cierta corrección de la deformidad conforme se produce el crecimiento en el lado no afectado de la curva. En casos seleccionados se puede extirpar por completo una hemivértebra, junto con la artrodesis de un segmento corto de la columna vertebral, a través de un abordaje posterior, y se puede obtener una mejor corrección y equilibrio de la columna vertebral. En algunos casos, es también necesaria una fusión definitiva al alcanzar madurez ósea. Además, las construcciones de crecimiento espinal o VEPTR se pueden utilizar para abarcar curvaturas secundarias a deformidades.

La cirugía en estos pacientes jóvenes sindrómicos no está exenta de riesgos. Puede haber complicaciones en casi el 85% y una tasa de mortalidad superior al 15% en los pacientes que se sometieron a tratamiento quirúrgico en todos los tipos de escoliosis de inicio precoz, incluyendo aquellos con escoliosis congénita, así como otros síndromes asociados que producen escoliosis de aparición precoz.

CIRCUNSTANCIA ESPECIAL: SÍNDROME DE INSUFICIENCIA TORÁCICA

Cuando están implicados múltiples niveles de la columna torácica en presencia de fusiones costales, una deformidad tridimensional progresiva de la pared torácica puede perjudicar el desarrollo y la función del pulmón. Este desarrollo se denomina *síndrome de insuficiencia torácica*. Como resultado del síndrome de insuficiencia torácica, la pared torácica no puede mantener la respiración normal lo que ocasiona una disminución de la esperanza de vida.

Se puede producir el síndrome de insuficiencia torácica en pacientes con varias entidades patológicas definidas como el síndrome de Jarcho-Levin (displasia espondilocostal o espondilotorácica) y el síndrome de Jeune (distrofia torácica asfixiante), así como los pacientes con deformidades vertebrales severas. Estos difíciles casos están siendo tratados con una técnica llamada toracoplastia de expansión, en la cual se expande gradualmente la caja torácica a lo largo del tiempo alargando de forma progresiva la pared torácica en la concavidad de la deformidad vertebral (o, en algunos casos, a ambos lados de la columna vertebral). El procedimiento consiste en una toracostomía en cuña de apertura, seguida de la colocación de una costilla protésica vertical expansible de titanio o VEPTR. A continuación, el implante se alarga a intervalos regulares (fig. 699.7). El objetivo principal es corregir gradualmente la deformidad de la pared torácica para mejorar la función pulmonar y, como objetivo secundario, la corrección de la deformidad vertebral asociada. Muchos estudios han investigado el uso de VEPTR en pacientes con escoliosis congénita. En pacientes con costillas asociadas fusionadas, la inserción de VEPTR con toracotomía abierta resulta en una mejoría de la función pulmonar. Además, la VEPTR se ha utilizado en pacientes sin fusión de costillas, pero con escoliosis congénita. En estos pacientes también se ha visto una mejoría en la altura de la columna torácica y una corrección de la curva asociada.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

699.3 Escoliosis neuromuscular, síndromes genéticos y escoliosis compensatoria

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

ESCOLIOSIS NEUROMUSCULAR

La escoliosis se observa con frecuencia en niños con enfermedades neuromusculares, como la parálisis cerebral, la distrofia muscular y las miopatías, la atrofia muscular espinal, la ataxia de Friedreich, el mielomeningocele, la poliomielitis y la artrrogriposis. Los niños con lesiones de la médula espinal también tienen alto riesgo de desarrollar una curvatura progresiva. La etiología y la historia natural de estos pacientes difieren de la escoliosis idiopática y de la escoliosis congénita. La mayoría de los casos se producen por debilidad y/o desequilibrio de la musculatura del tronco. La espasticidad también puede contribuir a la génesis de las curvas vertebrales. En algunos casos, como el mielomeningocele, pueden además estar presentes anomalías vertebrales congénitas, lo que contribuye aún más al desarrollo de la curva.



Fig. 699.7 A, Radiografía anteroposterior preoperatoria de un niño de 7 meses de edad con escoliosis congénita y fusión costal. Una reconstrucción tridimensional de una TC del tórax estimó que el volumen pulmonar del niño era de $173,2 \text{ ml}^3$. B, Radiografía anteroposterior después de la implantación de una costilla protésica vertical expansible de titanio y la realización de varias expansiones a lo largo de 33 meses. El volumen pulmonar mide ahora $330,3 \text{ ml}^3$, lo que constituye un aumento del 90,7%. (De Gollogly S, Smith JT, Campbell RM: Determining lung volume with three-dimensional reconstructions of CT scan data: a pilot study to evaluate the effects of expansion thoracoplasty on children with severe spinal deformities. J Pediatr Orthop 23:323-328, 2004.)



Fig. 699.8 La imagen muestra una curva larga en forma de «C» con la convexidad hacia el lado izquierdo y oblicuidad pélvica significativa, un patrón de curva visto a menudo en pacientes con escoliosis neuromuscular. (De Pruthi S: Scoliosis. En Coley BD, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 12, Philadelphia, 2013, WB Saunders, pp 135-108.)

Una deformidad en la columna vertebral es más común en los pacientes con un mayor grado de deterioro neurológico, por lo general los que no tienen la capacidad de caminar, y tienen un control inadecuado del tronco. Se diagnostica en más del 70% de los pacientes con parálisis cerebral que no pueden caminar y en más del 90% de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne.

El diagnóstico se sospecha en la exploración física. En los pacientes no deambulantes, el patrón de la curva más común es una larga curva toracolumbar o curva lumbar en forma de «C» (fig. 699.8). La curva se asocia típicamente a oblicuidad pélvica, que puede perjudicar el equilibrio en sedestación. En contraste, los pacientes ambulatorios con diagnósticos tales como la ataxia de Friedreich pueden tener patrones de curva más similares a los de la escoliosis idiopática.

En los pacientes que deambulan, la exploración es similar al examen físico descrito anteriormente para la escoliosis idiopática. En los que no deambulan, se inspecciona la espalda con el paciente sentado en posición vertical. Debe registrarse cualquier asimetría. Estos pacientes a menudo necesitan

apoyarse en sus manos para mantener la posición vertical. Si se observa cualquier asimetría progresiva en la curva, se deben solicitar proyecciones AP y lateral en sedestación. Dado que el tratamiento profiláctico o los corsés no alteran la historia natural de la enfermedad, nuestra preferencia consiste en establecer el diagnóstico por la clínica y obtener las radiografías si se observa que la curva progresó.

El curso clínico de los pacientes con escoliosis neuromuscular depende de la gravedad de la afectación neuromuscular, así como de la naturaleza de la enfermedad subyacente. Las enfermedades progresivas se asocian a menudo con curvas progresivas. Las consecuencias de una escoliosis progresiva en los pacientes con patología neuromuscular implican tanto a la función, especialmente al equilibrio en sedestación y de pie, como a la facilidad para la higiene y el cuidado personal. Puede esperarse una disfunción pulmonar con la deformación gradual de la caja torácica y del eje vertebral, así como con el colapso de la columna vertebral que causa que la pelvis comprima la caja torácica. Se ve afectada la función del diafragma, y los cambios en el volumen torácico y en la arquitectura de la pared torácica, sin duda, exacerbán la disfunción pulmonar producida por la debilidad muscular subyacente. La función pulmonar puede ser difícil de documentar en algunos pacientes, especialmente en aquellos con parálisis cerebral severa. Además, los pacientes con cierta capacidad inicial para caminar pueden perderla por completo con el avance de la escoliosis. Las curvas asociadas a oblicuidad pélvica producen presiones asimétricas durante la sedestación, que pueden limitar la capacidad del paciente para permanecer sentado y, en ocasiones, causar úlceras de decúbito. Los pacientes también pueden experimentar dolor debido a la presión de la caja torácica sobre la cresta ilíaca.

El tratamiento de la escoliosis neuromuscular depende de la edad del paciente, del diagnóstico subyacente y de la magnitud de la deformidad. El objetivo es lograr o mantener la columna recta sobre una pelvis nivelada, especialmente en pacientes que no deambulan, e intervenir de forma precoz antes de que la magnitud y la rigidez de la curva alcancen gran severidad. Las curvas neuromusculares a menudo continúan progresando después de la madurez esquelética. Las curvas de más de 40-50 grados seguirán empeorando con el tiempo. El tratamiento con corsé no modifica la historia natural de la escoliosis neuromuscular, y los apoyos estándar utilizados para la escoliosis idiopática son mal tolerados por los pacientes neuromusculares. Una ortesis vertebral no rígida puede mejorar el equilibrio en sedestación y facilitar los cuidados, aunque no altera la historia natural de la enfermedad.

Se recomienda una artrodesis vertebral a los pacientes con curvaturas progresivas mayores de 40-50 grados. Las indicaciones difieren en función del diagnóstico subyacente. Por ejemplo, a los pacientes con distrofia muscular de Duchenne se les recomienda con frecuencia la cirugía cuando sus curvas avanzan más allá de los 20-30 grados, antes de que la disminución prevista en la función pulmonar o cardíaca aumente el riesgo quirúrgico o comprometa su capacidad para tolerar la intervención. Los pacientes ambulatorios con curvaturas similares a las observadas en la escoliosis idiopática son tratados siguiendo principios similares a los de etiología idiopática. Los pacientes que no tienen la capacidad de deambular y que presentan oblicuidad pélvica se suelen tratar mediante una larga artrodesis vertebral desde la columna torácica superior a la pelvis o en la porción baja de la columna lumbar en casos seleccionados. Tras esta intervención no es necesario utilizar corsé. En pacientes con cuadriplejia espástica que no tienen capacidad de deambular se deben individualizar las decisiones de tratamiento, basándose en la pérdida de la función, el potencial de mejorar la higiene o el cuidado personal y los deseos de la familia y/o los cuidadores. Estas decisiones terapéuticas son complejas, y estudios recientes han demostrado beneficios en el uso de asistencia formal en la toma de decisiones para comprender los riesgos y beneficios del tratamiento.

Aunque las complicaciones son relativamente frecuentes en comparación a los pacientes con curvas no producidas por enfermedades neuromusculares, la literatura disponible sugiere que la mayoría de los pacientes se benefician en términos de función y facilidad para los cuidados. Para identificar mejor a los pacientes con riesgo de complicaciones, muchos estudios se han centrado en identificar los factores de riesgo prequirúrgicos. Un estudio identificó que los pacientes que no pueden caminar y aquellos con una curvatura mayor o igual a 60 grados tenían un riesgo significativamente mayor de complicaciones postoperatorias graves, incluyendo fiebre, neumonía, infección y problemas de la herida. Las bombas de baclofeno no se han asociado con un aumento en el riesgo de complicaciones.

Otro estudio reciente ha identificado la gastrostomía percutánea como factor de riesgo postquirúrgico. El aumento de pérdida de sangre se consideró como riesgo independiente para complicaciones mayores intraoperatorias en otro estudio. Una puntuación de ASA ≥ 3 , un IMC en percentil ≥ 95 y una pelvis con fusión extensa se han asociado con mayor riesgo de infecciones en el postoperatorio. Un estudio subclasiﬁca a los pacientes con el Sistema de Clasificación de la Función Motora Gruesa (SCFMG) en cinco

niveles según el riesgo que presentan de complicaciones tras una artrodesis. Estos pacientes tienen limitaciones funcionales severas y presentan un alto riesgo de complicaciones perioperatorias, aunque no es igual en todos los casos en lo referente a factores de riesgo. Se han identificado cuatro subgrupos, basados en la presencia de gastrostomía percutánea, traqueostomía, antecedente de convulsiones y estatus no verbal. Los pacientes sin ningún riesgo de los antes mencionados se subclasiﬁcan como 5.0; un factor de riesgo asociado se subclasiﬁca como 5.1; dos factores como 5.2; tres o más factores de riesgo como 5.3. La tasa de complicaciones mayores en pacientes con SCFMG de 5.0 fue del 12%, mientras que en aquellos con 5.3 se obtuvo una tasa de complicaciones mayores del 49%.

SÍNDROMES Y TRASTORNOS GENÉTICOS

Este grupo diverso de enfermedades incluyen la neurofibromatosis (v. cap. 614.1), la osteogénesis imperfecta (v. cap. 721), las enfermedades del tejido conectivo como el síndrome de Marfan (v. cap. 722), el síndrome de Ehlers-Danlos (v. cap. 679) y el síndrome de Prader-Willi (v. cap. 98), entre otros muchos. Durante las visitas al médico de atención primaria, este debe explorar de forma rutinaria la columna vertebral de estos pacientes. Al igual que en otros tipos de escoliosis, el seguimiento y el tratamiento se basan en la edad del paciente, el grado de deformidad, si se ha documentado la progresión y el diagnóstico subyacente.

ESCOLIOSIS COMPENSATORIA

La **dismetria** es un diagnóstico clínico común y, por lo general, se asocia con una pequeña curvatura lumbar compensadora (v. cap. 696). Esta es una de las causas de falsos positivos en los exámenes de detección. Los pacientes con desigualdad en la longitud de las piernas pueden tener una inclinación pélvica hacia la extremidad más corta y posteriormente pueden desarrollar una curva lumbar asociada. El vértice de la curva apunta hacia la pierna más corta. Hay pocos datos que sugieran que una pequeña curva lumbar compensadora sitúe al paciente en riesgo de progresión o de dolor de espalda. Sin embargo, los niños con dismetria también pueden tener escoliosis idiopática o congénita. Se puede obtener una radiografía en bipedestación con un bloque debajo del pie de la extremidad más corta, lo que corrige la diferencia de longitud de las piernas y nivela la pelvis. Si la curvatura desaparece cuando se corrige la dismetria, se trata de una curva compensadora. Una prueba de imagen alternativa es una radiografía AP con el paciente sentado.

En los trastornos neuromusculares como la poliomielitis (v. cap. 276) o la parálisis cerebral (v. cap. 616.1), una contractura en aducción o abducción de la cadera, que se describe como una contractura infrapélvica fija, puede tener una escoliosis lumbar compensadora asociada para mantener el equilibrio en bipedestación. Para los pacientes que deambulan, una contractura fija de 10 grados se traducirá en una discrepancia aparente de 3 cm en la longitud de las piernas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

699.4 Cifosis

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

La columna torácica normal tiene de 20 a 50 grados de cifosis medida desde la T3 a la T12 utilizando el método de Cobb sobre una radiografía lateral en bipedestación de la columna. Una cifosis torácica por encima del rango normal se denomina hipercifosis. Estos pacientes pueden presentar problemas estéticos y/o dolor de espalda. Una cifosis postural flexible puede ser hipercorregida de forma voluntaria o mediante ajustes posturales, mientras que una cifosis rígida no puede ser corregida pasivamente. Las causas de la cifosis rígida incluyen, entre otras, la enfermedad de Scheuermann y la cifosis congénita. La tabla 699.2 enumera las condiciones asociadas a hipercifosis.

La evaluación y el tratamiento dependen del diagnóstico subyacente, del grado de deformidad y de su flexibilidad, de si la deformidad es progresiva y de si existen síntomas.

CIFOSIS FLEXIBLE (CIFOSIS POSTURAL)

La cifosis postural es una preocupación estética común y suele ser reconocida por los padres y compañeros del paciente. Los adolescentes con cifosis postural pueden corregir la curvatura de manera voluntaria. Una radiografía lateral en bipedestación mostrará un aumento de la cifosis aunque no haya cambios patológicos en las vértebras involucradas. No hay pruebas que sugieran que la cifosis postural progrese a una deformidad estructural. Aunque a veces los pacientes refieren malestar o dolor leve, no hay pruebas de que esta entidad provoque síntomas o alteraciones a largo plazo en la función o

Tabla 699.2 Condiciones asociadas con hipercifosis

- Traumatismo que ocasiona fracturas vertebrales
- Infecciones vertebrales de origen bacteriano, tuberculosis y enfermedades fúngicas
- Enfermedades metabólicas como la osteogénesis imperfecta u osteoporosis
- Iatrogénica (laminectomía, radioterapia vertebral)
- Enfermedades neuromusculares
- Neoplasias
- Congénita/del desarrollo
 - Trastornos del colágeno, como el síndrome de Marfan
 - Displasias como la neurofibromatosis, la acondroplasia y las mucopolisacaridosis

en la calidad de vida. La base del tratamiento es tranquilizar al paciente. Se puede considerar la fisioterapia para el malestar muscular. A pesar de que fortalecer los músculos del tronco tiene beneficios para la mayoría de los pacientes, no hay datos que sugieran que se pueda obtener una alteración permanente en la alineación. Ni los corsés ni la cirugía juegan un papel en el tratamiento de esta entidad.

CIFOSIS ESTRUCTURAL

Cifosis de Scheuermann

La enfermedad de Scheuermann es la forma más común de hipercifosis estructural y se define por un acuñamiento en una radiografía lateral de más de 5 grados en tres o más cuerpos vertebrales consecutivos en el vértice de la deformidad. Además, el vértice de la cifosis torácica se sitúa por debajo de lo esperado. Otros hallazgos radiológicos incluyen irregularidades de los platillos vertebrales y nódulos de Schmorl, que son hernias del disco vertebral hacia la superficie del cuerpo vertebral. La etiología continúa siendo desconocida, pero lo más probable es que se deba a la influencia de las fuerzas mecánicas en un individuo genéticamente susceptible. Muestras histológicas tomadas de pacientes con enfermedad de Scheuermann han mostrado un patrón desordenado de osificación endocondral. Sin embargo, no queda claro si estos hallazgos son el resultado primario de un proceso patológico genético o metabólico, o simplemente el resultado secundario a una sobrecarga mecánica. La incidencia publicada varía desde el 0,4% al 10%, y afecta a los varones tres veces más frecuentemente que a las mujeres.

Exploración física y manifestaciones clínicas

Se debe examinar al paciente desde un lado. Se aprecia una hipercifosis de la columna torácica típicamente asociada con un contorno agudo. El vértice de la deformidad se suele localizar en la columna torácica inferior. Los pacientes no son capaces de corregir la deformidad de forma voluntaria. El dolor es una queja relativamente común; normalmente es leve y se localiza cerca del vértice de la cifosis. Los síntomas son intermitentes, rara vez severos, y en ocasiones limitan ciertas actividades. Los síntomas neurológicos no son frecuentes.

Evaluación radiológica

El protocolo de imagen estándar incluye las radiografías AP y lateral en bipedestación (fig. 699.9). Para la vista lateral se recomienda una técnica específica y estandarizada en la que los brazos están cruzados sobre el pecho. Además de los hallazgos diagnósticos indicados anteriormente, es frecuente apreciar una escoliosis leve. Con menor frecuencia, se puede identificar una espondilolistesis en la radiografía lateral.

Historia natural

El tratamiento depende de la edad del paciente, del grado de deformidad y de si existen síntomas. Durante la adolescencia, los pacientes con cifosis de Scheuermann pueden tener más dolor de espalda que los otros adolescentes, pero esto suele mejorar después de la madurez esquelética. Con respecto al dolor de espalda, varios estudios no han encontrado ninguna diferencia entre los pacientes con Scheuermann y los controles, mientras que otros han observado una mayor incidencia de dolor continuo de espalda. La autoestima de los pacientes, la participación en las actividades de la vida diaria y las actividades recreativas, así como el nivel de la educación no son diferentes de los de la población general. Las deformidades cifóticas mayores de 90 grados son más propensas a ser estéticamente inaceptables, sintomáticas y progresivas. Las deformidades mayores de 100 grados pueden estar asociadas a una disfunción pulmonar restrictiva.



Fig. 699.9 Radiografía lateral en bipedestación de un niño de 14 años con una cifosis de Scheuermann grave. La cifosis mide 92 grados entre T3 y T12. Se observa el acuñamiento de las vértebras en T6, T7, T8 y T9. La cifosis torácica normal es menor o igual a 40 grados.

Tratamiento

Hay pocas pautas claras para el tratamiento, por lo que las decisiones terapéuticas deben ser individualizadas. Los pacientes esqueléticamente inmaduros con deformidad leve pueden beneficiarse de un programa de ejercicios de hiperextensión, pero los efectos de esta estrategia en el alivio del dolor y la alineación de la columna, o la historia natural, siguen sin conocerse. Los pacientes con un potencial de crecimiento de más de 1 año y una cifosis mayor de 55-60 grados pueden beneficiarse de un corsé. En las curvas con el vértice por encima de la T7 se recomienda un corsé de Milwaukee, que se extiende hasta el cuello, mientras que las curvas con un vértice por debajo de este nivel a menudo se pueden tratar mediante una ortesis toracolumbar. El corsé debe ser usado hasta 23 horas al día. También se puede considerar la aplicación de yesos seriados o el establecimiento de un programa de estiramientos para ganar flexibilidad antes de la colocación de la ortesis. El objetivo del corsé es prevenir la progresión.

Con poca frecuencia se puede conseguir una mejoría permanente en la alineación. Los pacientes con madurez esquelética, con poco o ningún dolor y estética aceptable no necesitan tratamiento. En los escasos de pacientes con una deformidad progresiva mayor de 70-80 grados, que no están satisfechos con su apariencia estética o que tienen dolor de espalda persistente a pesar de las medidas no quirúrgicas, se puede considerar una artrodesis vertebral. Un estudio reciente del Grupo de Estudio de las Deformidades de la Columna mostró que aquellos pacientes en los que se realiza cirugía tienen peores puntuaciones del dolor y un mayor IMC que aquellos que se trajeron exitosamente de forma conservadora. Generalmente se realiza una artrodesis vertebral posterior instrumentada desde la columna torácica superior a la columna lumbar media, con osteotomías de la columna vertebral para favorecer el acortamiento posterior cuando se corrige la deformidad aplicando fuerzas de compresión. Algunos cirujanos han recomendado una liberación vertebral anterior (discectomías y artrodesis), además de la artrodesis posterior; sin embargo, este procedimiento se ha realizado con menos frecuencia debido a los mayores riesgos neurológicos de esta técnica combinada, ya que se alarga la columna vertebral durante la corrección. En general, estos procedimientos quirúrgicos acarrean un mayor riesgo que las fusiones practicadas en EIA. Un estudio reciente encontró que las complicaciones mayores eran

3,9 veces más probables tras una cirugía de cifosis de Scheuermann que tras una de EIA, siendo el mayor número de niveles fusionados un factor de riesgo independiente para complicaciones.

CIFOSIS CONGÉNITA

La cifosis congénita se debe a anomalías congénitas de las vértebras. En el fallo de formación anterior (tipo I) no se forma una porción del cuerpo vertebral. Habitualmente se identifica la cifosis resultante después del nacimiento, y acarrea un alto riesgo de progresión y disfunción neurológica. La disfunción de la médula espinal comúnmente resulta de la compresión en el vértice de la deformidad. El segundo tipo de cifosis congénita implica un fallo de la segmentación anterior, en la que se fusionan dos vértebras (tipo II). Los elementos posteriores de la columna siguen creciendo, pero la columna anterior no, resultando en una cifosis de progresión variable y un riesgo mucho menor de disfunción neurológica. Los pacientes deben ser seguidos de cerca, y en un número significativo de casos se requiere tratamiento. Al igual que en la escoliosis congénita, se deben descartar anomalías de otros sistemas orgánicos.

El tratamiento depende del tipo de malformación, del grado de deformidad y de si están presentes síntomas neurológicos. La ortesis es ineficaz, y el tratamiento quirúrgico es la única opción para las curvas progresivas. Dado que la historia natural de las deformidades de tipo I es tan pobre, generalmente se realiza una artrodesis vertebral poco después de hacer el diagnóstico. Los objetivos quirúrgicos son prevenir o tratar las deformidades cifóticas y evitar el deterioro neurológico, al tiempo que se maximiza el crecimiento vertebral en la medida de lo posible. Esto normalmente implica alguna forma de artrodesis vertebral limitada, que puede incluir componentes anteriores y/o posteriores, con o sin resección del remanente vertebral, y con o sin instrumentación. Idealmente, solo se fusiona un segmento corto de la columna vertebral para tratar de maximizar la altura del tronco. Las deformidades causadas por un fallo en la segmentación anterior también requieren estabilización espinal en algunos casos, pero la progresión es típicamente más lenta, y los pacientes a menudo son controlados durante años para determinar si se requiere estabilización quirúrgica.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Tabla 699.3 Diagnóstico diferencial del dolor de espalda

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Discitis*
Osteomielitis vertebral (piógena, tuberculosa)
Absceso epidural vertebral
Mielitis transversa
Pielonefritis*
Absceso perirrenal
Pancreatitis
Absceso muscular paraespinal, miositis
Absceso del psoas
Endocarditis
Osteomielitis pélvica o miositis
Enfermedad inflamatoria pélvica

ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Artritis idiopática juvenil pauciarticular*
Artritis reactiva
Espondilitis anquilosante
Artritis psoriásica
Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn
Fibrosis, fibromialgia

ENFERMEDADES DEL DESARROLLO

Espondilolistesis (en la adolescencia)*
Espondilolistesis (en la adolescencia)*
Enfermedad de Scheuermann (en la adolescencia)*
Escoliosis
Malformación de Chiari tipo 1 con o sin siringomielia
Disrafismo espinal

699.5 Dolor de espalda en los niños

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

Con una prevalencia a lo largo de la vida superior al 70%, solo el resfriado común afecta a los individuos con mayor frecuencia que el dolor de espalda. El dolor de espalda es un síntoma frecuente en el paciente pediátrico y adolescente, con estudios que demuestran tasas de prevalencia de 1 año entre el 7-58% de los adolescentes. Los factores de riesgo incluyen aumento del crecimiento, género femenino, antecedentes familiares, excesiva participación deportiva o tareas manuales y, posiblemente, cargar una mochila pesada. El dolor de espalda puede ser una manifestación física de factores psicosociales en los adolescentes, al igual que en los adultos. Tradicionalmente, en el paciente pediátrico más joven con dolor de espalda se consideraba justificado realizar una evaluación clínica agresiva dado que la probabilidad de establecer un diagnóstico específico era alta. Sin embargo, la incidencia del dolor de espalda en niños y adolescentes ha aumentado (o ha sido mejor estudiada), mientras que la proporción de pacientes con una patología diagnosticable está disminuyendo. Un gran estudio de cohorte reciente no fue capaz de encontrar ningún diagnóstico concreto en el 78% de los pacientes. Estas tendencias complican la determinación del enfoque adecuado para el diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico diferencial es amplio ([tabla 699.3](#)). Dada la posibilidad de que exista una patología grave, debe realizarse una historia completa y una exploración minuciosa en todos los pacientes con dolor de espalda, descartando los signos de alarma de sospecha diagnóstica.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Es necesario realizar una anamnesis cuidadosa y completa. Identificar la localización, el carácter y la duración de los síntomas. Se debe buscar cualquier antecedente de traumatismo agudo o de actividades físicas repetitivas. Hay que identificar a los pacientes con alto riesgo debido a actividades deportivas, incluyendo delanteros de rugby o gimnastas, que tienen una alta incidencia de espondilolisis. Los síntomas compatibles con una etiología neoplásica o infecciosa incluyen dolor constante o incesante, que no se alivia con el reposo y que despierta al paciente del sueño. La fiebre, los escalofríos, la sudoración nocturna o los síntomas constitucionales de pérdida de peso o

TRAUMATISMO MECÁNICO Y ANOMALÍAS

Distensión/esguince muscular*
Anomalías de la cadera y la pelvis
Hernia de disco (poco frecuente)
Osteoporosis juvenil (poco frecuente)
Síndromes por sobreuso (común en atletas, gimnastas y bailarines)*
Fracturas vertebrales por sobrecarga
Esguince lumbosacro*
Lesión por cinturón de seguridad
Traumatismo (lesión directa; p. ej., accidente de tráfico)*
Esguince por uso de mochilas pesadas

NEOPLÁSICAS

Tumores vertebrales primarios (sarcoma osteogénico, sarcoma de Ewing)
Tumor metastásico (neuroblastoma, rabdomiosarcoma)
Tumor medular primario (neuroblastoma, lipoma, quistes, astrocitoma, ependimoma)
Tumor maligno de médula ósea (LLA, linfoma)
Tumores benignos (granuloma eosinofílico, osteoma osteoide, osteoblastoma, quiste óseo)

OTRAS

Calcificación del espacio intervertebral (idiopática, tras discitis)
Reacción de conversión
Anemia de células falciformes*
Litiasis renal
Hemolisis (aguda)
Hematocolpos
Dolor posprocedimiento tras punción lumbar

*Común.

LLA, leucemia linfocítica aguda.

Modificada de Behrman R, Kliegman R, editors: *Nelson essentials of pediatrics*, ed 2, Philadelphia, 1994, WB Saunders, p 711.

malestar general son síntomas de alerta adicionales para procesos infecciosos o neoplásicos.

Los síntomas de disfunción neurológica pueden pasar desapercibidos. Se debe preguntar a los pacientes sobre la presencia de síntomas radiculares, alteración de la marcha, debilidad muscular, variaciones de la percepción, atrofia muscular y alteraciones en la función intestinal o vesical.

El examen físico incluye una evaluación musculoesquelética y neurológica completa. El paciente debe ser desvestido de manera adecuada para la exploración. Se inspecciona al paciente desde la parte posterior y desde el lateral, para identificar cualquier alteración en la alineación en el plano frontal o sagital. Se evalúa la amplitud de movimiento en flexión, extensión y flexión lateral. La reproducción del dolor con la extensión sugiere patología localizada en los elementos posteriores de la columna vertebral, como una espondilólisis. La flexión anterior exacerba el dolor vinculado a trastornos de la parte anterior de la columna vertebral (cuerpo vertebral o disco), como una hernia de disco o una discitis. Para evaluar la flexión de la columna en los niños más pequeños se les puede pedir que recojan un objeto del suelo.

La palpación revelará cualquier área circunscrita de dolor en los elementos óseos posteriores de la columna vertebral o los músculos e identificará los espasmos musculares o esguinces.

Como el dolor de espalda puede ser referido, debe realizarse una exploración abdominal, y también debe considerarse una evaluación ginecológica. La patología de la articulación sacroiliaca también puede imitar el dolor lumbar bajo. Se debe comprobar el dolor en esta articulación mediante la compresión de las alas ilíacas o aplicando rotación externa a la cadera (prueba de Faber).

Se debe realizar una exploración neurológica detallada, incluyendo la evaluación de la fuerza muscular, la sensibilidad, la propiocepción y los reflejos. Una posible mielopatía se evalúa mediante la realización de la prueba de Babinski, valorando la presencia de hiperreflexia y comprobando si existe un *clonus* mantenido o de más de tres sacudidas. Se debe estudiar el reflejo abdominal cutáneo superficial acariciando suavemente la piel en cada uno de los cuatro cuadrantes que rodean el ombligo. Normalmente, el ombligo se moverá hacia el área estimulada. Una exploración normal incluye la simetría en la respuesta a ambos lados de la línea media, incluso si no se puede obtener el reflejo en ningún lado. Un examen anormal sugiere la presencia de una anomalía sutil de la función de la médula espinal, más comúnmente siringomielia. Se debe realizar la prueba de elevación de la pierna recta para comprobar la tensión de la raíz nerviosa debido a una hernia de disco, una espondilolistesis u otra patología. Esta prueba debe reproducir los síntomas neurológicos distales a la rodilla.

TOMA DE DECISIONES MÉDICAS

Una historia detallada y un examen físico son los componentes más importantes de la evaluación inicial; deben centrarse en la identificación de *síntomas de alarma* y diferenciar entre el dolor de espalda mecánico y el no mecánico. Los hallazgos compatibles con una etiología no mecánica justifican una evaluación más agresiva y/o la derivación precoz del paciente ([tabla 699.4](#)).

Los pacientes con dolor de espalda mecánico o muscular y síntomas relacionados con la actividad y que mejoran con el reposo se tratan normalmente con reposo o restricción de la actividad y analgésicos no narcóticos. Puede considerarse la fisioterapia para fortalecer el núcleo. Se pide al paciente que regrese a la consulta pasadas 4-6 semanas para ver la evolución. La realización de radiografías simples normalmente depende del criterio del facultativo. Si no hay signos de alarma, se debe considerar aplazar las radiografías debido a los efectos adversos acumulativos de la exposición a la radiación. Los pacientes que presentan signos de alarma o los que no han mejorado después de 6 semanas de tratamiento conservador son objeto de un estudio más detallado.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA Y DE LABORATORIO

Cuando se indican pruebas diagnósticas complementarias, las pruebas de imagen iniciales de elección son las proyecciones AP y lateral de la región afectada de la columna. Algunos médicos también solicitan radiografías oblicuas de la columna lumbar cuando consideran la posibilidad de una espondilólisis. Si las radiografías simples son normales, se consideran las técnicas de imagen avanzadas incluyendo la gammagrafía ósea de tres fases con tecnecio, la tomografía computarizada de emisión por fotón único (SPECT) si se sospecha espondilólisis, la tomografía computarizada para ver detalles óseos y la resonancia magnética para ver partes blandas en detalle o áreas de inflamación ósea. Cada una tiene sus ventajas y desventajas, y no se dispone de evidencias basadas en pruebas para guiar el diagnóstico del dolor de espalda en la población pediátrica.

Tabla 699.4

Hallazgos compatibles con una etiología no mecánica de dolor de espalda

- Antecedentes de traumatismo (incluido no accidental)
- Dolor que despierta al paciente del sueño
- Dolor constante que no se alivia con el reposo
- Síntomas constitucionales o sistémicos: fiebre, escalofríos, malestar general, pérdida de peso
- Cualquier disfunción neurológica incluyendo debilidad, entumecimiento, dolor radicular, alteraciones de la marcha, o alteraciones intestinales y vesicales
- Anomalías en la alineación vertebral
- Dolor óseo a la palpación o existencia de un escalón vertebral
- Dolor significativo con las pruebas de provocación (flexión o extensión de la columna)
- Prueba de elevación de la pierna recta positiva con síntomas neurológicos por debajo de la rodilla
- Examen neurológico anormal

Cuando existen signos sistémicos o síntomas constitucionales debe realizarse un hemograma con fórmula, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva. En ciertos casos están indicadas pruebas de laboratorio para detectar enfermedades inflamatorias, como la artritis idiopática juvenil, las espondiloartropatías seronegativas y la espondilitis anquilosante.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

699.6 Espondilólisis y espondilolistesis

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

La **espondilólisis** representa un defecto en la porción interarticular, el segmento óseo que conecta las facetas articulares superior e inferior de la vértebra. Se cree que es el resultado de esfuerzos de hiperextensión repetitivos, en los que las fuerzas de compresión se transmiten desde la faceta articular inferior de la vértebra superior a la *pars interarticularis* de la vértebra inferior. Una fractura por estrés, unilateral o bilateral, puede progresar a una espondilólisis. En muchos casos, esta fractura de estrés no consolida, lo que resulta en la formación de una falsa articulación o seudoartrosis, que permite el movimiento a través de esta zona ósea donde normalmente no debería existir movimiento.

La espondilólisis es frecuente en los atletas que participan en actividades repetitivas de hiperextensión vertebral, especialmente gimnastas, delanteros de rugby, levantadores de pesas y luchadores. Aproximadamente el 4-8% de toda la población infantil se ve afectada, por lo que es la causa más común de dolor de espalda en los adolescentes cuando se puede establecer el diagnóstico. Los pacientes con excesiva lordosis en la columna lumbar pueden estar predisponentes a desarrollar una espondilólisis; también se ha sugerido un componente genético. La lesión es más común en L5, pero también puede ser identificada en los niveles lumbares superiores.

La **espondilolistesis** representa un deslizamiento hacia delante de una vértebra sobre otra y se identifica en, aproximadamente, el 4-5% de la población. Existen múltiples causas de espondilolistesis, incluyendo la displásica/congénita, la ístmica (debido a una fractura por estrés de la *pars interarticularis*), la traumática y la neoplásica. En los niños y adolescentes, los tipos más comunes son la displásica y la ístmica. Entre el 5 y el 15% de los pacientes con espondilólisis desarrollarán espondilolistesis.

La espondilolistesis se valora en una radiografía lateral en bipedestación de la unión lumbosacra de acuerdo con: 1) el porcentaje de traslación en dirección anterior de una vértebra sobre la otra; 2) el ángulo de desplazamiento, que mide la rotación de las vértebras implicadas en el plano sagital (ángulo de desplazamiento); y 3) la posición relativa del sacro durante la postura erguida. Por ejemplo, un deslizamiento de grado 1 en L5 sobre S1 tiene un desplazamiento anterior de L5 <25% de la anchura del cuerpo vertebral de S1. Del mismo modo, el deslizamiento de grado 2 es del 25-50%, de grado 3 es del 50-75% y de grado 4 es del 75-100%. La *espondiloptosis*, o grado 5, describe el desplazamiento completo de un cuerpo vertebral con respecto al nivel inferior. Tanto el ángulo de desplazamiento, que muestra el grado en que la vértebra superior está flexionada hacia delante con respecto a la vértebra subyacente, como la verticalidad del sacro, tienen un efecto significativo en el equilibrio sagital o relación del eje sagital de carga de peso con respecto a los segmentos corporales.

Las alteraciones del equilibrio sagital pueden estar asociadas a una flexión compensadora de las rodillas durante la deambulación, contracturas y/o espasmos de los isquiotibiales y dolor de espalda.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En ocasiones, la espondilólisis puede ser asintomática y ser diagnosticada incidentalmente en las imágenes obtenidas por otras razones. Por lo general, sin embargo, cursa con dolor lumbar mecánico que puede irradiarse a los glúteos, con o sin espasmo de los músculos isquiotibiales. Los síntomas neurológicos son raros en los pacientes con espondilólisis. Sin embargo, los pacientes con espondilolistesis pueden experimentar síntomas neurológicos debido a la compresión de las raíces nerviosas, lo que causa radiculopatía o incluso un síndrome de cola de caballo, una urgencia quirúrgica en la que se ve afectada la función del intestino y de la vejiga.

EXPLORACIÓN

Los pacientes con espondilólisis suelen tener molestias con la extensión o la hiperextensión de la columna. Las pruebas de provocación pueden incluir mantener la columna vertebral extendida durante 10-20 segundos para ver si se reproduce dolor de espalda. Puede haber malestar a la palpación de la apófisis espinosa de la vértebra involucrada. Los pacientes con grados más altos de espondilolistesis presentan una pérdida de la lordosis lumbar, aplanamiento de las nalgas en la inspección visual y un sacro vertical debido a la rotación posterior de la pelvis. Se puede palpar un escalón entre las apófisis espinosas de las vértebras involucradas. La contractura de los isquiotibiales se valora midiendo el ángulo poplítico. Con la cadera flexionada a 90 grados se extiende totalmente la cadera contralateral para nivelar la pelvis. A continuación, se extiende la rodilla de forma pasiva y se determina el ángulo poplítico, que representa el ángulo entre el muslo (vertical) y el eje de la pierna. Es esencial un examen neurológico minucioso y completo.

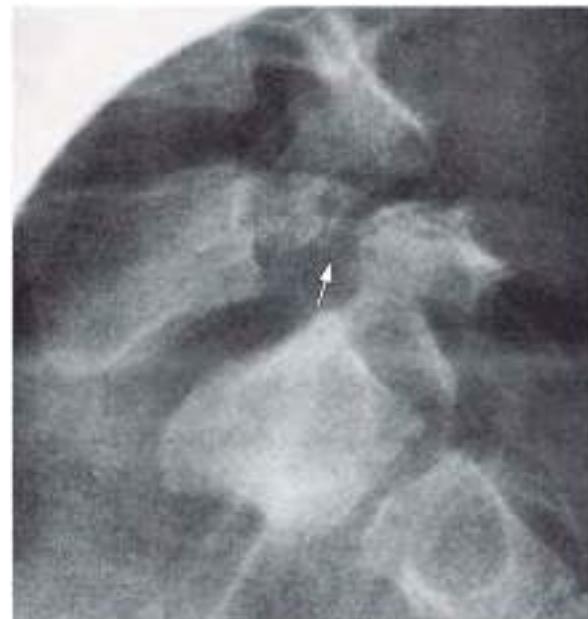
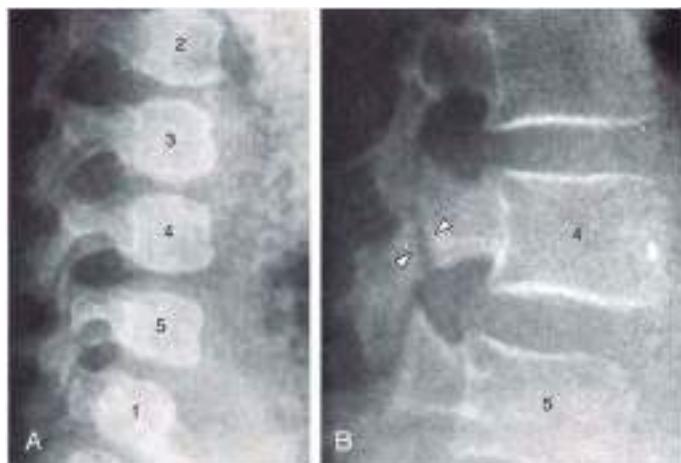
EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

La evaluación inicial de la región lumbar debe incluir proyecciones AP y lateral de alta calidad. Algunos autores también prefieren obtener radiografías oblicuas, que demuestren el clásico hallazgo del «terrier escocés» en la *pars interarticularis*. Normalmente, la columna lumbar en proyecciones oblicuas aparece con la figura de «perro escocés» (conocido como terrier escocés) con los procesos transversos formando la nariz, los pedículos el ojo y la *pars interarticularis* formando el cuello; en la espondilólisis, la *pars interarticularis* tendrá un defecto o rotura, imitando un «collar» en la radiografía. Un estudio reciente sugiere que la obtención de cuatro proyecciones no ofrece mayor precisión diagnóstica que dos radiografías. Si también existen hallazgos sugeritivos de escoliosis o hipercifosis se pueden realizar telerradiografías AP y lateral de la columna entera en bipedestación (figs. 699.10 y 699.11). En pacientes con radiografías simples normales, los estudios de imagen tradicionales incluyen un escáner óseo con SPECT, que puede ayudar a diagnosticar una espondilólisis durante la etapa más temprana de la reacción de estrés, antes de que se produzca la fractura por sobrecarga o se establezca la seudoartrosis. La exposición a la radiación en estas pruebas es considerable; los escáneres óseos tienen 7-9 veces la dosis de radiación de una radiografía de dos proyecciones. En comparación, las TC solamente tienen dos veces la dosis de radiación de una radiografía de dos proyecciones. Según los autores de una revisión sistemática, la sensibilidad de la RM que usa imágenes STIR es comparable al SPECT, por lo que se recomienda antes que los escáneres en casos agudos donde no es posible llegar al diagnóstico con radiografías. Las secuencias de RM son capaces de mostrar inflamación asociada a espondilosis aguda al mismo tiempo que evitan la exposición a la radiación. Una TC con cortes delgados puede proporcionar información adicional para establecer la presencia de un defecto de la *pars interarticularis* y puede estar indicada en casos crónicos y refractarios. La RM también está indicada en presencia de signos o síntomas de cola de caballo o de participación de la raíz nerviosa.

TRATAMIENTO

El paciente asintomático con **espondilólisis** no requiere tratamiento. Los pacientes con dolor se tratan inicialmente mediante modificación de la actividad, fisioterapia para fortalecer el núcleo y antiinflamatorios. El uso de una ortesis lumbosacra con inmovilización de la columna vertebral en ligera flexión para descomprimir los elementos posteriores puede conducir a una resolución más rápida de los síntomas. Esta ortesis se usa normalmente durante 3-4 meses. Debe restringirse la participación en deportes u otras actividades que exacerben el dolor hasta que los síntomas hayan desaparecido.

La mayoría de los pacientes experimenta una resolución de sus síntomas, a pesar de que la espondilólisis se cura en solo un pequeño número de pacientes. Puede ser necesaria la cirugía en caso de dolor de espalda crónico



refractario cuando las medidas conservadoras han fracasado. En aquellos pacientes con espondilólisis en L5 está indicado realizar una artrodesis vertebral posterior de L5 a S1, ya que la movilidad a este nivel está relativamente limitada con respecto a la observada en los niveles superiores de la columna vertebral. Para los casos poco frecuentes en los que el defecto se localiza en niveles más elevados de la columna lumbar se deben considerar técnicas quirúrgicas de reparación de la seudoartrosis sin artrodesis.

Las recomendaciones para el tratamiento de la **espondilolistesis** dependen de la edad del paciente, de la presencia de dolor o de síntomas neurológicos y del grado de deformidad. Para las lesiones de bajo grado, el tratamiento es similar al de la espondilólisis. Dado que en un subgrupo de pacientes con esqueleto inmaduro se puede producir un deslizamiento progresivo, los pacientes deben ser seguidos hasta la madurez esquelética. Las recomendaciones para el calendario de seguimiento, y si se deben obtener radiografías de rutina en cada consulta de seguimiento, difieren entre individuos e instituciones. Los autores suelen seguir a los pacientes asintomáticos de forma anual con una proyección lateral en bipedestación de la unión lumbosacra.

El tratamiento no quirúrgico en pacientes mínimamente sintomáticos o asintomáticos, incluso con espondilolistesis de alto grado, es seguro y no conlleva mayores problemas. Además, un retraso en el tratamiento quirúrgico no se traduce en peores resultados.

En las espondilolistesis de bajo grado con síntomas persistentes a pesar de las medidas no quirúrgicas, se recomienda una artrodesis vertebral posterior *in situ*. Además, los pacientes con un ángulo de deslizamiento de cifosis mayor han mostrado peor pronóstico, y el tratamiento quirúrgico no ha mejorado significativamente el resultado. El abordaje quirúrgico para esos deslizamientos de alto grado varía entre cirujanos e instituciones. El principio fundamental es estabilizar el segmento inestable de la columna vertebral y evitar complicaciones neurológicas. Los componentes típicos de estos complejos procedimientos incluyen: 1) la descompresión posterior de las raíces de los nervios L5 y S1 (laminectomía y escisión de la seudoartrosis); 2) artrodesis vertebral posterior instrumentada de L4 o L5 a S1 y, ocasionalmente, se incluye la instrumentación de la pelvis; 3) discectomía L5-S1 y colocación de un soporte en la columna anterior (jaula transforaminal o aloinjerto de peroné desde el sacro a L5); y 4) reducción del deslizamiento situando las caderas en extensión o mediante una «reducción instrumentada» utilizando los implantes vertebrales. El riesgo de complicaciones neurológicas es mayor cuando se intenta una reducción instrumentada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

699.7 Infección de la columna

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

La espondilitis, que significa inflamación de las vértebras, se debe con más frecuencia a procesos autoinmunes o infecciosos. Tanto la discitis como la osteomielitis vertebral son causas de la espondilitis infecciosa. La causa más común de espondilitis infecciosa es la diseminación hematogena de bacterias. La discitis implica la infección bacteriana del espacio discal y se ve, generalmente, en niños menores de 5 años de edad; se asocia frecuentemente con la osteomielitis vertebral. Por el contrario, la osteomielitis aislada del cuerpo vertebral ocurre con mayor frecuencia en niños mayores y adolescentes. Las diferencias en la localización anatómica de la infección se relacionan con el desarrollo vascular de la columna vertebral. Los pacientes del grupo de edad más joven tienen canales vasculares entre la placa terminal vertebral y el espacio discal, lo que explica la prevalencia de la discitis con osteomielitis. En los niños mayores, estos canales se han cerrado, y la infección permanece en la vértebra provocando la osteomielitis.

El *Staphylococcus aureus* es el organismo más común que causa infecciones de la columna vertebral. Otros organismos que la pueden causar son *Kingella kingae* y, menos frecuentemente, estreptococos del grupo A y *Escherichia coli*. Otros casos más raros de infección de los huesos vertebrales son los causados por tuberculosis, *Serratia marcescens*, brucelosis y enfermedad por arañazo de gato. Los cultivos de sangre tienen una sensibilidad de solo un 30%. La biopsia percutánea o abierta del espacio discal es positiva únicamente en el 50-85% de las veces. Está indicado el uso de PCR para el diagnóstico de *Kingella*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se requiere un alto índice de sospecha para establecer el diagnóstico de una espondilitis infecciosa. Los pacientes pueden experimentar dolor de espalda, dolor abdominal, fiebre o malestar general. La fiebre es menos común y puede estar presente en solo el 30% de los pacientes. Los niños pequeños pueden desarrollar una cojera o negarse a caminar o a sentarse. En un esfuerzo por reducir el dolor asociado con el movimiento de la columna, el niño mantiene la columna vertebral en una posición rígida. También puede haber espasmo muscular paravertebral. Es frecuente el dolor localizado sobre la apófisis espinosa afectada. Puede haber una inclinación del tronco cuando se observa al paciente desde delante o desde detrás, y puede haber una pérdida de lordosis lumbar cuando se observa desde el lateral. Las manifestaciones neurológicas son raras y, si están presentes, sugieren que puede existir un absceso epidural.

La flexión de la columna comprime los elementos anteriores de la columna vertebral y provocará un aumento del dolor. Una forma sencilla de obtener esta prueba de provocación es pedirle al niño que recoja un objeto del suelo. Mientras el recuento de leucocitos puede permanecer normal, la velocidad de sedimentación globular se eleva en el 80% de los casos; también se eleva la proteína C-reactiva. Por tanto, es importante solicitar las pruebas de laboratorio apropiadas en cada paciente que presente los síntomas.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

El hallazgo radiológico más precoz es la pérdida de la lordosis lumbar. Los rasgos característicos de las radiografías simples son el estrechamiento del espacio discal, la pérdida de altura del disco y la irregularidad de las placas terminales en las vértebras adyacentes. Sin embargo, estos resultados no se desarrollan hasta 2-3 semanas después de la aparición de los síntomas. El diagnóstico puede establecerse más precozmente utilizando la gammagrafía ósea con tecnecio o la RM. La RM es la prueba de imagen más sensible y específica para diagnosticar la osteomielitis e identificar si existen abscesos y/o compresión neural.

TRATAMIENTO

Una vez que el diagnóstico se sospecha clínicamente, el tratamiento incluye las medidas sintomáticas y la administración de antibióticos antiestafilocócicos empíricos. Las cefalosporinas de primera generación (p. ej., cefazolina) o las penicilinas semisintéticas antiestafilocócicas (p. ej., oxaciclina) se recomiendan en regiones donde no existe prevalencia de *S. aureus* resistente a meticilina. En áreas con prevalencia de *S. aureus* resistente a meticilina se debe usar clindamicina. En algunas partes del mundo se ha registrado un aumento de la resistencia a la clindamicina en *S. aureus*, tanto resistente a meticilina como sensible a meticilina aisladamente, lo que lleva a considerar el uso de linezolid o vancomicina en dichas regiones. Deben obtenerse hemocultivos antes de la administración de los antibióticos. Puede ser necesario modificar los antibióticos si los hemocultivos son positivos. Las medidas sintomáticas incluyen reposo y analgésicos, y también puede considerarse la colocación de una ortesis vertebral. El curso típico de antibióticos es de 4-6 semanas; además, los datos obtenidos sobre la osteomielitis sugieren pasar de la vía intravenosa al tratamiento oral después de varios días, dependiendo del curso clínico (v. cap. 704). Se suele reservar la biopsia con aguja del espacio discal guiada por TC para los pacientes que no responden a los antibióticos empíricos. Rara vez se requiere tratamiento quirúrgico, en cuyo caso las indicaciones incluyen establecer el diagnóstico en pacientes que no responden a los antibióticos empíricos y en aquellos en los que se identifica un absceso y/o afectación neurológica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

699.8 Hernia discal/deslizamiento de la lámina apofisaria del cuerpo vertebral

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

La **hernia del disco intervertebral** es el resultado de una rotura en la capa externa del disco vertebral, llamada anillo fibroso, que entonces permite la protrusión del núcleo pulposo interno. A veces, puede romperse un fragmento libre del disco y comprimir las raíces nerviosas o la médula espinal. También se puede observar un abultamiento del anillo sin rotura, lo que resulta en dolor de espalda y, en ocasiones, síntomas radiculares. Los síntomas se producen por compresión mecánica directa o una respuesta inflamatoria local.

El **deslizamiento de la lámina apofisaria vertebral**, también llamado fractura del anillo apofisario posterior, se debe a un traumatismo y solo se encuentra en el esqueleto inmaduro. Un pequeño fragmento de hueso del ángulo posterior de la apófisis del cuerpo vertebral se avulsiona y puede causar una compresión mecánica directa de la médula espinal o de las raíces nerviosas, de forma similar a una hernia de disco. (Una apófisis es una prominencia normal del hueso a partir de su propia fisis o placa de crecimiento. Otro ejemplo es la tuberosidad tibial.) Tanto la hernia de disco como la separación del anillo apofisario pueden causar dolor lumbar, síntomas radiculares (compresión o irritación de la raíz nerviosa) y/o compresión de la médula espinal.

ETIOLOGÍA

Las actividades que predisponen a ambas condiciones incluyen levantar objetos pesados, actividades repetitivas de carga axial y, en ocasiones, lesiones traumáticas, como una caída. Aproximadamente el 30-60% de los pacientes con hernias discales sintomáticas tienen antecedentes de un traumatismo o de una lesión relacionada con el deporte. Otras asociaciones incluyen la degeneración preexistente del disco, las malformaciones congénitas y los factores genéticos o ambientales. Puede haber una posible asociación entre la degeneración del disco y el virus herpes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la hernia de disco intervertebral o del deslizamiento de la apófisis vertebral en adolescentes son similares a los síntomas de la hernia de disco del adulto. El síntoma principal es el dolor lumbar, presente en casi el 90% de los pacientes. Más de 30% de los pacientes refieren síntomas radiculares o dolor irradiado de tipo ciático en las piernas. El dolor de espalda a menudo empeora al toser, con la maniobra de Valsalva o con la sedestación. El dolor puede disminuir al estar de pie o con la extensión de la espalda, que incrementa el espacio entre los cuerpos vertebrales. Es necesario indagar acerca de si existe pérdida de peso, fiebre u otros síntomas constitucionales para descartar una etiología infecciosa o neoplásica.

En la exploración, son frecuentes tanto el espasmo muscular paravertebral como la rigidez vertebral generalizada. Los pacientes pueden inclinarse hacia el lado no afectado para aumentar el tamaño del foramen neural afectado y, con ello, aliviar parcialmente los síntomas. Esto se traduce en una escoliosis reactiva, no en una verdadera curva vertebral, que mejora una vez que se resuelven los síntomas. Mientras que en la mayoría de los pacientes no existen signos evidentes de compromiso neurológico, la prueba de elevación de la pierna extendida suele ser positiva, causando dolor radicular que desciende por la pierna afectada. El dolor también se ve agravado por la flexión de la columna.

Es fundamental realizar una evaluación neurológica completa, valorando la sensibilidad al tacto ligero, al pinchazo y a la propiocepción. Se debe comprobar la fuerza muscular y los reflejos. Es crítico evaluar el entumecimiento perineal o anestesia en silla de montar. Este hallazgo, junto con cambios en la función intestinal o vesical, que también es esencial preguntar específicamente en la anamnesis, es indicativo de un síndrome de *cauda equina*, una emergencia quirúrgica en la que las raíces nerviosas de los nervios del extremo caudal de la médula espinal están comprimidos o lesionados.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

Las radiografías muestran a menudo pérdida de la lordosis lumbar, debido a un espasmo muscular y, algunas veces, una escoliosis lumbar leve. Otros hallazgos radiológicos incluyen cambios degenerativos y pérdida de altura del disco intervertebral. La RM es el mejor estudio de imagen para establecer el diagnóstico de una hernia de disco. La TC es especialmente útil para visualizar un fragmento parcialmente osificado asociado con una apófisis deslizada.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial es conservador en la gran mayoría de los pacientes, incluso si existen síntomas o hallazgos de radiculopatía. El tratamiento se centra en el descanso, la modificación de la actividad, la toma de AINE y fisioterapia. Una ortesis puede proporcionar alivio sintomático adicional. No se recomienda reposo absoluto en cama. Si los síntomas persisten después de, aproximadamente, 6 semanas de tratamiento sintomático se puede plantear al paciente una infiltración epidural de esteroides (IEE), aunque la evidencia aún no es definitiva. Sin embargo, en nuestra opinión, si los pacientes eligen someterse a una IEE, no deben recibir más de una inyección, aunque la primera infiltración no proporcione ningún alivio. La evidencia clínica ha demostrado que las infiltraciones múltiples no proporcionen un mayor alivio que una única infiltración, y exponen a los pacientes a riesgos adicionales de infección, fibrosis y lesión neural. Si un paciente experimenta un alivio sustancial con una IEE, con recurrencia posterior de los síntomas, puede considerarse la posibilidad de una nueva infiltración después de realizar una exploración completa y descartar cualquier otra patología.

Se debe considerar el tratamiento quirúrgico cuando las medidas conservadoras han fracasado o cuando existe o se está desarrollando un déficit neurológico grave como el síndrome de cola de caballo. Desafortunadamente, los niños y adolescentes responden de manera menos favorable que los adultos al tratamiento no quirúrgico, y un porcentaje significativo requerirá una intervención quirúrgica. Mientras que los pacientes con hernia de disco pueden mejorar con la reducción de la respuesta inflamatoria local alrededor de la raíz del nervio, y también conforme el material discal reduce su volumen y se contrae debido a la pérdida de agua, lo que elimina la compresión mecánica, los pacientes con separaciones sintomáticas del anillo apofisario tienen un fragmento óseo que es el responsable de los síntomas, y en ellos es improbable que se produzca la mejoría espontánea.

La técnica quirúrgica implica la escisión de una pequeña zona de la lámina vertebral a través de un abordaje posterior, que se denomina *laminotomía*, lo que permite la exposición de los elementos neurales y del disco subyacente. Se eliminan los fragmentos sueltos. Un abombamiento discal también se puede abrir quirúrgicamente para descomprimir el área de compresión de los elementos neurales, aunque es desaconsejable realizar una discectomía completa. El abordaje quirúrgico es similar en el caso de una apófisis verte-

bral deslizada, en el que también deben ser eliminados los fragmentos de hueso y cartílago. Esto a menudo requiere una laminotomía bilateral para abordar completamente la lesión.

Los resultados iniciales son excelentes en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la literatura sugiere que hasta un tercio de los pacientes pueden tener hernias recurrentes y dolor lumbar o dolor en las piernas en el seguimiento a largo plazo. Estas recurrencias se tratan inicialmente de forma conservadora. Cuando hay inestabilidad, por ejemplo debido a una espondilolistesis u otra etiología, puede ser necesaria una artrodesis vertebral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

699.9 Tumores

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

El dolor de espalda puede ser el motivo de consulta más frecuente en niños que tienen un tumor que afecta a la columna vertebral o a la médula espinal. Otros síntomas asociados pueden incluir debilidad de las extremidades inferiores, la escoliosis y la pérdida de control de los esfínteres. La mayoría de los tumores son benignos (v. cap. 528), incluyendo el osteoma osteoide, el osteoblastoma, el quiste óseo aneurismático y el granuloma eosinófilo. Los tumores malignos que afectan a la columna vertebral pueden ser óseos, como el osteosarcoma o el sarcoma de Ewing. Pueden afectar a la médula espinal y a los nervios simpáticos o parasimpáticos, en el caso del ganglionuroema, el ganglioneuroblastoma y el neuroblastoma. Los tumores de otras localizaciones primarias también pueden metastatizar a la columna vertebral.

Además de las radiografías simples de alta calidad, otras técnicas de imagen útiles incluyen la gammagrafía ósea, que ayuda a la localización y a la identificación de otras lesiones; la RM, que es útil para identificar la extensión a partes blandas y la compresión neurológica; y la TC, que ofrece un excelente detalle óseo.

Por lo general, se requiere una biopsia para establecer el diagnóstico. El tratamiento de los tumores de la columna vertebral puede requerir un enfoque multidisciplinario. Estos casos, idealmente, deben ser manejados en centros con experiencia en la atención a pacientes con estas lesiones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 700 El cuello

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

700.1 Tortícolis

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

La tortícolis, que significa literalmente «cuello torcido», no es un diagnóstico, sino más bien una manifestación clínica de diversas posibles enfermedades subyacentes (tabla 700.1). Existen algunos nombres comúnmente asociados con esta condición como «cuello torcido» o deformidad de «cock-robin».

TORTÍCOLIS MUSCULAR CONGÉNITA

El diagnóstico más común durante la infancia es la tortícolis muscular congénita (TMC). Una contractura del músculo esternocleidomastoideo ocasiona la **inclinación** de la cabeza y del cuello **ipsilateralmente** hacia el lado del músculo contrario, con **rotación contralateral** de la cabeza, hacia el lado opuesto. En muchos casos (75%) afecta al músculo esternocleidomastoideo derecho, haciendo que la cara y la barbilla del paciente apunten hacia el lado izquierdo.

Hipotéticamente, la TMC es el resultado de una deformación intrauterina o un problema de compresión y es más común en los primeros embarazos. La TMC puede estar asociada a la presencia de una masa palpable de tejido fibroso dentro de la sustancia del músculo esternocleidomastoideo en, aproximadamente, el 50% de los casos. La masa desaparece durante los primeros meses de vida y se sustituye finalmente por una banda fibrosa.

Tabla 700.1 Diagnóstico diferencial de la tortícolis**CONGÉNITA**

Tortícolis muscular
Deformación posicional
Hemivértebra (columna cervical)
Fusión atlanto-occipital unilateral
Síndrome de Klippel-Feil
Ausencia unilateral del esternocleidomastoideo
Pterigión *Colli*

TRAUMATISMO

Lesión muscular (músculos cervicales)
Subluxación atlanto-occipital
Subluxación atlantoaxial
Subluxación C2-C3
Subluxación rotatoria
Fracturas

INFLAMACIÓN

Linfadenitis cervical
Absceso retrofaríngeo
Osteomielitis vertebral cervical
Artritis reumatoide
Síndrome de Grisel (subluxación rotatoria no traumática de la articulación atlantoaxial causada por inflamación)
Neumonía del lóbulo superior

NEUROLÓGICA

Alteraciones visuales (nictagmo, paresia del oblicuo superior o del recto lateral)
Reacciones farmacológicas (fenotiazinas, haloperidol, metoclopramida)
Tumor medular cervical
Tumor de fosa posterior
Siringomielia
Enfermedad de Wilson
Distorción muscular deformante

OTRAS

Calcificación aguda del disco cervical
Síndrome de Sandifer (reflujo gastroesofágico, hernia de hiato)
Tortícolis paroxística benigna
Tumores óseos (granuloma eosinofílico, osteoma osteoide)
Tumor de partes blandas
Psicógena

La información obtenida a partir de biopsias musculares e imágenes de resonancia magnética ha llevado a la hipótesis de que una lesión muscular del esternocleidomastoideo, producida por compresión o estiramiento, podría crear una zona de isquemia localizada dando lugar a fibrosis y posterior contractura: un síndrome compartimental intramuscular. En casos raros, la TMC puede estar causada por una aplasia muscular hereditaria.

Los hallazgos asociados a la TMC incluyen plagiocefalia, asimetría facial y deformidades músculo-esqueléticas posicionales como metatarso aducto (15%) y pie calcaneovalgo. Se puede identificar una displasia de cadera en el 8-20% de los pacientes. Debido a la asociación con displasia de cadera, debe considerarse la realización de una ecografía a las 6 semanas de edad o una radiografía simple de pelvis a los 4-6 meses de edad incluso si la exploración física es normal.

Un programa de estiramiento tiene éxito en más del 90% de los pacientes con tortícolis muscular congénita, especialmente cuando el tratamiento se inicia dentro de los tres primeros meses de vida. Como no se han establecido unas recomendaciones firmes para obtener imágenes de la columna cervical, puede considerarse la posibilidad de realizar radiografías anteroposterior y lateral de la columna cervical cuando estén ausentes las características clínicas típicas asociadas a la tortícolis muscular congénita o si la deformidad no responde al tratamiento de estiramiento, dado que la tortícolis en los lactantes puede deberse también a **anomalías congénitas vertebrales**.

Se considera la liberación quirúrgica del esternocleidomastoideo en pacientes con deformidad persistente que no hayan respondido al tratamiento conservador. El músculo puede ser liberado en su inserción en la clavícula (desinserción unipolar) o se puede liberar tanto su origen como su inserción (desinserción bipolar). No hay acuerdo sobre el momento más adecuado para la liberación quirúrgica, pero el tratamiento quirúrgico normalmente se retrasa hasta después de los 18 meses de edad. Algunos

autores incluso sugieren esperar hasta que el niño se acerque a la edad escolar. Mientras que el arco de movilidad puede mejorar después de la liberación quirúrgica, incluso durante la adolescencia, la remodelación de la asimetría facial y la plagiocefalia pueden ser menos predecibles en pacientes después de la lactancia. El tratamiento quirúrgico restablece una función satisfactoria y una estética aceptable en más del 90% de los pacientes; sin embargo, con el diagnóstico precoz y el tratamiento, la cirugía solo debería ser necesaria en una minoría de casos.

OTRAS CAUSAS DE TORTÍCOLIS

La evaluación de la tortícolis es más compleja cuando los hallazgos típicos asociados a la TMC están ausentes, no se observa la respuesta clínica habitual o cuando la deformidad se presenta a una edad más tardía. Además de una historia y un examen físico detallados, podría ser útil consultar con un oftalmólogo o un neurólogo. Se deben realizar radiografías simples y, en algunos casos, puede ser necesario obtener una resonancia magnética del cerebro y de la columna cervical.

El **diagnóstico diferencial** es amplio (v. tabla 700.1). La tortícolis neurogénica es poco común y se produce como resultado de tumores de la fosa posterior o del tronco cerebral, siringomielia y malformación de Arnold-Chiari. Además de la exploración neurológica, para establecer el diagnóstico es necesaria una resonancia magnética de la columna vertebral y del cerebro. La **tortícolis paroxística** del lactante también es poco común y puede deberse a una disfunción vestibular. Los episodios pueden durar de minutos a días, y la deformidad puede alternar de lado. La condición es autolimitada, y no se requiere un tratamiento específico aparte de descartar otras causas tratables.

La tortícolis también puede verse asociada a discitis u osteomielitis vertebral; artritis idiopática juvenil; calcificación de disco cervical; problemas visuales como nictagmo congénito o paresia del músculo oblicuo superior o recto lateral; tumores óseos benignos o malignos; y en pacientes con parálisis cerebral y reflujo gastroesofágico crónico (síndrome de Sandifer).

DESPLAZAMIENTO ROTATORIO ATLANTOAXIAL

El desplazamiento rotatorio atlantoaxial (DRAA) representa un espectro de deformidades rotatorias que van desde la subluxación hasta la luxación franca entre el atlas (C1) y el axis (C2) y se puede describir mejor como una rigidez patológica en el arco de movilidad articular. En algunos casos hay una mala alineación fija entre C1 y C2 (fijación rotatoria atlantoaxial) que se traduce en una pérdida del 50% de la rotación cervical. La mala alineación es a menudo reducible al principio, pero puede llegar a ser irreducible y fija después de semanas o meses. Como tal, el diagnóstico y el tratamiento oportuno son esenciales. El DRAA puede ser diagnosticado después de la infección o inflamación de los tejidos de las vías respiratorias altas, del cuello o de la faringe (**síndrome de Grisel**), después de lesiones traumáticas leves y como una complicación de procedimientos quirúrgicos en la orofaringe, el oído o la nariz. El diagnóstico se establece mediante una tomografía computarizada con rotación dinámica, en la que las imágenes axiales se obtienen a través de la columna cervical superior con la cabeza girada al máximo hacia la derecha y hacia la izquierda. El paciente debe estar relajado y cómodo; algunos médicos prefieren tratar de forma empírica si la exploración física es significativa, reservando las pruebas de imagen para aquellos pacientes que no han respondido clínicamente al tratamiento. Si el paciente es visto a los pocos días del inicio de los síntomas se puede intentar la administración de analgésicos y el empleo de un collarín blando. Los pacientes con síntomas que persisten más de una semana a menudo son ingresados en el hospital para administrarles analgésicos y relajantes musculares y aplicarles un periodo de tracción cervical. Si con esto no se consigue reducir el desplazamiento, se puede utilizar una tracción mediante halo. Generalmente, si se puede reducir la articulación, los pacientes se inmovilizan durante al menos 6 semanas en un halo-chaleco. Los pacientes con una deformidad fija de larga duración pueden requerir una fusión atlantoaxial posterior para estabilizar la articulación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

700.2 Síndrome de Klippel-Feil

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

El síndrome de Klippel-Feil (SKF) incluye la tríada clásica de implantación baja de la línea posterior del pelo, cuello corto y disminución del arco de movilidad cervical (fig. 700.1). Sin embargo, estos hallazgos clínicos están presentes en menos del 50% de los pacientes con SKF. La limitación de la

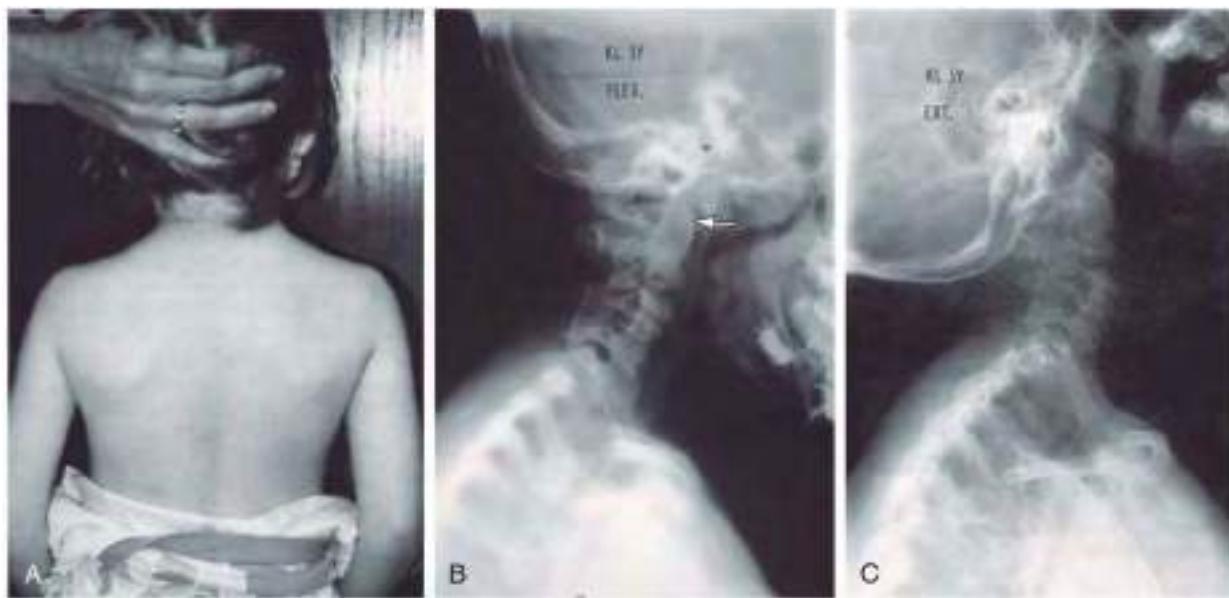


Fig. 700.1 Aspecto clínico de una niña de 5 años con síndrome de Klippel-Feil. **A**, Se observa cuello corto y nacimiento bajo de la línea del pelo. **B** y **C**, Las radiografías de la columna cervical (**B**, flexión; **C**, extensión) muestran la fusión congénita y signos de inestabilidad vertebral (flecha). (De Drummond DS: Pediatric cervical instability. En Weisel SE, Boden DS, Wisneki RL, editors: Seminars in spine surgery, Philadelphia, 1996, WB Saunders, pp 292-309.)

movilidad cervical podría ser el signo más frecuente, presente en el 64,5% de los pacientes, mientras que solamente el 9,7% de los pacientes presenta los tres hallazgos clínicos. Los pacientes tienen una fusión congénita (fallo de la segmentación) de uno o más segmentos de movimiento cervicales en la unión cráneo-cervical o en la columna vertebral subaxial y, a menudo, se asocian anomalías congénitas añadidas de la columna cervical y de otros sistemas orgánicos.

Los hallazgos cervicales asociados incluyen sinostosis occipitocervical, anomalías de la odontoideas y la invaginación basilar (migración proximal de la vértebra C2). Otras asociaciones incluyen la deformidad de Sprengel (elevación congénita de la escápula), la escoliosis congénita, las anomalías genitourinarias (25-35%), la sordera neurosensorial (5%) y la cardiopatía congénita (5-10%). Las anomalías renales incluyen la duplicidad del sistema colector, la aplasia renal y el riñón en herradura. Las anomalías de la columna cervical que se observan en pacientes con síndrome de Klippel-Feil también pueden encontrarse en el síndrome de Goldenhar, en el síndrome de Mohr, en la asociación VACTERL y en el síndrome alcohólico fetal.

Los problemas clínicos son más comunes en adultos e incluyen dolor o síntomas neurológicos a raíz de la inestabilidad o estenosis de la columna vertebral. La incidencia se ha estimado en 1:40.000-42.000 nacimientos. Sin embargo, no todos los pacientes que tienen este problema son diagnosticados.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Se han propuesto varios genes como posibles implicados en el SKF. En un estudio reciente se identificó una mutación que afectaba a la ARN polimerasa mediante la secuenciación del exoma completo. Otros estudios refieren mutaciones en los genes *MEOX1*, *GDF6* o *GDF3*, todas ellas con afectación del desarrollo de los somitas.

Tradicionalmente, la clasificación del síndrome de Klippel-Feil se ha basado en la distribución anatómica de las fusiones cervicales y en la cinemática de la columna cervical en flexión y extensión. Conforme se dispone de más información sobre la genética de esta enfermedad, el sistema de clasificación ha incorporado estos hallazgos. **SKF 1** implica una fusión en C1 con o sin un nivel de fusión más caudal y se asocia con anomalías graves. **SKF 2** consiste en una fusión de C2 y C3 con o sin una fusión más caudal (autosómica dominante con penetrancia del 100%). **SKF 3** es una fusión aislada caudal a C1 y C2/C3. **SKF 4** es sinónimo de síndrome Wildervanc, que consiste en sinostosis cervical congénita asociada a sordera y anomalía Duane (un tipo raro de estrabismo congénito).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El síndrome de Klippel-Feil está presente al nacer, pero no suele ser clínicamente evidente hasta la segunda o tercera décadas. Los pacientes, llegados a este punto, consultan por dolor, pérdida de movilidad o síntomas neurológicos. Teniendo en cuenta que las mismas tensiones fisiológicas se aplican a un número más reducido de segmentos vertebrales móviles, los pacientes

presentan riesgo de desarrollar hipermovilidad y, a menudo, inestabilidad, especialmente en los segmentos de movimiento adyacentes a las vértebras fusionadas. Los síntomas de presentación pueden ser debilidad o torpeza correspondientes con mielopatía.

EXPLORACIÓN

Se requiere un examen musculoesquelético y neurológico minucioso, teniendo en cuenta la asociación a anomalías en los sistemas musculoesquelético y visceral. La escoliosis está presente en más del 50% de los pacientes con síndrome de Klippel-Feil, y también pueden identificarse anomalías congénitas en otras regiones de la columna vertebral. El examen neurológico se centra en la identificación de signos de radiculopatía o mielopatía. La compresión de la médula espinal o mielopatía, puede ser consecuencia de la estenosis o de la inestabilidad. En la exploración física se pondrán de manifiesto síntomas y signos de la motoneurona superior como hiperreflexia, signo de Hoffman, signo de Babinski y *clonus* sostenido, considerándose patológico cuando se producen más de tres contracciones. La compresión de la raíz nerviosa o radiculopatía, puede deberse a estenosis y se identifica por debilidad o disminución de la sensibilidad en los músculos o dermatomas inervados por una raíz nerviosa en particular.

INVESTIGACIÓN RADIOLÓGICA

La evaluación radiológica inicial debe incluir proyecciones anteroposterior, lateral y oblicua de la columna cervical. El hallazgo característico es una fusión congénita de dos o más vértebras como resultado de un fallo de segmentación; sin embargo, pueden estar afectadas varias vértebras. Debido a que pueden existir anomalías congénitas en más de una región de la columna vertebral, deben obtenerse radiografías de la columna torácica y lumbosacra de forma rutinaria. Las proyecciones laterales de la columna cervical en flexión y en extensión pueden ayudar a identificar los segmentos con excesiva movilidad. Una vez establecido el diagnóstico se debe remitir al paciente a un cirujano ortopédico. En estos pacientes debe realizarse una tomografía computarizada y una resonancia magnética de la columna para caracterizar con precisión las anomalías óseas y también para identificar cualquier patología neurológica coexistente. De forma rutinaria se realiza una ecografía renal para identificar anomalías asociadas (p. ej., sistema colector duplicado, agenesia renal, riñón en herradura). Estudios adicionales, como un ecocardiograma, pueden identificar anomalías cardiovasculares, principalmente defectos septales.

La evaluación auditiva está indicada en pacientes diagnosticados con síndrome de Klippel-Feil; se pueden identificar deficiencias auditivas en más de un tercio de los pacientes afectados.

TRATAMIENTO

Los tres patrones comúnmente asociados a inestabilidad incluyen: 1) la fusión C2/C3 con sinostosis occipitocervical; 2) la fusión extensa a través

de múltiples niveles con una unión occipitocervical anormal; y 3) la fusión de dos segmentos separados por un espacio articular móvil.

Con frecuencia, el dolor se puede controlar mediante restricción de la actividad, inmovilización intermitente u otras modalidades no quirúrgicas. Los pacientes con síntomas crónicos, que tienen inestabilidad con síntomas o signos neurológicos positivos, o que se perciben con un mayor riesgo de deterioro neurológico, son candidatos a un tratamiento quirúrgico. Las opciones quirúrgicas incluyen la descompresión de una raíz nerviosa, o de la médula espinal propiamente, o la artrodesis como tratamiento de la inestabilidad vertebral.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

700.3 Anomalías cervicales e inestabilidades

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

Las anomalías de la unión craneovertebral o de la columna cervical inferior pueden verse de forma aislada o en asociación a otras condiciones. Estas incluyen síndromes genéticos, displasias esqueléticas, trastornos del tejido conectivo y trastornos metabólicos. Estas anomalías pueden ser congénitas o del desarrollo. Mientras la mayoría de las anomalías permanecen asintomáticas y no son diagnosticadas, un subconjunto situará al paciente en riesgo de lesión neurológica como resultado de la inestabilidad o de la estenosis del canal vertebral. Las causas de inestabilidad de la columna cervical que se hallan con más frecuencia en los niños pueden ser categorizadas etiológicamente (**tabla 700.2**). En los pacientes con condiciones en las que se sabe que existen alteraciones que afectan a la columna cervical se debe realizar una evaluación completa, incluyendo anamnesis, exploración y un examen radiológico inicial.

Los pacientes pueden referir dolor cervical o síntomas neurológicos. Los síntomas radiculares incluyen dolor, debilidad y entumecimiento en la distribución de una raíz nerviosa. Los síntomas mielopáticos incluyen debilidad generalizada, trastornos de la marcha, aumento de la fatiga con la deambulación, torpeza de las extremidades superiores y alteraciones en la función intestinal o de la vejiga. Los hallazgos en la exploración física pueden incluir una movilidad cervical restringida, dolor o espasmos cervicales y alteraciones neurológicas.

Mientras que la columna cervical superior tiene flexión y extensión limitadas, aproximadamente el 50% de la rotación cervical se produce en la articulación atlantoaxial (C1-C2). Los principales restrictores de la movilidad de la columna cervical superior son las partes blandas (ligamentos y cápsulas articulares) en lugar de los elementos óseos. El movimiento excesivo o la inestabilidad pueden causar lesiones por compresión del tronco encefálico o de la médula espinal. Las anomalías en la unión craneovertebral incluyen la fusión congénita del occipital a C1 (occipitalización del atlas), impresión e

invaginación basilar (migración proximal de la vértebra C2 como resultado de la disminución de la resistencia ósea o con huesos de resistencia normal, respectivamente) y vértebras accesorias. La aplasia o hipoplasia del atlas o del axis puede dar lugar a la inestabilidad atlantoaxial.

OS ODONTOIDEUM

El os odontoideum es la anomalía más común de la odontoides o diente y radiográficamente aparece como un osículo de forma ovalada, bien corticalizado que se sitúa en posición cefálica al cuerpo del axis. Hay una discontinuidad en la porción media del diente, y su porción superior se desplaza, junto con el arco de C1, estrechando el espacio disponible para la médula espinal, lo que la coloca en riesgo de lesión. El cuerpo del diente tiene un origen mesenquimal y se origina de la primera vértebra cervical. Como consecuencia, se separa y se fusiona a la vértebra C2. Está formado por dos centros de osificación separados, uno a cada lado de la línea media, que finalmente se fusionan y son visibles al nacimiento. Hay tres etiologías que se han propuesto: 1) el *os odontoideum* representa una falta de unión de una fractura de la apófisis odontoideas; 2) el *os odontoideum* representa una lesión de la placa de crecimiento que se produce en el primero año de vida; o 3) el *os odontoideum* representa una malformación congénita del propio diente. La etiología más aceptada es que se produce una fractura del diente y, posteriormente, se desarrolla una seudoartrosis.

Los síntomas y los hallazgos físicos varían con la localización de la compresión o del atrapamiento. En la serie más grande publicada (35 pacientes), Fielding y colaboradores observan una edad promedio de presentación de 18,9 años. El síntoma de presentación más frecuente fue el dolor cervical, seguido de parestesias de las extremidades superiores e inferiores. La torticolis, la rigidez de cuello, las alteraciones de la marcha y la cefalea fueron síntomas poco comunes en la presentación. El examen neurológico puede revelar una combinación de signos de neurona motora superior e inferior. Algunos pacientes son totalmente asintomáticos y la anomalía se descubre de forma casual en una radiografía lateral de la columna cervical.

La evaluación radiológica comienza con las proyecciones anteroposterior, lateral y con boca abierta (proyección de odontoides), que pueden ser complementadas con radiografías laterales en flexión y extensión. La TC permite ver mejor los detalles óseos y es útil para definir la anomalía. Una RM, que incluye imágenes dinámicas en flexión y extensión, es mejor para evaluar el impacto neurológico. El tratamiento sintomático puede ser útil; sin embargo, los pacientes con inestabilidad cervical y/o compresión neurológica requieren descompresión quirúrgica y estabilización.

SÍNDROME DE DOWN

La hiperlaxitud ligamentosa es un rasgo característico del síndrome de Down y puede ocasionar hipermovilidad o inestabilidad en las articulaciones atlantooccipital o atlantoaxial en el 10-30% de los pacientes (v. cap. 98.2). Estos pacientes también pueden tener anomalías congénitas o del desarrollo de la columna cervical como occipitalización del atlas, hipoplasia del arco del atlas, invaginación basilar y *os odontoideum*.

Mientras que la historia natural de este espectro de alteraciones sigue siendo desconocida, un subgrupo de pacientes puede desarrollar o estar en riesgo significativo de desarrollar disfunción neurológica. El diagnóstico clínico de la disfunción neurológica puede ser difícil, con hallazgos sutiles, como la disminución de la tolerancia al ejercicio y las alteraciones de la marcha, incluyendo una mayor tendencia a tropezar o caer, como presentación de los primeros signos de mielopatía. Además de la exploración neurológica, centrada en la presencia de signos de las vías largas, son necesarias pruebas de imagen, incluyendo radiografías simples y RM para evaluar a los pacientes con sospecha de afectación neurológica.

Todos los pacientes requieren el cribado mediante anamnesis y exploración (a intervalos regulares) y al menos una serie de radiografías de la columna vertebral cervical, incluyendo una proyección lateral en flexión y extensión. Las radiografías simples son la prueba de imagen inicial utilizada para evaluar la hipermovilidad o la inestabilidad.

La distancia atlanto-dental (DAD) se utiliza para evaluar la relación entre C1 y C2 (articulación atlantoaxial) y se mide como el espacio existente entre la odontoides y el arco anterior de C1 en las radiografías laterales en posición neutra, en flexión y en extensión (**fig. 700.2**). Mientras que la DAD debe ser de 3 mm o menos en la población sin síndrome de Down, una DAD normal en los niños con síndrome de Down es <4,5 mm. Se diagnostica hipermovilidad cuando existe una DAD entre 4,5 y 10 mm, mientras que una DAD >10 mm representa inestabilidad y conlleva un riesgo significativo de lesión neurológica. En pacientes con inestabilidad radiológica está indicada la RM para detectar afectación neurológica.

Las recomendaciones para la vigilancia de la columna cervical en los niños con síndrome de Down siguen siendo variadas. Aunque se deben realizar

Tabla 700.2 Causas de inestabilidad cervical pediátrica

CAUSAS	SUBTIPOS
Congénitas	Defectos cráneo-occipitales (vértebra occipital, impresión basilar, displasias occipitales, hipoplasia del cóndilo, occipitalización del atlas) Defectos atlantoaxiales (aplasia del arco del atlas, aplasia de la apófisis odontoideas) Anomalías subaxiales (fallo de la segmentación y/o de la fusión, espina bifida, espondilolistesis) Trastornos sindrómicos (p. ej., síndrome de Down, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de delección 22q11.2, síndrome de Larsen, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos)
Adquiridas	Traumatismos Infección (piógena/granulomatosa) Tumores (incluyendo neurofibromatosis) Condiciones inflamatorias (p. ej., artritis idiopática juvenil) Osteocondrodisplasias (p. ej., acondroplasia, displasia diastrofica, displasia metatrópica, displasia espondiloepifisaria) Enfermedades por depósito (p. ej., mucopolisacaridosis) Trastornos metabólicos (raquitismo) Varios (incluyendo la osteogénesis imperfecta, posquirúrgica)

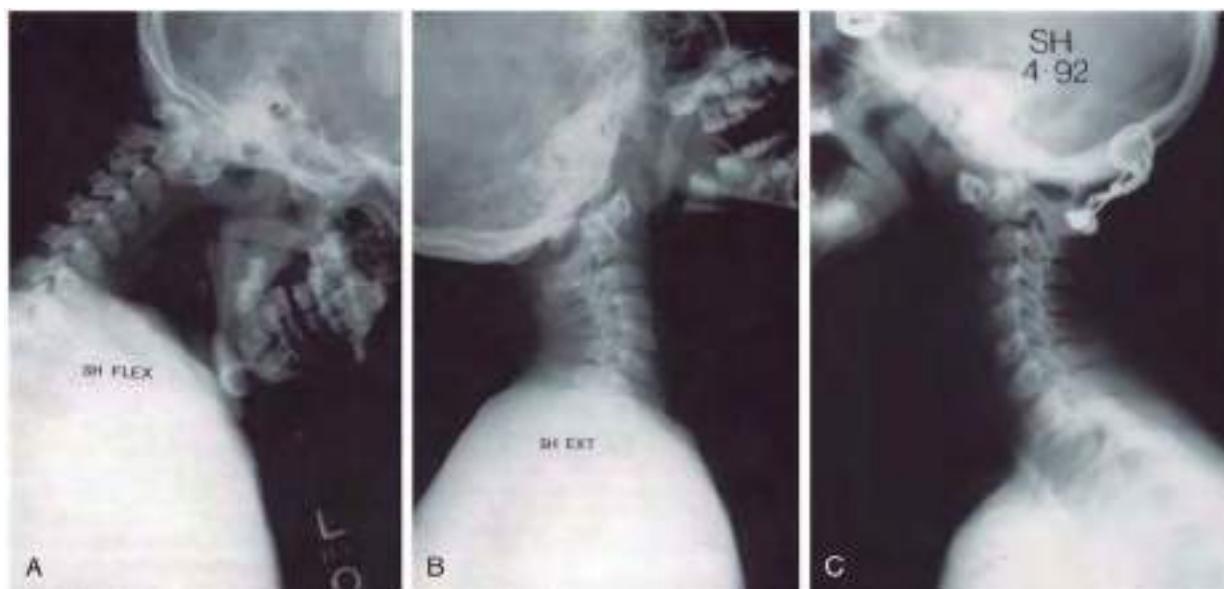


Fig. 700.2 Radiografías en flexión (**A**) y extensión (**B**) de un caso de síndrome de Down que muestran hipermovilidad atlanto-occipital y subluxación. **C**, La inestabilidad y los síntomas se aliviaron con una artrodesis occipitoaxial.



Fig. 700.3 Radiografías de la columna cervical en un niño con síndrome de delección 22q11.2 que muestran signos de platibasia e inestabilidad occipitocervical y atlantoaxial. **A**, Radiografía lateral neutra. **B**, Flexión. **C**, Extensión. (De Drummond DS: Pediatric cervical instability. En Weisel SE, Boden SD, Wisneki RI, editors: Seminars in spine surgery, Philadelphia, 1996, WB Saunders, pp 292-309.)

evaluaciones clínicas rutinarias que incluyan una exploración neurológica, las indicaciones para la repetición de los estudios de imagen en ausencia de síntomas o hallazgos clínicos no se han definido. La vigilancia ayuda a definir el nivel más adecuado de actividad física y permite identificar el pequeño subgrupo de pacientes con hiperlaxitud o inestabilidad progresivas. Aunque las recomendaciones específicas varían entre los diferentes Estados, se exigen exámenes clínicos y radiológicos antes de participar en las Olimpiadas Especiales. Los pacientes con radiografías normales, sin síntomas neurológicos, pueden ser autorizados por completo para participar en la actividad. En aquellos con hipermovilidad se deben restringir los deportes de contacto y otras actividades de alto riesgo que aumentan el riesgo de traumatismos en la columna cervical. Los pacientes con inestabilidad C1-2, con o sin hallazgos neurológicos, son candidatos para una artrodesis atlantoaxial. Los riesgos de una complicación mayor en las artrodesis cervicales posteriores en esta población son extremadamente altos e incluyen muerte, deterioro neurológico y seudoartrosis con o sin la reabsorción del injerto.

Aunque en más del 50% de los niños con síndrome de Down existe hipermovilidad de la articulación atlanto-occipital, la mayoría de los pacientes no desarrolla inestabilidad o síntomas neurológicos. Las relaciones en esta articulación son difíciles de medir con fiabilidad en las radiografías simples. Se requiere una resonancia magnética en flexión y en extensión para evaluar cualquier hallazgo radiológico cuestionable, sobre todo en presencia de síntomas clínicos. La afectación de la columna vertebral subaxial es menos común y, por lo general, se encuentra en la población adulta de pacientes con síndrome de Down. Las alteraciones degenerativas o la inestabilidad pueden ocasionar dolor, radiculopatía y/o mielopatía.

SÍNDROME DE DELECIÓN 22Q11.2

La anomalía cromosómica consistente en la delección 22q11.2 es un síndrome genético frecuente, con una prevalencia global de 1 de cada 5.950 nacimientos, y abarca un amplio espectro de anomalías. Hay rasgos faciales característicos, paladar hendido y anomalías cardíacas. Las anomalías de la columna cervical son también características fenotípicas comunes de este síndrome.

En todos los pacientes se observa al menos una variante del desarrollo del occipital o de la columna cervical. Las variantes observadas en el occipital incluyen la platibasia, un aplanamiento anormal de la base del cráneo, y la impresión basilar. Las variantes en la anatomía de C1 incluyen forma dismórfica, apertura del arco posterior y occipitalización; mientras que las variaciones en el axis incluyen diente dismórfico y la deformidad denominada «C2 swoosh» (inclinación en dirección craneal de la lámina y la espinosa de C2). En estos pacientes se observan diversas fusiones vertebrales cervicales, siendo la más común a nivel de C2-C3. Se aprecia una mayor movilidad segmentaria en la columna cervical de forma frecuente, pero la inestabilidad sintomática es bastante infrecuente. Debido a la frecuente aparición de anomalías de la columna cervical superior en pacientes con síndrome de delección 22q11.2 (fig. 700.3), se recomienda la realización de pruebas de imagen avanzadas de la columna cervical superior y un seguimiento regular para aclarar el curso clínico de estos pacientes.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 701

Miembro superior

Robert B. Carrigan

HOMBRO

La articulación del hombro es una articulación esférica (enartrosis) similar a la de la cadera, sin embargo, existen muchas diferencias anatómicas entre las dos. La cavidad glenoidea es poco profunda en comparación con el acetábulo, por lo que es más propensa a luxarse. Además, el rango de movilidad del hombro es mayor que el de la cadera. Esto se debe a que el tamaño de la cabeza humeral es mucho mayor en relación con la glena, así como a la presencia de la movilidad escapulotorácica adicional. El hombro coloca a la mano en la superficie de una esfera teórica en el espacio, cuyo centro se encontraría en la articulación glenohumeral.

Deformidad de Sprengel

La deformidad de Sprengel, o elevación congénita de la escápula, es una alteración del desarrollo que incluye una escápula alta y una movilidad escapulotorácica limitada. La escápula se origina en la embriogénesis precoz a un nivel posterior a la cuarta vértebra cervical, pero desciende durante el desarrollo hasta debajo de la séptima vértebra cervical. El descenso incompleto, unilateral o bilateral, da lugar a la deformidad de Sprengel. Su gravedad depende de la ubicación de la escápula y las anomalías asociadas. En los casos leves, la escápula simplemente está rotada, con una prominencia palpable o visible que corresponde al ángulo superomedial de la escápula en la región del músculo trapecio. La funcionalidad generalmente es adecuada. En los casos moderados, la ubicación de la escápula es más alta en el cuello y está unida a la columna por medio de un ligamento escapulovertebral anormal o, incluso, por una formación ósea. La movilidad del hombro, sobre todo la abducción, está limitada. En los casos graves, la escápula es pequeña y se sitúa en la parte posterior del cuello, que puede tener una membrana alar. La mayoría de los pacientes tiene asociadas anomalías del sistema musculoesquelético, especialmente en la columna, por lo que la exploración de esta es importante.

Tratamiento

En los casos leves, el tratamiento no suele ser necesario, aunque se puede resear el prominente y antiestético ángulo superomedial de la escápula. En casos más graves, la reparación quirúrgica para equilibrar la musculatura paraescapular puede mejorar significativamente tanto la estética como la funcionalidad.

Pseudoartrosis congénita de la clavícula

La clavícula es un hueso tubular con forma de «S» que se articula con el esternón y el acromion. Actúa como un puntal que evita que el hombro se protruja hacia delante. La pseudoartrosis congénita es el resultado del fracaso en la fusión de los dos centros de osificación primaria de la clavícula durante la embriogénesis (fig. 701.1). Esta entidad se presenta exclusivamente en el lado derecho y se puede confundir con una fractura aguda de clavícula producida durante el nacimiento. Una anamnesis y exploración física detalladas ayudarán a distinguir entre las dos entidades. Tanto la fractura de clavícula del recién nacido como la pseudoartrosis congénita presentan un bulto o prominencia sobre la zona media clavicular. El niño con fractura de clavícula del recién nacido tendrá dolor a la palpación en la exploración física; los padres referirán que el niño se muestra irritable al comer o al cambiarlo. La pseudoartrosis congénita de la clavícula no presentará dolor en la exploración física. Radiológicamente, la pseudoartrosis de clavícula tendrá bordes redondos en la zona media de la clavícula con signos de hipertrofia.

Tratamiento

El tratamiento de la pseudoartrosis de la clavícula es variado, sin un consenso claro. Algunos prefieren el tratamiento quirúrgico, alegando preocupación por un compromiso vascular o neurológico de la clavícula en el plexo braquial o los vasos subclavios; otros abogan por observar y considerar el tratamiento quirúrgico solamente en casos sintomáticos.

El tratamiento quirúrgico de la pseudoartrosis congénita de clavícula consiste en abrir la región de la pseudoartrosis, preservando el perióstio, debridar los bordes hipertróficos, realizar un injerto óseo y estabilizar la articulación.



CODO

El codo es la articulación más congruente del cuerpo. Su estabilidad depende de esta congruencia ósea, así como de los ligamentos colaterales medial y lateral. Mientras que el hombro coloca la mano a lo largo de la superficie de una esfera teórica, el codo la coloca dentro de esa esfera. La flexión y extensión del codo se produce en la articulación humerocubital, mientras que la pronación y la supinación se producen gracias a la articulación radiocubital.

Enfermedad de Panner

La enfermedad de Panner se produce por la interrupción de la vascularización del cartílago articular y del hueso subcondral del *capitellum* (fig. 701.2). Se da habitualmente en niños entre 5-13 años. Los síntomas iniciales son dolor lateral en el codo, pérdida de movilidad y, en los casos avanzados, síntomas mecánicos en el codo (cuerpos libres).

El mecanismo lesional puede ser impactación o sobrecarga de la articulación, como se ve en deportes como la gimnasia y el béisbol. También puede ser idiopático. Las radiografías del codo pueden ser normales, aunque a veces se puede observar una pequeña zona radiotransparente

en el hueso subcondral del *capitellum*. La RM es la técnica de imagen de elección cuando se sospecha una lesión del *capitellum*; puede mostrar la extensión de la afectación del hueso subcondral, así como la integridad del cartílago articular.

Tratamiento

El tratamiento suele ser conservador. Las opciones iniciales de tratamiento son el reposo, las modificaciones de la actividad y la educación del paciente. En los casos en los que existen fragmentos de cartílago y cuerpos libres está indicada la artroscopia del codo para eliminar los cuerpos libres. Cuando el defecto del cartílago en el cóndilo humeral es grande y sintomático se pueden considerar procedimientos para restaurar el cartílago articular. Estos procedimientos incluyen las perforaciones del hueso subcondral (microfracturas) para facilitar la cicatrización del cartílago y el autoinjerto osteocondral (OATS, *osteocondral autograft transplantation*).

Deficiencia longitudinal del radio

Los defectos longitudinales radiales del antebrazo comprenden un espectro de patologías y enfermedades que dan lugar a hipoplasia o ausencia del radio (**tabla 701.1**). Este proceso se conocía previamente como *mano zamba radial*, aunque la denominación ha cambiado a *deficiencia longitudinal radial*, que caracteriza mejor la patología. Las características clínicas consisten en una extremidad de menor tamaño, acortada, con la mano y la muñeca en una excesiva desviación radial. Existe una ausencia parcial o completa de las estructuras radiales del antebrazo y la mano (**fig. 701.3**).

La deficiencia longitudinal del radio se ha clasificado en cuatro tipos según Bayne y Klug (**tabla 701.2**). Los defectos longitudinales radiales se pueden asociar a otros síndromes como el de Holt-Oram y la anemia de Fanconi (v. cap. 495).

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la deficiencia longitudinal radial son la centralización de la mano y la muñeca en el antebrazo, así como mantener una adecuada movilidad del pulgar y de los dedos. Inmediatamente después del nacimiento se debe animar a los padres a realizar estiramientos pasivos de

Tabla 701.1		Síndromes comúnmente asociados a ausencia de radio
SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS	
Síndrome de Holt-Oram	Defectos cardíacos, más comúnmente defecto del tabique auricular	
Síndrome de trombocitopenia-ausencia de radio	Trombocitopenia presente al nacimiento, pero mejora con el paso del tiempo	
Asociación de VACTERL	Anomalías vertebrales, atresia anal, anomalías cardíacas, fistula traqueoesofágica, atresia esofágica, defectos renales, displasia radial, anomalías de las extremidades inferiores	
Anemia de Fanconi	Anemia aplásica no presente al nacimiento, se desarrolla hacia los 6 años de edad; mal pronóstico sin trasplante de médula ósea; test de fragilidad cromosómica disponible para diagnóstico precoz	

De Trumble T, Budoff J, Cornwall R, editors: *Core knowledge in orthopedics: hand, elbow, shoulder*, Philadelphia, 2005, Elsevier, p 425.



Fig. 701.3 Espectro de fenotipos de la displasía del radio. **A**, Radio tipo I con un pulgar hipoplásico. **B**, Radio de tipo IV con ausencia del pulgar. **C**, Radiografía de un radio de tipo IV. **D** y **E**, Deficiencia focomélica radial. (De Ho C: Disorders of the upper extremity. En Herring JA, editor: Tachdjian's pediatric orthopaedics, ed 5, Philadelphia, 2014, WB Saunders, Fig. 15.72, p. 391.)



Fig. 701.4 Codo de niña. Ilustración que representa la subluxación de la cabeza radial bajo el ligamento anular, con interposición del ligamento en el espacio articular radiocapitular. Esta entidad se incluye en ocasiones en los diagnósticos diferenciales en contexto de lesión de extremidad superior en el niño pequeño. Las radiografías son negativas y sirven únicamente para excluir patología ósea cuando el diagnóstico no está claro. (De Walters MM, Robertson RL, editors: *Pediatric radiology: the requisites*, ed 4, Philadelphia, 2017, Elsevier. Fig. 7.102.)



Fig. 701.5 Radiografía de un adolescente con deformidad de Madelung.

Tabla 701.2 Clasificación de la deficiencia longitudinal radial	
TIPO	CARACTERÍSTICAS
I	Radio corto Desviación radial leve de la mano
II	Radio hipoplásico con crecimiento anormal en los extremos proximal y distal Desviación radial moderada de la mano
III	Ausencia parcial del radio Desviación radial grave de la mano
IV	Ausencia completa del radio Tipo más frecuente

Adaptada de Bayne LG, Klug MS: Long-term review of the surgical treatment of radial deficiencies, *J Hand Surg Am* 12(2):169-179, 1987.

la muñeca y la mano del paciente para alargar la contractura de los tejidos radiales. En este periodo, los yesos y las férulas seriados no son efectivos debido al pequeño tamaño del antebrazo.

La cirugía para la corrección de la deformidad de la muñeca sigue siendo controvertida. Históricamente, en los niños con una buena movilidad del codo, se realizaba la centralización de la muñeca sobre el antebrazo. Sin embargo, a menudo se observa la recurrencia de la deformidad, lo cual ha llevado a algunos cirujanos a abandonar este procedimiento.

Cuando se considera un procedimiento de centralización, la planificación preoperatoria comienza con una cuidadosa exploración del paciente; se debe estudiar la función del pulgar y del codo antes de la cirugía. Esta se suele realizar cuando el niño tiene 1 año de edad. Existen diferentes técnicas quirúrgicas para llevar a cabo la corrección de la desviación radial, así como la centralización de la muñeca. Entre estas técnicas están la liberación abierta, la plicatura capsular y el reequilibrio tendinoso. También se han descrito técnicas con fijación externa.

Pronación dolorosa (codo de niña)

La pronación dolorosa es más una subluxación ligamentosa que una subluxación o luxación de la cabeza radial. La extremidad proximal del radio, o cabeza radial, está anclada al cúbito proximal por el ligamento anular, que la envuelve como un cinturón desde el cúbito, alrededor de la cabeza radial, y termina en el cúbito. Si el radio se tracciona distalmente, el ligamento anular puede deslizarse en el extremo proximal fuera de la cabeza radial y dentro de la articulación entre la cabeza radial y el húmero (fig. 701.4). La lesión se produce típicamente al aplicar una tracción longitudinal al brazo, que ocurre cuando un niño cogido de la mano se cae o cuando se le levanta por la mano. La lesión suele ocurrir en niños que están empeando

a andar y es rara en niños mayores de 5 años. La subluxación del ligamento anular produce dolor inmediato y limitación de la supinación. La flexión y extensión del codo no están limitadas y no suele haber inflamación. El diagnóstico se hace por la anamnesis y la exploración porque las radiografías suelen ser normales.

Tratamiento

El ligamento anular se reduce rotando el antebrazo en supinación mientras se mantiene presionada la cabeza radial. Se nota un clic o chasquido típico. Normalmente, esta maniobra provoca un alivio inmediato del dolor y recupera la supinación activa. No es necesaria la inmovilización, pero puede haber luxaciones recurrentes del ligamento anular, y los padres deben evitar actividades que supongan una tracción de los codos. Los padres pueden aprender las maniobras de reducción para episodios recurrentes y evitar acudir a los servicios de urgencias o a la consulta de pediatría. La recurrencia de la subluxación es rara más allá de los 5 años de edad. Las subluxaciones irreducibles tienden a resolverse espontáneamente con una resolución gradual de los síntomas a lo largo de los días o semanas; es rara la indicación quirúrgica.

MUÑECA

La muñeca está formada por los dos huesos del antebrazo y ocho huesos del carpo. Permite la flexión, la extensión y la desviación radial y cubital en las articulaciones radiocarpiana y mediocarpiana. En la muñeca, la pronación y la supinación se producen en la articulación radiocubital distal. La muñeca es una articulación compleja con numerosas inserciones ligamentosas y de partes blandas. Su cinemática compleja permite amplios arcos de movilidad, pero cuando se altera esa cinemática puede producirse una disfunción importante.

Deformidad de Madelung

La deformidad de Madelung es una anomalía de la muñeca que se caracteriza por las angulaciones radial y palmar de la parte distal del radio (fig. 701.5). La causa subyacente de esta deformidad es la detención del crecimiento de los lados palmar y cubital de la metáfisis distal del radio. También se han implicado lesiones óseas de la metáfisis y un ligamento radiosemilunar anormal (ligamento de Vicker). La deformidad puede ser bilateral y afecta con más frecuencia a las niñas que a los niños.

Tratamiento

El tratamiento de la deformidad de Madelung suele ser conservador, con observación. Las deformidades leves se pueden vigilar hasta la madurez esquelética. En las deformidades de moderadas a graves, que producen dolor o una limitación de la función, puede estar indicada la cirugía. El tratamiento quirúrgico de la deformidad de Madelung suele estar motivado por el aspecto

estético. Los pacientes y sus familiares suelen estar preocupados por la angulación palmar de la muñeca, así como por la prominencia resultante del cíbito distal.

Existen múltiples opciones para el tratamiento quirúrgico de la deformidad de Madelung. En los pacientes que aún no han alcanzado la madurez esquelética, la primera opción suele ser la extirpación de los tejidos blandos que producen la retracción (ligamento de Vicker) y la fisiolisis (injerto con tejido adiposo de cualquier lesión ósea que se aprecie en la fisura). En el caso de pacientes con madurez esquelética y deformidad de Madelung, se puede considerar la realización de una osteotomía. Para conseguir el resultado deseado se pueden utilizar osteotomías en cuña de cierre dorsal, en cúpula y de acortamiento cubital, aisladas o en combinación.

Las consideraciones a largo plazo en la deformidad de Madelung se relacionan con la incongruencia de la articulación radiocubital distal y la resultante aparición prematura de artrosis de la articulación.

Muñeca del gimnasta

Se denomina «muñeca del gimnasta» a los cambios en la fisura del radio distal en el contexto de estrés repetitivo asociado con la gimnasia (fig. 701.6). Los síntomas incluyen el dolor con ejercicios de peso, la tumefacción y la disminución de la movilidad (sobre todo con la extensión de muñeca). El dolor es leve al principio y empeora con el paso del tiempo y el aumento de la actividad física. Los niños presentarán dolor a la palpación de la fisura del radio distal. Debe realizarse una exploración física en el niño en busca de patologías de muñeca coexistentes, incluyendo inestabilidad radiocubital distal y lesión del complejo del fibrocartílago triangular. Las radiografías frecuentemente son normales, pero también podrían mostrar cambios crónicos en la fisura distal del radio, como ensanchamiento, esclerosis o detención fisaria parcial. Se puede observar una varianza cubital positiva por la detención parcial del crecimiento del radio. La RM puede ser útil para determinar la extensión del compromiso de la fisura, así como la patología del complejo del fibrocartílago triangular.

Tratamiento

El tratamiento de la muñeca del gimnasta comienza con el reposo. Normalmente, se le prohíben al niño las actividades que impliquen levantar peso por un periodo de 6 semanas, hasta que los síntomas se resuelvan. Gradualmente, el niño puede reanudar su rutina. Si los síntomas reaparecen en la fase de recuperación, se reinicia el reposo. No son infrecuentes las recaídas tras empezar a competir de nuevo. Esto puede resultar difícil para los gimnastas y las familias de los gimnastas, dado que suelen estar muy motivados para continuar con este deporte. El uso de muñequeras o protectores de muñeca puede ayudar a limitar la cantidad de fuerza transmitida a la muñeca y, en consecuencia, prevenir lesiones.

En los casos donde se aprecia daño significativo en la fisura del radio distal puede estar indicada la cirugía para prevenir futuros cambios morfológicos en la muñeca. La cirugía debe incluir epifisiodesis de radio y cíbito, acortamiento del cíbito y reparación del complejo del fibrocartílago triangular.

Ganglion

Como toda articulación sinovial, la muñeca está lubricada por líquido sinovial, producido por la membrana sinovial de la articulación, que se

mantiene dentro de la articulación por la cápsula articular. Un defecto en la cápsula puede permitir una fuga de líquido de la articulación hacia los tejidos blandos, dando lugar al ganglion. El término *quiste* no es correcto, ya que esta colección extraarticular de líquido no tiene paredes propias. El defecto en la cápsula se puede producir por un traumatismo, aunque es una causa rara de esta lesión. Normalmente, el líquido sale de la articulación escafolar, dando lugar a un ganglion de la muñeca. Pueden producirse gangliones en otras localizaciones, como en la cara volar de la muñeca o en la palma, como resultado de fuga de líquido desde la vaina de los tendones flexores. Los gangliones en niños no suelen ser dolorosos y, si aparece dolor, puede no estar causado por el quiste. El diagnóstico suele ser evidente en la exploración física, sobre todo si es transparente a la transiluminación. La tenosinovitis extensora y la musculatura anómala pueden simular quistes ganglionares, pero el estudio radiológico simple o la RM no suelen ser necesarios. La ecografía es un método efectivo y no invasivo para confirmar el diagnóstico y tranquilizar al paciente y a la familia.

Tratamiento

El tratamiento del ganglion debe incluir aspiración, escisión, inyección y observación; la ecografía puede confirmar el diagnóstico.

Aspiración: La aspiración simple del líquido tiene una alta tasa de recurrencia y es dolorosa para los niños debido a que, para aspirar el líquido gelatinoso, es necesaria una aguja de gran calibre. Sin embargo, este abordaje puede ser razonable, particularmente en niños mayores, intentar la descompresión del quiste como una alternativa menos invasiva que la cirugía.

Escisión: La escisión quirúrgica, incluyendo la escisión del pedículo de conexión del ganglion con la articulación de la que se origina, tiene una alta tasa de éxito, aunque el ganglion puede reaparecer.

Inyección: La aspiración del ganglion y la inyección simultánea de un corticoido es eficaz en el tratamiento de las recidivas en niños.

Observación: Hasta el 80% de los gangliones en niños menores de 10 años de edad se resuelven espontáneamente en el primer año tras su aparición. Si el ganglion es doloroso o molesto y el niño es mayor de 10 años, puede estar justificado el tratamiento.

Ecografía: Cuando los padres del niño están preocupados por la aparición de una masa y quieren que se realicen pruebas de imagen para confirmar el diagnóstico, la ecografía es una prueba no invasiva que permite la confirmación diagnóstica.

MANO

La mano y los dedos permiten manipulaciones complejas y delicadas. Para que se puedan producir estos complejos movimientos es preciso un intrincado equilibrio entre los músculos flexores y extensores extrínsecos e intrínsecos. Las anomalías congénitas de la mano y de la extremidad superior presentan una incidencia inmediatamente por detrás de los defectos cardiovasculares. Del mismo modo que las anomalías cardíacas, si no se identifican y tratan adecuadamente, podrían tener consecuencias a largo plazo.

Camptodactilia

La camptodactilia consiste en una contractura en flexión no traumática, habitualmente progresiva, de la articulación interfalángica proximal. Suele



Fig. 701.6 Muñeca del gimnasta. **A** y **B**, Radiografías posteroanteriores de ambas muñecas con ensanchamiento e irregularidad de la fisura distal del radio. Se observa una radiotransparencia linear anormal en la metáfisis y se aprecia esclerosis circundante. Los hallazgos reflejan crecimiento interrumpido en la fisura. **C**, Las imágenes coronales en T1, y **D**, en T2 de resonancia magnética con secuencia de saturación grasa muestran una anormalidad similar en la fisura del radio distal con hiperintensidad del líquido en la metáfisis. (De Walters MM, Robertson RL, editors: Pediatric radiology: the requisites, ed 4, Philadelphia, 2017, Elsevier. Fig. 7.107.)

afectar con más frecuencia al anular y al meñique. En dos tercios de los casos es bilateral. La etiología de la camptodactilia es múltiple. Se han ofrecido diferentes hipótesis como causa de esta anomalía, y esta se puede clasificar en tres tipos ([tabla 701.3](#)).

Tratamiento

Las contracturas leves de menos de 30 grados suelen ser bien toleradas y no precisan tratamiento. Los tratamientos de elección para prevenir la progresión de las contracturas son el uso de yesos seriados y las férulas estáticas y dinámicas. Esto se debe realizar hasta que el niño alcance la madurez esquelética.

El tratamiento quirúrgico estará limitado al tratamiento de las contracturas graves. Durante la cirugía se liberan todas las estructuras que producen contracturas o son anómalias. Los resultados de la liberación de las contracturas en la camptodactilia son heterogéneos; con frecuencia suele producirse una pérdida de flexión como resultado de un intento de mejorar la extensión.

Clinodactilia

La clinodactilia consiste en una deformidad angular del dedo en el plano coronal distal a la articulación metacarpofalángica. El hallazgo que se observa con más frecuencia es una leve desviación radial del meñique al nivel de la articulación interfalángica distal. Esto suele deberse a una falange media triangular o trapezoidal. En algunos casos, se produce una barra epifisaria longitudinal por una alteración de la fisura de la falange media. Se cree que esta barra es la causa subyacente de la formación de la «falange delta» que se suele observar en la clinodactilia. La clinodactilia también se ha observado en otros dedos, incluidos el pulgar ([fig. 701.7](#)) y el anular.

Tratamiento

Con frecuencia, el tratamiento de la clinodactilia suele ser la observación y no la cirugía. En las deformidades graves y en las que afectan al pulgar puede estar indicada la cirugía. Esta es técnicamente exigente. Los procedimientos que se realizan con más frecuencia para la corrección de las deformidades angulares que se observan en la clinodactilia son extirpación de las barras, osteotomías de corrección y extirpación de la placa de crecimiento. Los resultados suelen ser buenos y, cuando se realiza un procedimiento adecuado, las recurrencias son poco frecuentes.

Tabla 701.3 Clasificación de la camptodactilia

TIPO	CARACTERÍSTICAS
I	Congénita, sin diferencias de sexo, solo meñique
II	Adquirida entre los 7-11 años de edad; habitualmente progresiva
III	Contractura importante, grave, bilateral y asociada a otros síndromes musculoesqueléticos

Adaptada de Kozin SH: Pediatric hand surgery. En Beredjikian PK, Bozentka DJ, editors: *Review of hand surgery*, Philadelphia, 2004, WB Saunders, pp 223-245.

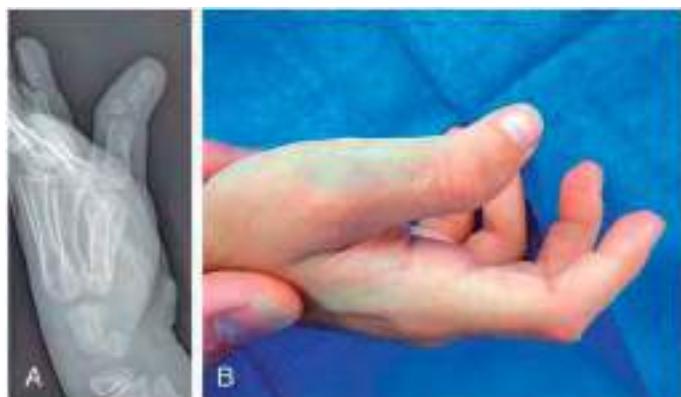


Fig. 701.7 Clinodactilia del pulgar.

Polidactilia

La polidactilia o duplicación de un dedo puede producirse como una deformidad preaxial (afecta al pulgar) o postaxial (al meñique) ([tabla 701.4](#)). Ambas tienen un componente hereditario y genético. La duplicación del pulgar es frecuente en blancos y asiáticos, y suele ser unilateral, mientras que la duplicación del meñique se produce con más frecuencia en afroamericanos y puede ser bilateral. La transmisión suele seguir un patrón autosómico dominante y se ha relacionado con defectos de genes localizados en el cromosoma 2.

La duplicación del pulgar fue estudiada ampliamente por Wassel. Wassel subdivide la duplicación del pulgar en base al grado de duplicación. Los siete tipos según Wassel se enumeran en la [tabla 701.5](#). La duplicación del quinto dedo se ha subdividido adicionalmente en dos tipos: el tipo A consiste en un dedo bien formado; el tipo B es un dedo supernumerario pequeño, a menudo poco desarrollado.

Tratamiento

La duplicación del pulgar y del meñique se trata habitualmente mediante la extirpación del dedo supernumerario. Las opciones de tratamiento varían de acuerdo al grado de afectación. Los dedos menos formados se pueden tratar mediante ligadura con sutura. Los bien formados precisan procedimientos reconstructivos que preservan estructuras importantes como los ligamentos colaterales y los pliegues ungueales ([fig. 701.8](#)).

Hipoplasia del pulgar

La hipoplasia del pulgar es una anomalía que supone un desafío tanto para el paciente como para el cirujano. El pulgar representa más o menos el 40% de la función de la mano. Un pulgar con una función por debajo de la óptima puede limitar de forma importante la función del paciente a medida que va creciendo. La hipoplasia del pulgar puede variar entre leve, con un ligero acortamiento y musculatura poco desarrollada, y una ausencia completa del pulgar. Las radiografías suelen ser útiles para determinar las alteraciones óseas. El hallazgo más importante en la exploración física es la presencia o ausencia de una articulación carpometacarpiana (CMC) estable. Este hecho es útil a la hora de planificar el tratamiento quirúrgico.

Tratamiento

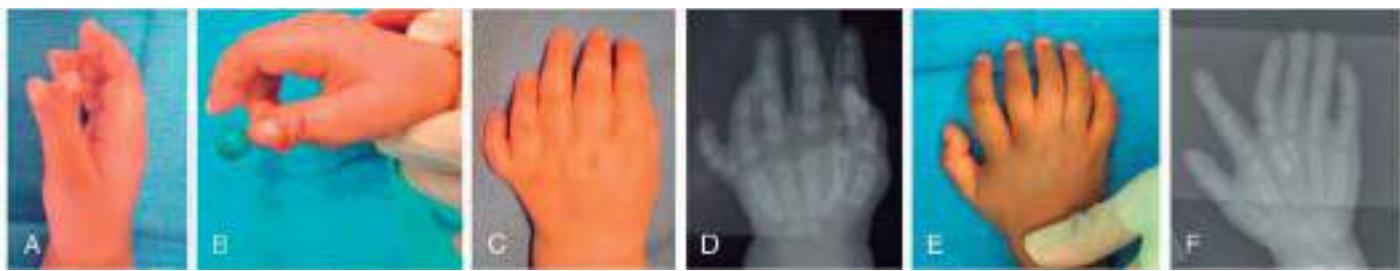
Cuando el pulgar tiene una articulación CMC estable se aconseja la reconstrucción. Los elementos principales en la reconstrucción del pulgar incluyen la reconstrucción del ligamento colateral cubital de la articulación metacarpofalángica, las transferencias tendinosas para mejorar la

Tabla 701.4 Síndromes asociados a polidactilia

Síndrome de Carpenter
Síndrome de Ellis-van Creveld
Síndrome de Meckel-Gruber
Polisindactilia
Trisomía 13
Síndrome orofaciocigonal
Síndrome de Rubinstein-Taybi

Tabla 701.5 Clasificación de la polidactilia radial de Wassel: duplicaciones del pulgar oponible

TIPO	%	CARACTERÍSTICAS
I	~2-3	Falange distal bifida
II	~15-19	Duplicación de la falange distal
III	~6-8	Falange proximal bifida
IV	~40-50	Duplicación de la falange proximal
V	~10-12	Metacarpiano bifido
VI	~4	Duplicación del metacarpiano
VII	~20	Componente trifalángico



abducción del pulgar y los procedimientos para profundizar la primera comisura.

Cuando no existe una articulación CMC estable o existe una ausencia completa del pulgar (fig. 701.9), el tratamiento definitivo consiste en la **pulgarización** (construcción quirúrgica de un pulgar a partir de otro dedo). La pulgarización es un procedimiento complejo que consiste en rotar el índice junto con su pedículo neurovascular para formar un pulgar. Este procedimiento se suele realizar alrededor del año de vida y puede continuarse con procedimientos subsecuentes para profundizar la primera comisura o aumentar la abducción (fig. 701.10).

Sindactilia

La falta de separación de los dedos individuales durante el desarrollo produce la sindactilia. Esta es una de las anomalías de la extremidad superior que se encuentra con más frecuencia (tabla 701.6). Se observa en 0,5-1.000 recién nacidos vivos. La sindactilia se puede clasificar en simple (dedos unidos solo por la piel), complicada (unión por huesos y ligamentos), completa (fusión hasta la punta del dedo, incluyendo las uñas) o incompleta (solo membrana interdigital).

Tratamiento

La separación de los dedos unidos se debería realizar antes del segundo año de vida. Los dedos más radiales o cubitales se deben dividir antes (3-6 meses), debido a la posibilidad de distorsión del crecimiento de dedos de longitud diferente. En el caso de dedos de un tamaño similar, como el anular y el medio, se puede esperar hasta que el niño sea mayor para considerar la separación. Para conseguir el mejor resultado estético y funcional posible se deben utilizar técnicas de reconstrucción de la comisura y de los pliegues ungueales, así como técnicas apropiadas de injertos de piel (fig. 701.11).

Tabla 701.6 Síndromes asociados a sindactilia

Síndrome de Apert
Síndrome de Carpenter
Síndrome de Lange
Síndrome de Holt-Oram
Síndrome orofaciocutánea
Polisindactilia
Trisomía 21
Síndrome fetal por hidantoína
Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
Pancitopenia de Fanconi
Trisomía 13
Trisomía 18

Lesiones digitales distales

Los niños pequeños muestran fascinación por los quicios de las puertas domésticas, las puertas de los coches y otros espacios estrechos, lo que hace que los traumatismos de la falange distal sean bastante comunes. La lesión puede ser desde un simple hematoma subungueal hasta la amputación completa de una parte de la falange. Debe solicitarse estudio radiológico simple para descartar fracturas. Las epifisiolisis asociadas a lesiones del lecho ungual se consideran **fracturas abiertas** con un mayor riesgo de osteomielitis, detención del crecimiento y deformidad si no se tratan enseguida con desbridamiento quirúrgico y reducción. Las fracturas comminutas del penacho de la falange distal son muy frecuentes y no requieren un tratamiento específico aparte del de la lesión de partes blandas.



Fig. 701.11 Imágenes preoperatorias (A y B) y postoperatorias (C y D) de una sindactilia simple.

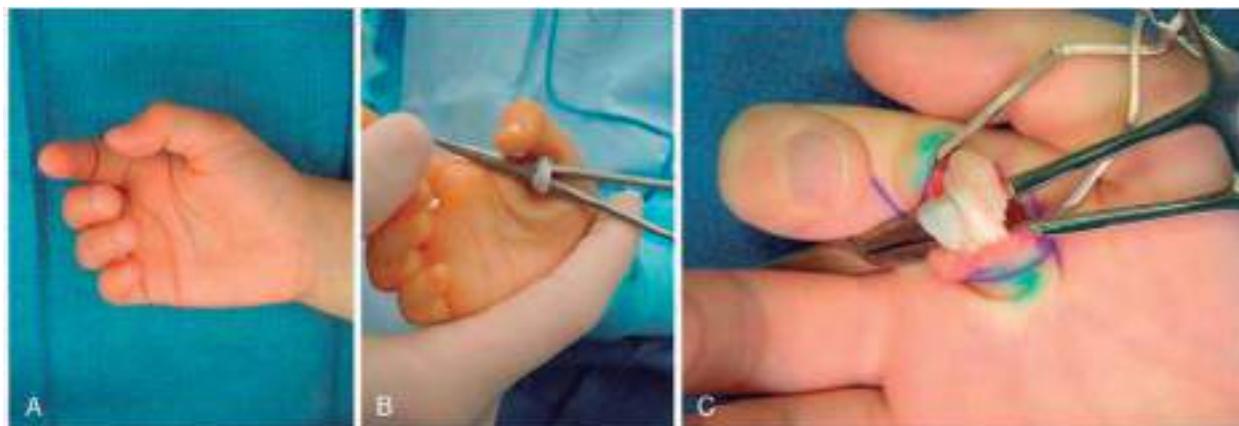


Fig. 701.12 A, Aspecto clínico del pulgar en resorte en un niño de 2 años. Se aprecia la postura en flexión de la articulación interfalángica. B, Imagen intraoperatoria del tendón flexor después de la liberación de la polea A1. C, Imagen intraoperatoria del aumento de volumen del tendón desencadenante del resorte del dedo índice.

El tratamiento de las lesiones de partes blandas depende del tipo de lesión. Solo deben utilizarse suturas reabsorbibles para la aproximación, ya que la retirada de los puntos en el dedo de un niño pequeño puede precisar sedación o anestesia general. Si hay hematoma subungueal, pero la uña es normal y no hay fracturas desplazadas, no se debe extirpar la uña para reparar el lecho subungueal. Si hay rotura o avulsión de la uña, deberá ser extirpada, y el lecho ungueal y la piel reparados con suturas reabsorbibles; la uña (o un fragmento de aluminio no adhesivo si no hay uña) debe ser recolocada bajo la cutícula en el eponiquio para evitar la sinequía de la cicatriz con el lecho ungueal, que impediría el crecimiento de la uña.

Si la amputación de la falange es completa, el tratamiento depende del nivel de la amputación y de la edad del niño. Las amputaciones distales de la piel y el tejido subcutáneo en niños menores de 2 años pueden recolocarse como un injerto con una alta tasa de supervivencia. Las amputaciones similares en niños mayores pueden cicatrizar sin sustitución de la piel, siempre que el hueso no esté expuesto y el área amputada sea pequeña. Hay multitud de técnicas de cobertura del muñón amputado con afectación de la parte media de la uña. Las amputaciones a nivel del extremo proximal de la uña o más proximales deben ser derivadas inmediatamente a un centro de reimplantes para considerar una reimplantación mediante microcirugía. Cuando se derive al paciente, en principio, todas las partes amputadas deben guardarse, envolverse en una gasa humedecida en suero salino, meterse en una bolsa impermeable e introducir esta en hielo. El hielo nunca deberá contactar directamente con las partes amputadas, ya que podría producirse una lesión osmótica y térmica grave.

Pulgar y dedo en resorte

Los tendones flexores del pulgar y de los dedos pasan a través de túneles fibrosos que forman una serie de poleas en la cara volar de los dedos. Por razones desconocidas, estos túneles pueden hacerse más estrechos justo

por debajo de la primera polea, la más proximal. Un engrosamiento del tendón subyacente impide el deslizamiento del mismo por la polea. En los niños, el dedo más comúnmente afectado es el pulgar. Clásicamente se creía que era un problema congénito, pero estudios de detección selectiva en neonatos no han hallado ningún caso en recién nacidos. A la edad de 1 año, la incidencia de pulgar en resorte es de aproximadamente de 3 por 1.000 niños. Es rara la asociación con traumatismos, y no suele ser doloroso. La función total no suele estar afectada. La presentación típica del pulgar en resorte es la incapacidad para la extensión completa de la articulación interfalángica. Se puede palpar un nódulo en el tendón del flexor largo del pulgar en la parte volar de la base de la articulación metacarpofalángica. Otros trastornos pueden simular un pulgar en resorte, incluida la deformidad del pulgar en palma de la parálisis cerebral. Hallazgos similares en los dedos (índice a meñique) son mucho menos comunes y pueden asociarse a procesos inflamatorios como la artritis reumatoide juvenil ([fig. 701.12](#)).

Tratamiento

El pulgar en resorte puede resolverse espontáneamente en un 30% de los niños si se diagnostica en el primer año de vida. Por encima de esta edad, la resolución espontánea es rara. La infiltración de corticoides, a pesar de ser efectiva en adultos, no lo es en niños, en los que hay riesgo de lesión de los nervios digitales próximos. El tratamiento quirúrgico de la primera polea es curativo y suele realizarse entre los 1-3 años de vida. El tratamiento del resto de los dedos en resorte incluye la evaluación y el tratamiento de cualquier proceso inflamatorio subyacente y, en algunos casos, la descompresión de la vaina tendinosa del flexor y la posible escisión parcial del tendón flexor.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 702

Artrrogriposis

Helen M. Horstmann y Richard S. Davidson

La **artrogriposis múltiple congénita** se refiere a un grupo heterogéneo de anomalías musculares, neurológicas y del tejido conectivo que se presentan con dos o más contracturas articulares al nacer, así como debilidad muscular. Se asocia a una contracción anormal de las fibras musculares, dando lugar a una movilidad reducida con una disminución del arco de movilidad activo y pasivo. La artrogriposis no es un diagnóstico específico, sino un término descriptivo con diversas etiologías y características clínicas complejas, incluyendo múltiples contracturas congénitas de diversas articulaciones de las extremidades. Se asocia con más de 300 trastornos diferentes que incluyen malformaciones, alteraciones de la función y déficit neurológicos.

Aproximadamente el 1% de todos los nacimientos muestran alguna forma de contracturas de las articulaciones que van del pie zambo unilateral a la amioplastia más severa, una entidad caracterizada por contracturas paralizantes que involucran varias articulaciones. La incidencia global de artrogriposis es de 1 por cada 5.000-10.000 recién nacidos vivos, con igual proporción entre los sexos.

Aunque los niños con artrogriposis tienen muchos otros problemas, como micrognatia y dificultades con la alimentación, aquí nos centramos en los problemas ortopédicos observados con frecuencia en este grupo de niños. En ausencia de lesiones del sistema nervioso central, muchos niños tienen una inteligencia normal.

ETIOLOGÍA

La causa principal de artrogriposis es la acinesia fetal o disminución de los movimientos fetales. El patrón asociado de anomalías se denomina frecuentemente como **secuencia deformativa de acinesia fetal**. Esta secuencia se manifiesta con contracturas de múltiples articulaciones, polihidramnios, anomalías craneofaciales (p. ej., micrognatia) e hipoplasia pulmonar debido a la falta de movimiento del diafragma y de los músculos intercostales. Las causas, tanto intrínsecas como extrínsecas, de acinesia fetal se clasifican en seis grupos (fig. 702.1) e incluyen múltiples trastornos (tabla 702.1).



Fig. 702.1 Etiología de la artrogriposis. (Datos de Hall JG: Arthrogryposis multiplex congenital: Etiology, genetics, classification, diagnostic approach, and general aspects. J Pediatr Orthop B 6:159-166, 1996.)

Tabla 702.1 Etiologías asociadas a artrogriposis

ARTROGRIPOSIS CAUSADA POR TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO

- Deficiencia focal de las células del asta anterior
 - Deficiencia generalizada de las células del asta anterior
 - Trastorno estructural o lesión cerebral
 - Localización incierta
- (Se excluyen las condiciones espásticas)

SÍNDROMES DE ARTROGRIPOSIS DISTAL

- Tipo I distal dominante
- Tipo IIa distal dominante (síndrome de Freeman-Sheldon)
- Dismorfia digitotalar
- Trismus pseudocampodontactilia
- Distribución distal, tipo no especificado

SÍNDROMES DE PTERIGIÓN

- Síndrome de pterigión múltiple
- Síndrome de pterigión múltiple letal
- Síndrome de pterigión poplítico
- Ptosis, escoliosis, pterigión
- Síndrome de pterigión antecubital (Liebenberg)

MIOPATÍAS

- Distrofia muscular de Emery-Dreifuss
- Hipotonía, miopatía, contracturas leves

ANOMALÍAS DE LAS ARTICULACIONES Y DEL TEJIDO ADYACENTE

- Aracnodactilia contractual congénita
- Síndrome de Freeman-Sheldon
- Laxitud o hipertonía con luxación intrauterina y contracturas
- Síndrome de Larsen
- Displasia espondiloepimetafisaria con laxitud articular
- Trisomía del 18, posición de nalgas prolongada con luxación de cadera bilateral
- Hermanos con húmero bífido, hipertelorismo y luxación de caderas y rodillas

TRASTORNOS ESQUELÉTICOS

- Displasia diastófica
- Displasia parastremática
- Displasia de Kniest
- Displasia metatrópica
- Displasia campomélica
- Síndrome de Schwartz
- Síndrome alcohólico fetal con sinostosis
- Osteogénesis imperfecta con contracturas/flexo

FACTORES INTRAUTERINOS/MATERNOS

- Síndrome alcohólico fetal con contracturas
- Infecciones
- Lupus eritematoso sistémico materno no tratado
- Restricción fetal intrauterina
- Deformidad (presión)
- Pérdida de líquido amniótico
- Embarazos múltiples
- Tumores intrauterinos
- Disrupción (bandas)

VARIOS

- Pseudotrisomía del 18 con contracturas
- Síndrome de pseudotalidomida de Roberts
- Sordera con contracturas distales
- Asociación VACTERL
- Anomalías y contracturas múltiples no especificadas en otra categoría
- ARC

MONOARTICULAR

- Campomelia
- Sinfalangismo
- Dedo en resorte

ARC, artrogriposis, acidosis tubular renal, colestasis; VACTERL, defectos vertebrales, ano imperforado, cardiopatía congénita, fistula traqueoesofágica, defectos renales y de las extremidades.

Modificada de Mennen U, Van Heest A, Ezaki MB, et al: Arthrogryposis multiplex congenita. J Hand Surg Br 30(5):468-474, 2005. Copyright 2005 The British Society for Surgery of the Hand.

Anomalías neurológicas

Las anomalías neurológicas están presentes en el 70-80% de los casos, siendo una de las causas más comunes de artrogríesis. La lesión parcheada de las células del asta anterior de la médula puede conducir a la característica postura de los miembros de la artrogríesis. Diversos trastornos neurológicos, como la atrofia muscular espinal y las enfermedades del asta anterior, se asocian a artrogríesis; sin embargo, el tipo de lesión anatómopatológica del asta anterior, por lo general, no es el del síndrome de atrofia muscular espinal. Otros trastornos neurológicos menos comunes incluyen la miastenia neonatal, la distrofia miotónica, las degeneraciones olivo-ponto-cerebelosas y las anomalías en la migración neuronal.

Anomalías musculares

Estas anomalías raras afectan a la función y a la estructura de los músculos. Algunas enfermedades musculares asociadas a artrogríesis son las distrofias musculares, las miopatías congénitas (*central core*, nemalínica, centronuclear), la miositis intrauterina y las enfermedades mitocondriales.

Limitación del espacio intrauterino

Con una frecuencia inferior al 0,1%, la restricción uterina rara vez es una causa primaria de artrogríesis. Las anomalías uterinas maternas en ocasiones pueden aumentar las contracturas de las extremidades en fetos con artrogríesis ya existente. Otras causas conocidas son la falta de líquido amniótico y los tumores intrauterinos, como los fibromas, que pueden evitar el movimiento fetal al restringir el espacio uterino.

Anomalías del tejido conectivo

Cuando los tendones, los huesos, las articulaciones y el revestimiento articular se desarrollan de forma atípica, la disminución de los movimientos fetales provoca contracturas congénitas. Las enfermedades como la displasia diastrófica, la displasia campomélica y la displasia metatrópica se deben a un desarrollo inadecuado del tejido conectivo. Estos son diagnósticos específicos que ocasionan una limitación de la movilidad, aunque no una auténtica artrogríesis distal. En otros casos, los individuos que carecen de un movimiento articular normal presentan una afectación articular distal debido a que, aunque el tejido conectivo se desarrolla con normalidad, no se inserta en la localización correcta en torno a un hueso o una articulación.

Enfermedades maternas

Enfermedades maternas, como la esclerosis múltiple, la diabetes *mellitus*, la miastenia *gravis*, la hipertermia materna, las infecciones, los fármacos

y los traumatismos se asocian a una mayor incidencia de artrogríesis. En aproximadamente el 10% de los neonatos nacidos de madres con miastenia *gravis*, los anticuerpos maternos entran en la circulación fetal a través de la placenta, causando una miastenia *gravis* transitoria; esto inhibe los receptores de acetilcolina fetales, lo que conduce a la lesión de la musculatura del feto.

Compromiso vascular intrauterino

Un aporte vascular inadecuado al feto causa hipoxia fetal, que ocasiona la muerte de las células del asta anterior, lo que disminuye la función neurológica y muscular, resultando en acinesia fetal y en contracturas articulares secundarias. Se han observado contracturas congénitas múltiples después de un sangrado durante el embarazo o después de un intento fallido de interrupción del embarazo.

CLASIFICACIÓN

Una forma práctica de hacer un diagnóstico diferencial consiste en dividir la artrogríesis múltiple congénita en subgrupos en función de los signos, síntomas y causas. Los trastornos que afectan principalmente a las extremidades, como la **amioplastia** y la **artrogríesis distal**, son los subgrupos más comunes (tabla 702.2). Los trastornos que afectan a las extremidades y a otras partes del cuerpo representan, por lo general, una forma de **pterigón múltiple**, que se caracteriza por la formación de membranas en forma de red que se extienden a través de las articulaciones, y que afectan a la capacidad del niño para la extensión, causando una flexión rígida. Los trastornos que afectan a las extremidades y cursan con disfunción neurológica son causados por alteraciones del sistema nervioso central, del sistema nervioso periférico o por lesión o ausencia de las células del asta anterior.

La **amioplastia**, también conocida como *artrogríesis clásica*, es un trastorno simétrico esporádico que causa la sustitución fibrótica de los músculos. Los síntomas incluyen hombros en rotación interna y aducción, codos extendidos, antebrazos en pronación, dedos y muñecas en flexión, luxación de caderas, pies zambo con graves contracturas y rodillas en extensión. Los músculos implicados son hipoplásicos y fibróticos. A menudo, los pacientes tienen hemangiomas en el tercio medio de la cara. La inteligencia es habitualmente normal (figs. 702.2 y 702.3).

La **artrogríesis distal** es un trastorno autosómico dominante que afecta de forma primaria a las articulaciones distales de las extremidades. En las extremidades superiores es característica la superposición medial de los dedos, los puños cerrados, la desviación cubital de los dedos, la camptodactilia y la hipoplásia. Los miembros inferiores muestran pie zambo, pie calcaneovalgo, astrágalo vertical o metatarso varo (fig. 702.4).

Tabla 702.2 Sistema de clasificación y características clínicas de la artrogríesis distal

TIPO	DESCRIPCIÓN
I	Las características clínicas son camptodactilia, pie equinovaro con posibles contracturas de hombro y cadera concomitantes. La variante DA1 se determina por un gen localizado en el cromosoma 9
II	El fenotipo fue descrito por primera vez en 1938 como el síndrome de Freeman-Sheldon, en el que las contracturas de los dedos de las manos y los pies se acompañan de cifosis, escoliosis y malformaciones del esqueleto facial con una apariencia física característica: boca estrecha, mejillas anchas, hoyuelo del mentón en forma de H, nariz pequeña con base ancha, paladar elevado y lengua pequeña. También se han reportado retraso del crecimiento, hernia inguinal y criotorquidia. Otro nombre para este síndrome es síndrome de «la cara silbante». El síndrome de Freeman-Sheldon se clasifica actualmente como DA2A, a diferencia del subtipo DA2B, que se ha descrito y se conoce como síndrome de Sheldon-Hall; este síndrome combina características del DA1 (contracturas de manos y pies) y otros rasgos del DA2 (pliegue nasolabial prominente, ojos sesgados de implantación baja y boca estrecha) y actualmente se considera como probablemente el tipo de artrogríesis distal más común.
III	También conocido como síndrome de Gordon, este raro síndrome se caracteriza por estatura baja y palatosquisis.
IV	Infrecuente. Contracturas con escoliosis severa.
V	Contracturas con características oculares como movimiento ocular limitado, ptosis, estrabismo o la ausencia del típico pliegue de flexión palmar. Se han observado anomalías de los músculos de la pared torácica, potencialmente causando restricción de los movimientos respiratorios y, como consecuencia, hipertensión pulmonar.
VI	Similar a DA3, DA4; muy infrecuente, caracterizada por deficiencias auditivas sensoriales.
VII	Dificultad para abrir la boca (<i>trismus</i>) y pseudocamptodactilia; posición de la muñeca en flexión palmar con extensión de la articulación MCF. En algunas ocasiones acompañada de estatura baja y contracturas de la rodilla en flexión.
VIII	Síndrome de pterigón múltiple autosómico dominante.
IX	Síndrome de Beals, es decir, aracnodactilia congénita con contracturas de las articulaciones pequeñas de los dedos. Los pacientes con este tipo de artrogríesis son altos y esbeltos, recordando fenotípicamente al síndrome de Marfan, pero sin defectos cardiovasculares.
X	Contracturas congénitas de la flexión plantar del pie.

De Kowalczyk B, Feluś J: Arthrogryposis: an update on clinical aspects, etiology, and treatment strategies. Arch Med Sci 12(1):10–24, 2016 (Table 1, p 16).



Fig. 702.2 Niño con rigidez de codos, muñecas y dedos, luxación de cadera izquierda, rodillas rígidas en valgo y pies zambos.



Fig. 702.4 Niño con pies zambos, rigidez de rodillas, luxación de caderas, rigidez de dedos y hemangioma facial.



Fig. 702.3 Niño con rigidez de codos, muñecas y dedos, luxación de cadera izquierda, pies zambos y micrognatia.

Se han clasificado diez tipos de artrogrípesis distal en función de la presencia de rasgos específicos comunes.

TRATAMIENTO DE LOS PROBLEMAS ORTOPÉDICOS DE LA ARTROGRÍPOSIS

Cuando un niño nace con artrogrípesis, la presencia de muchas articulaciones rígidas o luxadas plantea dudas referentes a las mejores opciones de tratamiento y su planificación. De forma característica, el niño puede tener los codos rígidos, las caderas y las rodillas luxadas, las rodillas hiperextendidas o en flexo y pie zambio ([fig. 702.5](#)). La rigidez y la deformidad necesitan ser abordadas de forma agresiva mediante una combinación de modalidades. El equipo clínico debe incluir fisioterapeutas, técnicos ortopédicos y cirujanos ortopédicos.



Fig. 702.5 Niño con codos, muñecas y rodillas rígidas; y pies zambos.

Inicialmente, los ejercicios pasivos de arco de movilidad y la utilización razonable de férulas dirigidas y complementadas por fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales ayudarán a abordar las diversas deformidades. La utilización de férulas y yesos se puede complementar mediante un programa de vendajes funcionales que se puede enseñar a la familia para que puedan modificarlos con frecuencia y aprovechar la mejora del arco de movilidad. La habilidad de los terapeutas y/o de los técnicos ortopédicos para construir férulas y dispositivos ortopédicos adecuados utilizando termoplásticos, neopreno, velcro y otros materiales puede ser sencilla, pero eficaz ([fig. 702.6](#)).



Fig. 702.6 Lactante con férulas de extensión de las articulaciones metatarsofalangicas, muñecas y rodillas.

El objetivo terapéutico y ortopédico para el niño con deformidades artrogripóticas de las extremidades es obtener la mayor movilidad articular y optimizar la posición de las articulaciones para que desempeñen su función. En las extremidades inferiores, el pie necesita ser plantigrado. Las rodillas deben tener una movilidad óptima para que el niño pueda sentarse y permanecer en pie. Las caderas deben ser estabilizadas especialmente si se tiene potencial para caminar. En las extremidades superiores, en los casos en los que existe una rigidez extrema, los objetivos deben incluir posicionar uno de los brazos para la alimentación y el otro para la higiene personal. La realización de actividades con ambas manos requiere cierta simetría, lo que puede ser un objetivo complejo en pacientes con contracturas extremas y fuerza muscular limitada.

Aunque la escoliosis es frecuente, por lo general no se convierte en un problema hasta la adolescencia.

PROBLEMAS DEL PIE

El **pie zambo** es la deformidad más frecuente en la artrogrirosis (fig. 702.7). Un pie zambo tiene un componente de equino del retropié, varo del mediopié y aducción del antepié. Los pies en la artrogrirosis tienen poca probabilidad de mejorar, aunque se siguen utilizando los métodos tradicionales de tratamiento. Los yesos se aplican poco después del nacimiento empleando el método de Ponseti. Los yesos se cambian semanalmente hasta alcanzar una meseta, momento en el que se hace necesario alargar el tendón de Aquiles. También se encuentran otras deformidades que necesitan tratamiento, como el astrágalo vertical, con un planteamiento similar aunque con otras técnicas.

A menudo, la persistencia de la rigidez hace necesaria una liberación más completa de las partes blandas. Esto se realiza normalmente en torno a la edad de 6-12 meses y se continúa con 3 meses más de inmovilización con yeso y férulas adicionales, según sea necesario, sobre todo cuando el pie está creciendo. Cuando no se corrigen las deformidades en la primera infancia, pueden ser necesarias cirugías óseas adicionales más adelante. Algunos de los planteamientos implican osteotomías en cuña, alargamiento de la columna lateral, resección de la esponjosa o talectomía. Para la corrección tardía de las deformidades residuales se utiliza un fijador circular de Ilizarov o un fijador externo monolateral multiaxial, con o sin osteotomías.

Los niños con deformidades importantes suelen necesitar la utilización de ortesis de pie y tobillo durante gran parte de su vida, para evitar la recurrencia de la deformidad y aumentar la base de apoyo debido a la debilidad de los músculos de las piernas. El objetivo del tratamiento es la obtención de un pie plantigrado, libre de dolor y estable. En la artrogrirosis es previsible e inevitable que se produzca una rigidez del pie.



Fig. 702.7 Pies zambos en niño con artrogrirosis.

PROBLEMAS DE LA RODILLA

Los problemas de la rodilla, incluyendo la deformidad en extensión o flexión, la subluxación y la rigidez responden bien a la fisioterapia y a la ferulización. El flexo de rodilla es más común en la artrogrirosis. En raras ocasiones puede ser estructuralmente complejo y asociarse a membranas cutáneas, conocidas como pterigión, que son resistentes al tratamiento conservador y requieren Z plastias de alargamiento. En el caso de una contractura en flexo, la musculatura del cuádriceps es, a menudo, deficiente y débil. En las contracturas de rodilla, a veces no es suficiente el tratamiento con yesos y férulas. Con frecuencia es necesario realizar un alargamiento de los isquiotibiales con liberaciones adicionales de la cápsula posterior de la rodilla.

En el caso de la hiperextensión (*recurvatum*) de rodilla, el cuádriceps es a veces fibrótico y débil, a pesar de que aparentemente es más potente que los isquiotibiales. El tratamiento con yesos y férulas debe comenzar poco después del nacimiento, pudiendo realizarse al mismo tiempo que la corrección mediante yesos del pie zambo siguiendo los principios de Ponseti. Si el tratamiento con yesos y fisioterapia fracasan, se puede conseguir el alargamiento del cuádriceps mediante la liberación de los vientos medial-lateral, con desinserción proximal del recto femoral, el alargamiento del cuádriceps, ya sea por vía percutánea o mediante un procedimiento miniabierto, que puede minimizar la fibrosis.

La rigidez de larga evolución puede ocasionar un aplanamiento de la superficie articular, con disminución permanente del arco de movilidad. El reposicionamiento del arco de movilidad puede mejorar la sedestación o la bipedestación, una elección que deben realizar el paciente, la familia y el médico. La utilización de férulas durante el seguimiento puede ayudar a compensar la debilidad de los músculos fibróticos de las piernas.

PROBLEMAS DE CADERA

Las luxaciones teratológicas de cadera son comunes dentro del espectro de la artrogrirosis y, por lo general, requieren reducción abierta de la cadera. Las caderas de un niño con menor participación de las extremidades superiores y caderas más flexibles que no presentan una rigidez patológica pueden responder al tratamiento precoz con un arnés de Pavlik. A menudo, la hiperextensión de la rodilla se puede tratar con fisioterapia y yesos seriados. Es necesaria una vigilancia cuidadosa de la cadera durante la flexión de la rodilla dado que la tensión del cuádriceps y de los flexores de cadera puede empujar la cadera hacia una luxación posterior. Una vez que se ha obtenido cierto grado de flexión de la rodilla, el arnés de Pavlik puede ser útil para mejorar la flexión de la rodilla y mantener la estabilidad de la cadera en el lactante. Muy a menudo las caderas son rígidas y no reducibles de forma cerrada. En estos casos suele ser necesaria la reducción abierta con reconstrucción pélvica y osteotomía femoral, por lo general al año de edad. Existe cierta controversia sobre la reducción de las luxaciones de cadera bilaterales, ya que por su alto índice de fracaso pueden dar lugar a una asimetría de la pelvis, dolor, dismetría y rigidez. Si un niño tiene poco potencial de deambulación, puede obtener resultados razonables si se acepta la luxación bilateral de cadera y se sitúan las caderas en una posición que permita la sedestación. Las decisiones terapéuticas deben tomarse en conjunto con la familia, y deben ser dirigidas por un cirujano ortopédico pediátrico de cadera.

Deambulación

Como era de esperar, caminar es más difícil para los niños con artrogrisis debido a la debilidad muscular y a la limitación de la movilidad articular. Los niños con artrogrisis que caminan tienen niveles de actividad más bajos y dan menos pasos que sus compañeros. No es sorprendente que los adultos con artrogrisis distal presenten fatiga muscular y dolor de esfuerzo, tal y como se observó en un estudio.

PROBLEMAS EN LAS EXTREMIDADES SUPERIORES

Si mediante ferulización y un programa de ejercicios no se obtienen unas extremidades superiores con una función óptima, el tratamiento quirúrgico puede mejorar la función de los brazos del niño con artrogrisis. Un niño típico con participación artrogríptica de las extremidades superiores presenta brazos en rotación interna, codos en extensión, muñecas en flexión y pulgar *flexus aductus* (*clasp thumb* o pulgar en palma) (v. figs. 702.2 y 702.3).

El tratamiento está orientado a optimizar el uso de los brazos y las manos, sobre todo para actividades críticas de la vida diaria, como la alimentación y el aseo personal. La fisioterapia para mejorar el movimiento articular se inicia inmediatamente después del nacimiento. Los fisioterapeutas pediátricos especializados en mano deben dirigir el programa de movilidad. La fisioterapia se potencia mediante el uso de férulas, de manera que serán necesarios tratamientos quirúrgicos menos agresivos. El codo es el elemento crítico que ajusta la longitud del brazo, permite que el brazo alcance lo necesario para el aseo personal o para acercar la comida a la boca. En caso necesario, la falta de estos movimientos puede ser compensada por adaptaciones en los cubiertos y la modificación de otros elementos, incluyendo prolongadores del brazo con posibilidad de agarrar.

Cirugía de la extremidad superior

La corrección quirúrgica de las contracturas de las extremidades superiores artrogrípticas debe iniciarse después de 1-3 meses de edad y debe estar finalizada a los 12 meses para que el niño pueda optimizar su desarrollo motor. Esto permite una mejora de los resultados, optimizando la remodelación plástica del crecimiento articular. Los procedimientos en un único tiempo producen los mejores resultados. Los retrasos en la cirugía resultan en más problemas de adherencias intraarticulares, así como en incongruencias articulares irreductibles.

Hombro

Debido a la capacidad de rotación del hombro, la osteotomía desrotatoria del húmero solo es necesaria de forma ocasional. Esto se hace generalmente en la infancia tardía.

Codo

Un codo rígido que no responde a la fisioterapia requiere una intervención quirúrgica, comenzando por la liberación de partes blandas y una liberación capsular. La capsulotomía posterior del codo, combinada con un alargamiento en V-Y o en Z del tríceps permite mejorar la flexión del codo. Puede ser necesario alargar el tríceps. La transferencia muscular al antebrazo puede permitir la flexión activa del codo. En cada niño es necesaria una evaluación individual de los posibles músculos utilizables para la transferencia. El más frecuentemente disponible es el tríceps. Un codo con cierto grado de flexión es extremadamente importante para la función del brazo. El uso del tríceps puede generar una flexión de codo excesivamente potente que genere una contractura en flexo.

Muñeca

La deformidad en flexión de la muñeca mejora con un equilibrado de las partes blandas, así como con carpectomías parciales. Las carpectomías necesitan ser trapecoidales, con mayor resección del dorso y del lado radial para equilibrar la contractura en flexión de la muñeca, así como la tendencia a la desviación cubital. La aducción del pulgar puede requerir una liberación del aductor con una plastia del oponente. Para mejorar la función en el pulgar *flexus aductus* son útiles las trasferencias, como la transferencia del extensor propio del índice al extensor largo del pulgar.

La rigidez de los dedos y las contracturas de muñeca suelen responder a la fisioterapia y al tratamiento mediante férulas, sin necesidad de cirugía.

Escoliosis

La escoliosis es frecuente en los niños con artrogrisis, aunque la incidencia observada, entre el 28 y el 66%, probablemente esté sesgada al alza en los diversos estudios, ya que refleja la experiencia de los cirujanos de columna. La escoliosis puede ser congénita o paralítica. La escoliosis suele iracom-

pañada de contracturas de cadera asociadas a luxación de cadera y lordosis lumbar compensadora. Las curvas menores de 30 grados pueden ser tratadas inicialmente con un corsé toracolumbar (TLSO, *thoracolumbar spinal orthosis*). Por encima de los 40 grados está justificada la artrodesis vertebral.

Estadificación quirúrgica

El tratamiento quirúrgico de los miembros inferiores, por lo general, comienza distalmente y se extiende en dirección proximal. Los pies se corrigen alrededor de los 6 meses de edad, las rodillas alrededor de los 8 meses de edad y las caderas alrededor de los 12 meses ya que, a menudo, es necesaria una osteotomía pélvica para estabilizar correctamente las caderas.

Las extremidades superiores se corrigen durante la lactancia cuando el niño es asistido precozmente. Los fisioterapeutas y los terapeutas ocupacionales son una parte fundamental del equipo para optimizar la función antes y después de la cirugía. Pueden ser necesarias cirugías adicionales durante la infancia para optimizar la función de las extremidades superiores e inferiores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 703

Fracturas frecuentes

Keith D. Baldwin, Apurva S. Shah,
Lawrence Wells y Alexandre Arkader

Los traumatismos son una causa principal de mortalidad y discapacidad en niños mayores de un año (v. cap. 13). Numerosos factores hacen que las fracturas del esqueleto inmaduro sean diferentes de las que afectan al maduro. La anatomía, la biomecánica y la fisiología del esqueleto pediátrico difieren de las de los adultos resultando en patrones de fracturas diferentes (fig. 703.1), dificultades para su diagnóstico y técnicas de manejo específicas para preservar el crecimiento y la funcionalidad. Los niños tienen unas demandas funcionales y expectativas mayores, ya que acarrean preocupaciones en cuanto al crecimiento óseo restante y desarrollo del mismo.

En las radiografías se observan líneas epifisarias, rarefacción, líneas densas de crecimiento, fracturas congénitas y seudofracturas que pueden interpretarse como fracturas, lo cual supone un reto a la hora de diferenciar fracturas agudas. Aunque la mayoría de las fracturas en niños pueden consolidarse bien, algunas pueden evolucionar desastrosamente si son tratadas por manos poco expertas. Las diferencias en el esqueleto pediátrico predisponen a los niños a lesiones diferentes de las de los adultos. Las diferencias más importantes en el esqueleto pediátrico son la presencia de cartílago periestral, fisis y un periostio más grueso, más resistente y más osteogénico que produce un nuevo hueso (denominado callo) en más cantidad y más rápidamente. El hueso pediátrico es menos denso y más poroso. La baja densidad, debida al bajo contenido mineral y a la mayor porosidad, es el resultado de un aumento en el número de conductos haversianos y canales vasculares. Estas diferencias suponen un módulo de elasticidad comparativamente más bajo y una menor resistencia a la flexión. El hueso en los niños puede ceder en tensión o en compresión; dado que las líneas de fractura no se propagan como en los adultos, el riesgo de fracturas comminutas es menor. Por tanto, el hueso pediátrico se puede aplastar, astillar y romper de forma incompleta (p. ej., fractura en rodete o de tallo verde), en oposición al hueso adulto que, por lo general, se rompe como el vidrio pudiendo sufrir fracturas comminutas.

Una enseñanza común es que las lesiones articulares, la luxación y las lesiones ligamentosas no son frecuentes en niños. Es más probable el daño en una fisis contigua. Aunque esto es cierto en general, los estudios mediante resonancia magnética muestran que las lesiones de los ligamentos en las lesiones de tobillo pueden no ser tan inusuales como se pensaba. Los procesos mamílares interdigitados y el anillo pericondral aumentan la resistencia de la fisis. Biomecánicamente, las fisis no son tan fuertes como los ligamentos o la metáfisis ósea. La fisis es más resistente a la tracción y menos a las fuerzas de torsión. El periostio está unido débilmente a la diáfisis ósea y está firmemente fijo a la fisis. El periostio suele lesionarse en todas las fracturas, pero es menos probable que se produzca una fractura circunferencial completa debido a su débil unión a la diáfisis. El periostio intacto actúa como una bisagra o funda que limita la magnitud del desplazamiento de la fractura y permite su reducción y el mantenimiento de la reducción de la fractura. El

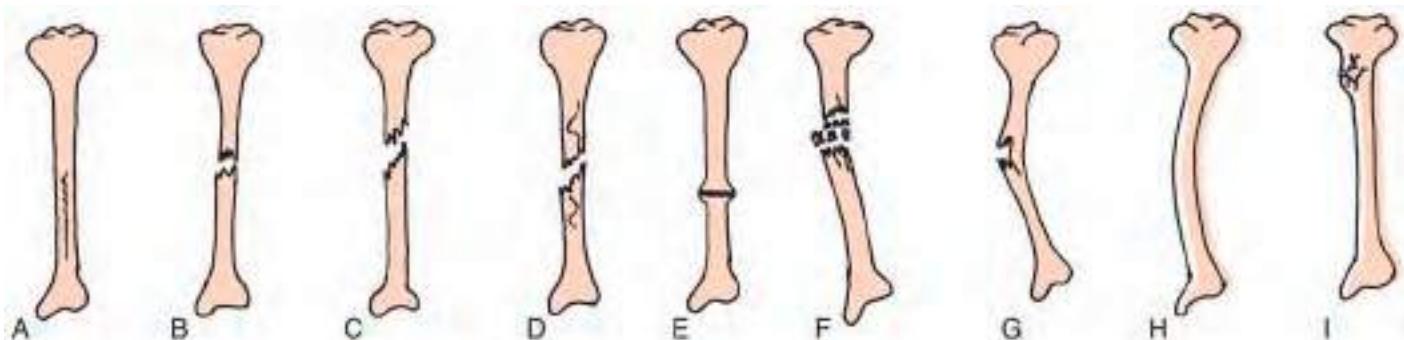


Fig. 703.1 Ilustración de los patrones de fractura. **A**, Línea de fractura longitudinal paralela al eje del hueso. **B**, Línea de fractura transversal perpendicular al eje del hueso. **C**, Línea de fractura oblicua que forma un ángulo con el eje del hueso. **D**, Línea de fractura espiroidea con trazo curvilíneo alrededor del eje del hueso. **E**, Extremos de la fractura impactados y comprimidos entre sí. **F**, Fragmentación o comminución del hueso en tres o más partes. **G**, Incurvación del hueso en tallo verde con fractura incompleta del lado convexo. **H**, Incurvación por deformación plástica del hueso. **I**, Fractura en rodete. (De White N, Sty R: Radiological evaluation and classification of pediatric fractures. Clin Pediatr Emerg Med 3:94-105, 2002.)

grueso periostio puede también suponer un impedimento para la reducción cerrada, sobre todo si la fractura lo ha perforado, o en la reducción de la fisis desplazada.

703.1 Características típicas de las fracturas pediátricas

Keith D. Baldwin, Apurva S. Shah, Lawrence Wells
y Alexandre Arkader

REMODELACIÓN ÓSEA

El remodelado es la tercera y última fase del proceso biológico de consolidación de las fracturas; es precedido por una fase inflamatoria y otra reparadora. Se produce por una combinación de aposición de hueso en la concavidad de la deformidad, resorción de la convexidad y crecimiento fisario asimétrico. Por esta razón, la precisión de la reducción es algo menos importante que en los adultos (las excepciones incluyen fracturas intraarticulares) (fig. 703.2). Los tres factores principales para el potencial de corrección angular son la edad ósea, la distancia a la fisis y la orientación respecto al eje articular. Existe un menor potencial de remodelación en la deformidad rotacional y si hay una angulación en un plano distinto al eje articular. La remodelación es mejor cuando la fractura se produce cerca de la fisis, cuando el niño tiene más años de crecimiento restante, tiene menos deformidad que remodelar y se encuentra junto a una fisis en rápido crecimiento (p. ej., el húmero proximal o el radio distal). La remodelación ocurre, normalmente, durante varios meses tras la lesión y hasta la madurez esquelética. Generalmente, la madurez esquelética se produce en niñas tras la menarquía, entre los 13 y los 15 años de edad, y en niños entre los 15 y los 17 años.

SOBRECRECIMIENTO

La estimulación de la fisis por la hiperemia asociada a la consolidación de la fractura puede causar sobrecrecimiento. Es más llamativo en los huesos largos de extremidades inferiores, como el fémur. La aceleración del crecimiento suele presentarse desde los 6 meses hasta 1 año después de la lesión. Las fracturas femorales en niños menores de 10 años pueden producir un sobrecrecimiento de hasta 1-3 cm. Si se utiliza un fijador externo o un yeso puede ser preferible apoyar el hueso en bayoneta en los niños más jóvenes, para compensar el sobrecrecimiento esperado. Este fenómeno de sobrecrecimiento producirá longitudes iguales, o casi iguales, en los miembros al finalizar la remodelación de la fractura si el acortamiento de la fractura es menor de 2 cm. Después de los 10 años de edad, el sobrecrecimiento no suele ocurrir, por lo que se recomienda una alineación anatómica. En las lesiones de la fisis, la estimulación del crecimiento longitudinal se asocia con el uso de implantes o de material de osteosíntesis.

DEFORMIDAD PROGRESIVA

Las lesiones de la fisis pueden complicarse con arresto del crecimiento temporal o permanente derivando en la deformidad progresiva de la extremidad. La causa más común es el cierre parcial o completo de la lámina epifisaria.



Fig. 703.2 El remodelado en los niños suele ser amplio, como en esta fractura de tibia proximal (**A**) y en la revisión 1 año después (**B**). (De Dormans JP: Pediatric orthopedics: introduction to trauma, Philadelphia, 2005, Mosby, p. 38.)



Fig. 703.3 **A**, Líneas de detención del crecimiento de Harris a cada lado del fémur apuntando en dirección al centro en el fémur, lo que indica una detención del crecimiento central. **B**, Imagen correspondiente de RM que muestra la detención del crecimiento central. (**A**, por cortesía de Keith D. Baldwin, MD, MPH, Children's Hospital of Philadelphia.)

Esto puede ocurrir en cualquier hueso largo, pero es particularmente común en fracturas que involucran al cúbito distal, al fémur distal y a las placas de crecimiento de la tibia proximal. Una RM es útil para diagnosticar precozmente el arresto del crecimiento, así como para medir el porcentaje de cierre de la fisis después de una lesión. Se pueden observar las líneas de detención del crecimiento de Harris en el contexto de un crecimiento asimétrico, y

apuntan hacia la zona de la detención del crecimiento (fig. 703.3). Si estas líneas son paralelas a la fisis, indican que el cartílago de crecimiento está sano. Como consecuencia del arresto en el crecimiento, puede producirse una deformidad angular, un acortamiento o ambos. La detención parcial del crecimiento puede ser periférica, central o combinada. La magnitud de la deformidad depende de la fisis específica afectada, del grado de afectación y del potencial de crecimiento residual.

CONSOLIDACIÓN RÁPIDA

Las fracturas en los niños consolidan más rápidamente que en los adultos como resultado del mayor potencial de crecimiento y de la existencia de un periostio más grueso y activo en el niño. Según se va alcanzando la madurez, la velocidad de consolidación disminuye y se hace similar a la del adulto.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

703.2 Patrones de fracturas pediátricas

Keith D. Baldwin, Apurva S. Shah, Lawrence Wells
y Alexandre Arkader

Los diferentes tipos de fracturas pediátricas son el reflejo de las características del esqueleto de los niños. La mayoría de las fracturas pediátricas pueden tratarse mediante técnicas cerradas y no dan problemas de consolidación.

DEFORMACIÓN PLÁSTICA

La deformación plástica es exclusiva de los niños. Es más común en el antebrazo y, ocasionalmente, en el peroné. La fractura se produce por una fuerza que da lugar a un fallo microscópico del lado más tenso del hueso y no se propaga al lado cóncavo. El lado cóncavo del hueso también muestra lesiones microscópicas por compresión. El hueso sufre una angulación por encima de su límite elástico, pero esta energía no es suficiente para producir una fractura. Por eso, radiológicamente no se aprecia un trazo de fractura (fig. 703.4). Mientras que la deformación plástica es permanente, es importante recordar que los niños tienen una gran capacidad de remodelación; por ejemplo, se espera que una curvatura de 20 grados del cúbito en un niño de 4 años se corrija completamente con el crecimiento. Estos hallazgos demuestran la «aceptabilidad» de la alineación de fractura.

FRACTURA EN RODETE O TORUS

Esta fractura representa un fallo en la compresión del hueso, que se produce en la unión de la metáfisis y la diáfisis. El radio distal es la localización más frecuente, pero puede ocurrir también en otras regiones (fig. 703.5). Esta lesión se denomina *torus* porque recuerda a la franja más ancha alrededor de la base de una columna griega clásica. Son intrínsecamente estables, frecuentemente asociadas con una angulación aceptable y consolidan en 3-4 semanas con inmovilización simple.

FRACTURA EN TALLO VERDE

Estas fracturas se producen cuando el hueso se dobla, con fracaso en el lado en tensión (convexo) del hueso. La línea de fractura no se propaga al lado cóncavo del hueso (fig. 703.6). Este muestra defectos microscópicos con deformación plástica. Si la angulación de la fractura es inaceptable, con frecuencia es necesario completar la fractura del hueso por el lado cóncavo si la deformación plástica mantiene la deformidad. Es importante diferenciar este patrón de fractura unicortical de las fracturas de rodete, dado que este tipo de fracturas tiene un mayor riesgo de pérdida de reducción y, por lo general, requieren un mayor periodo de inmovilización.



Fig. 703.4 La deformidad plástica es una incurvación en el lado de compresión sin líneas de fractura visibles. (Por cortesía del Dr. John Flynn, Children's Hospital of Philadelphia.)



Fig. 703.5 La fractura en rodete es una fractura parcial por compresión: radiografías de radio distal anteroposterior (**A**) y lateral (**B**). (De Dormans JP: Pediatric orthopedics: introduction to trauma, Philadelphia, 2005, Mosby, p. 37.)

FRACTURAS COMPLETAS

Las fracturas que se propagan a través de todo el hueso se llaman *fracturas completas*. Estas se clasifican como espiroideas, transversales u oblicuas, dependiendo de la dirección y forma de las líneas de fractura. Una fuerza rotacional es responsable de las fracturas espirales, y la mayoría de estas fracturas son estables y curan rápidamente debido al gran área de superficie; sin embargo, las fracturas espirales ocasionadas por traumatismos de alta energía pueden presentar acortamiento del hueso y pérdida de la alineación del mismo. Las fracturas oblicuas se definen por presentar un ángulo de 30 grados respecto al eje del hueso, y son frecuentemente inestables. El patrón de fracturas transversas se produce tras una fuerza sobre 3 puntos y se reducen flexiblemente para ser exitosas, utilizando el periostio intacto del lado cóncavo como bisagra.

EFISIÓLISIS

Las fracturas de la epífisis frecuentemente afectan a la lámina de crecimiento, por lo que existe la posibilidad de defecto del crecimiento que derive en deformidad o dismetría y, por tanto, es necesaria la observación a largo plazo. La fisis distal radial es la más comúnmente afectada. Salter y Harris (SH) clasificaron las lesiones epifisarias en cinco grupos ([tabla 703.1](#) y [fig. 703.7](#)). Esta clasificación ayuda a predecir el resultado de la lesión y ofrece guías para el planteamiento del tratamiento. La mayoría de las fracturas de tipo I y II de SH suele ser manejada por técnicas de reducción cerrada y no requiere una alineación perfecta, ya que tiende a remodelar con el crecimiento, mientras exista suficiente crecimiento restante. Una excepción clásica es el fémur distal, donde las fracturas tipo II de SH son inestables y precisan una reducción anatómica con fijación adecuada. Las epifisiolisis de tipos III y IV de SH afectan a la superficie articular y requieren una reducción anatómica (menos de 2 mm de desplazamiento) para prevenir la incongruencia articular y realinear las capas de crecimiento de la fisis. Las fracturas de tipo V de SH no suelen diagnosticarse inicialmente, sino *a posteriori*, por alteraciones del crecimiento. Otras lesiones de la epífisis son las sufridas por avulsión de la espina tibial y de inserciones musculares en la pelvis. Las fracturas osteocondrales también se pueden incluir entre las lesiones epifisarias, pero sin afectar a la lámina de crecimiento.



Fig. 703.6 Esta fractura desplazada del radio distal se asocia a una fractura de cúbito en tallo verde (fracaso completo en el lado de tracción con insuficiencia microscópica en el lado de compresión).

MALTRATO INFANTIL

(Véase también el capítulo 16).

Las fracturas son la segunda manifestación más común de maltrato infantil después de las lesiones cutáneas (hematomas, quemaduras/abrasiones). El traumatólogo ve el 30-50% de los traumatismos no accidentales. Debe sospecharse en niños que todavía no caminan que presentan fracturas de los huesos largos de los miembros inferiores. No hay patrones o tipos patognomónicos de fracturas por maltrato infantil, y los traumatismos no casuales pueden ocasionar cualquier tipo de fractura. Las **fracturas transversas** de huesos largos son las más prevalentes, mientras que las **fracturas en esquina** en la metáfisis son las más clásicas. Son sospechosas de lesiones no accidentales las fracturas de fémur en niños que todavía no andan (menores de 18 meses de edad), de la metáfisis distal del fémur, de los arcos costales posteriores, de la apófisis espinosa de la escápula y del húmero proximal. Las fracturas que se producen sin testigos o que se asocian a una historia sospechosa o cambiante o una presentación tardía también merecen ser investigadas. Se debe investigar todo el esqueleto. Una serie ósea completa (en oposición a una «bebégrafía») es esencial en caso de sospecha de maltrato infantil para ver si existen otras fracturas en diferentes fases de consolidación. Radiológicamente, algunas enfermedades sistémicas pueden simular maltrato, como la osteogénesis imperfecta, la osteomielitis, la enfermedad de Caffey y las fracturas de estrés. Muchos hospitales tienen un equipo multidisciplinar para evaluar y tratar a pacientes víctimas de maltrato infantil. Estos equipos son fundamentales para participar de forma precoz y preferentemente en el área de urgencias, ya que surgen dificultades en la gestión de estos temas con gran carga emocional en un entorno clínico. Es obligatorio declarar estos casos a las agencias de protección de menores.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Tabla 703.1 Clasificación de Salter y Harris

TIPO DE SALTER Y HARRIS	CARACTERÍSTICAS
I	Separación a través de la fisis, que habitualmente afecta a columnas de células degenerativas o de cartílago hipertrófico
II	Fractura a través de la fisis, pero que se extiende a la metáfisis
III	Fractura a través de una parte de la fisis, que se extiende a la epífisis y dentro de la articulación
IV	Fractura a través de metáfisis, fisis y epífisis
V	Lesión por compresión de la fisis

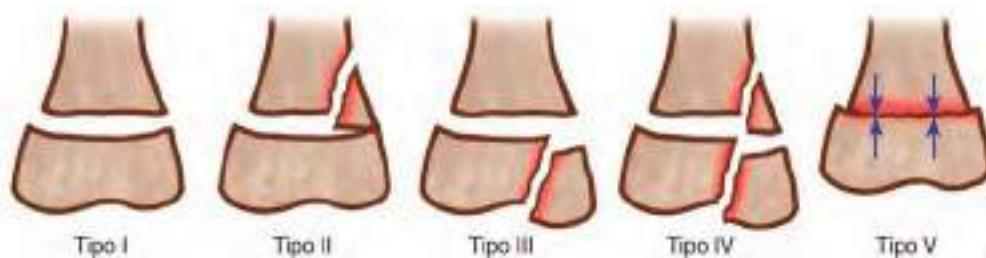


Fig. 703.7 Clasificación de las epifisiolisis de Salter y Harris, tipos I-V.

703.3 Fracturas de la extremidad superior

Keith D. Baldwin, Apurva S. Shah, Lawrence Wells
y Alexandre Arkader

FRACTURAS DE FALANGES

Las fracturas de los dedos son uno de los tipos de fracturas más frecuentes en niños. Los diferentes patrones de fractura en falanges de los niños incluyen las epifisiolisis, las fracturas diafisarias y las fracturas del penacho de la falange distal. El mecanismo de lesión varía desde un golpe directo sobre el dedo al atrapamiento en una puerta (v. cap. 701). Las lesiones por aplastamiento de la falange distal suelen asociarse a una conminución severa del hueso subyacente (fractura del penacho), a la avulsión del lecho ungual y a una lesión significativa de partes blandas. Estas lesiones se tratan con irrigación, profilaxis tetánica y antibiótica; los antibióticos apropiados son normalmente aquellos efectivos frente a estafilococo (p. ej., cefalosporinas de primera generación), aunque el mecanismo de lesión puede indicar otra cobertura antibiótica. Las radiografías en pacientes con fractura de la punta del dedo se deben analizar en busca de evidencia de la fractura de Seymour, una fractura fisiaria abierta de la falange distal con posible interposición de la matriz ungual. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de deformidad e infección de la placa ungual sin tratamiento quirúrgico. El **dedo en martillo** es la incapacidad de extender la falange distal, y se produce por un traumatismo en hiperflexión. Consiste en una fractura por avulsión de la fisis de la falange distal. El tratamiento consiste en colocar una férula digital en continua extensión durante 6 semanas. Las lesiones fisarias de las falanges media y proximal se imponen con férula. Las fracturas fisarias más frecuentes en el dedo son el resultado de una lesión de abducción del meñique. Estas fracturas frecuentemente requieren reducción cerrada antes de imponerlas. Las fracturas diafisarias pueden ser oblicuas, espirales o transversas. Las deformidades angular y rotacional se exploran con el dedo en flexión. Se debe solicitar al paciente que flexione los dedos apretando el puño. Todos los dedos deben apuntar hacia el escafoides. Si no lo hacen, se sospecha de una mala rotación, incluso aunque en la radiografía la fractura parezca mínimamente desplazada. El defecto en la rotación o deformidad angular puede precisar la corrección para evitar que los dedos queden montados unos sobre otros y para optimizar la función de la mano. En estos casos se realiza una reducción cerrada y, si son inestables, una osteosíntesis.

FRACTURAS DEL ANTEBRAZO

Las fracturas de la muñeca y el antebrazo son muy frecuentes en niños, ya que suponen casi la mitad de todas las fracturas del esqueleto inmaduro. El mecanismo de lesión más frecuente es la caída sobre la mano extendida. Un 80% de las fracturas de antebrazo afecta al radio y al cúbito distal, un 15% al tercio medio y el resto son fracturas más raras del tercio proximal y de la diááfisis radial o cubital (fig. 703.8). Muchas de las fracturas del antebrazo en los niños más pequeños son fracturas en rodete o en tallo verde. La fractura en rodete es una fractura impactada, con una mínima tumefacción o hemorragia de partes blandas. El mejor tratamiento es un yeso corto (por debajo del codo); suelen consolidar en 3-4 semanas. Las fracturas en rodete de la muñeca también se pueden tratar de forma satisfactoria con una férula de quita y pon. Las fracturas en tallo verde impactadas del antebrazo tienden a ser intrínsecamente estables (no existe solución de continuidad de la cortical) y se pueden tratar con un vendaje almohadillado sin necesidad de yeso.

El tratamiento de las fracturas diafisarias puede ser más complicado porque los límites de la reducción aceptable son mucho más estrechos que para las fracturas distales de radio. Una consolidación viciosa de una fractura diafisaria del antebrazo puede llevar a la pérdida permanente de la prono-supinación, con limitaciones funcionales significativas. Esto es particularmente cierto cuando los fragmentos presentan una mala rotación. Las fracturas diafisarias son vulnerables a una mala alineación rotatoria debido a la inserción de los grupos musculares pronadores y supinadores. Esta mala alineación es particularmente difícil de evaluar debido a que la deformidad está en el plano axial y se evalúa con una radiografía anteroposterior (AP) y una radiografía lateral (fig. 703.9). El examen físico se enfoca en la lesión de partes blandas y en descartar cualquier afectación neurovascular. Las radiografías AP y lateral del antebrazo y la muñeca confirman el diagnóstico. Las fracturas desplazadas y anguladas requieren reducción cerrada bajo anestesia general o sedación consciente. Se imponen en un yeso, incluyendo el codo, al menos durante 6 semanas. Tanto las fracturas en niños mayores como en adolescentes (mayores de 10 años de edad) deben seguirse estrictamente,



Fig. 703.8 Patrones de fracturas pediátricas más frecuentes. **A**, Radiografía posteroanterior y **(B)** lateral de la muñeca que muestran fractura en rodete de la metáfisis de radio distal (flechas). **C**, Radiografía de antebrazo que muestra fractura en tallo verde de la diááfisis del radio, con extensión de la fractura en una sola cortical. **D**, Radiografía anteroposterior del antebrazo que muestra una fractura oblicua a través de la diááfisis de radio distal, con deformidad plástica e inclinación del cúbito distal adyacente. (De Walters MM, Robertson RL, editors: Pediatric radiology: the requisites, ed 4, Philadelphia, 2015, Elsevier. Fig. 7.90, p. 243.)



Fig. 703.9 Fractura de antebrazo con mala alineación rotacional que inicialmente estaba bien alineada pero que sufrió una pérdida de reducción en el yeso. Se aprecia que la estiloides radial es visible, pero la tuberosidad del bíceps no lo es. Deberían estar a 180 grados la una de la otra. Estos puntos de referencia a veces son difíciles de apreciar en niños, pero eran visibles en otras proyecciones en este niño.

ya que se puede producir una pérdida de la reducción frecuentemente. La pérdida de la reducción y las fracturas inestables requieren reducción abierta y fijación interna. La fijación se puede realizar mediante agujas intramedulares o placas, con resultados similares.

FRACTURAS DEL HÚMERO DISTAL

Las fracturas cercanas al codo reciben mayor atención ya que precisan de un tratamiento más agresivo para conseguir un buen resultado. Muchas lesiones son intraarticulares, implican al cartílago de crecimiento y pueden dar lugar a una consolidación viciosa o a una seudoartrosis. Como el húmero distal se desarrolla a partir de varios centros de osificación, estos pueden ser interpretados como fracturas por ojos inexpertos. Una cuidadosa evaluación radiológica es parte esencial del diagnóstico y manejo de las lesiones del húmero distal. Es importante recordar que el húmero distal es solo responsable del 20% del crecimiento del húmero; de tal forma que tiene un potencial de remodelación muy bajo. Para detectar lesiones sutiles es fundamental explorar de forma minuciosa la existencia de inflamación y dolor a la palpación en las partes blandas. Son comunes las epifisiolisis de la epífisis humeral distal (fractura transcondilea), las fracturas supracondileas del húmero distal y las epifisiolisis del cóndilo lateral o del epicóndilo medial. El mecanismo de lesión es la caída sobre el brazo en extensión. En la exploración se debe buscar la localización y extensión de la tumefacción de partes blandas, descartando lesiones neurovasculares, especialmente la afectación del nervio interóseo anterior o la aparición de un síndrome compartimental. *La fractura transfisiaria en niños muy pequeños, que no presentan el reflejo de mantener el brazo extendido durante una caída, debe levantar sospechas de abuso infantil.* Para confirmar el diagnóstico se precisan las radiografías AP y lateral de la extremidad afectada. Si la fractura no es visible, pero hay una alteración de las relaciones entre el húmero y el radio y el cúbito o existe un signo de la almohadilla grasa posterior, se debe sospechar una fractura transcondilea o una fractura oculta (fig. 703.10). Se necesitan estudios de imagen como las radiografías oblicuas, la TC, la RM y la ecografía. Las fracturas supracondileas desplazadas pueden estar asociadas a lesiones neurovasculares concomitantes (fig. 703.11) o, raramente, a un síndrome compartimental. La lesión del nervio cubital se identifica por una disminución de la sensibilidad en la inervación cutánea de los aspectos laterales de la mano, así como por un déficit motor en la abducción y aducción. La lesión neurológica también puede aparecer en el postoperatorio. Es necesaria una exploración neurológica minuciosa de la mano antes y después de la cirugía para documentar y tratar la lesión del nervio. La mayoría de las lesiones nerviosas asociadas con fracturas supracondileas desplazadas son neuropaxias y se resuelven en algunos meses.

En general, las fracturas de húmero distal requieren de una reducción de la alineación anatómica para prevenir las deformidades y permitir un crecimiento y desarrollo normales. El método preferido son las reducciones cerradas, aisladamente o asociadas a fijación percutánea. La reducción

abierta está indicada en fracturas en las que no es posible la reducción cerrada, en fracturas con compromiso vascular tras la reducción cerrada, en fracturas abiertas o en fracturas intraarticulares, sobre todo en los niños mayores. Las reducciones inadecuadas pueden ocasionar pérdida de movilidad, cúbito varo, cúbito valgo y consolidaciones viciosas o inestabilidades de codo. La rigidez de codo no es tan común como en las fracturas de los adultos, pero puede ocurrir en las fracturas graves o en las fracturas intraarticulares.

FRACTURAS DEL HÚMERO PROXIMAL

Las fracturas del húmero proximal suponen menos del 5% de las registradas en los niños. Suelen producirse por caídas sobre el brazo extendido o por traumatismo directo. El patrón de fractura tiende a variar con el grupo de edad. Las fracturas fisarias y metafisarias son frecuentes. De las fracturas fisarias de húmero proximal, los niños menores de 5 años presentan una fractura grado I de SH, entre 5-10 años se dan fracturas metafisarias y en niños mayores de 11 años se registran fracturas tipo II de SH. La exploración debe incluir una evaluación neurológica exhaustiva, sobre todo del nervio axilar. El diagnóstico se hace por una radiografía AP del hombro. Para descartar las luxaciones se obtiene una proyección axilar, así como para diagnosticar una deformidad angular en el plano ortogonal. Muchos niños tienen demasiado dolor para tolerar esta proyección. En este caso, se puede obtener una proyección axilar de Velpeau mientras que el brazo se mantiene en un cabestrillo. Las lesiones tipo I de SH no precisan reducción, ya que tienen una excelente capacidad de remodelación, y una simple inmovilización con cabestrillo durante 2-3 semanas es suficiente. Las fracturas metafisarias no suelen requerir reducción a no ser que la angulación sea mayor de 50 grados. En general, estas fracturas solo precisan inmovilización. Las fracturas tipo II de SH con una angulación menor de 30 grados y un desplazamiento de menos del 50% se tratan con cabestrillo. Las fracturas desplazadas se deben tratar con reducción cerrada y posterior estabilización si son inestables. Ocasionalmente se requiere una reducción abierta si un fragmento de la fractura perfora a través de un ojal en el deltoides o por la interposición del tendón del bíceps. La mayor parte del crecimiento longitudinal de la extremidad (80%) se produce en la fisis proximal del húmero. Además, la articulación glenohumeral es capaz de



Fig. 703.10 Fractura supracondilea de húmero. **A**, Radiografía lateral del codo que muestra una fractura supracondilea tipo II, con interrupción de la línea anterior del húmero (línea negra). Esta línea normalmente pasa a través del tercio medio del capitellum. En esta imagen se aprecia el capitellum desplazado detrás de la línea. Se aprecia un gran derrame articular. **B**, Radiografía anteroposterior del codo que muestra una fractura supracondilea de húmero tipo III. No hay continuidad cortical y se observa un desplazamiento significativo con superposición de los fragmentos de la fractura. (De Walters MM, Robertson RL, editors: Pediatric radiology: the requisites, ed 4, Philadelphia, 2015, Elsevier. Fig. 7.97.)

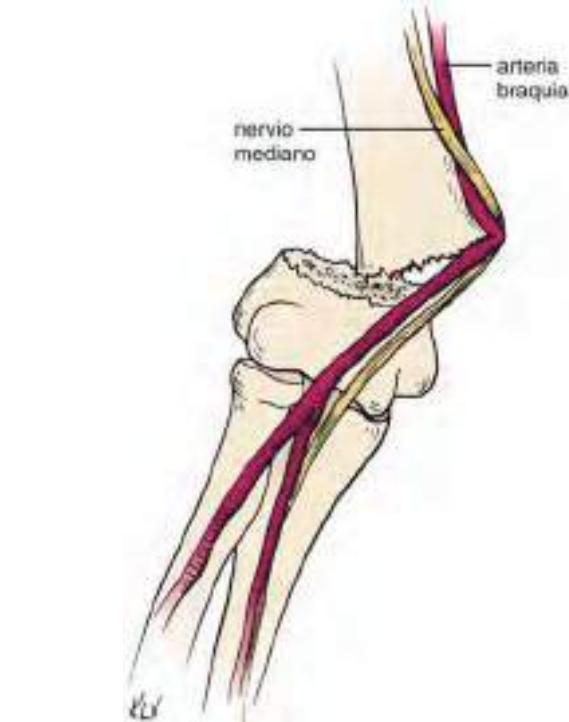


Fig. 703.11 Fractura supracondilea de húmero tipo III (en extensión) desplazada posterolateralmente. El fragmento proximal está desplazado anteromedialmente. Por tanto, están en riesgo la arteria braquial y el nervio mediano a este nivel. (De Herring JA, Ho C: Upper extremity injuries. En Herring JA, editor: Tachdjian's pediatric orthopaedics, ed 5, Philadelphia, 2014, WB Saunders, Fig. 33.36, p. 1268).

una gran amplitud de movimiento. Como tal, esta zona es muy tolerante a la deformidad. Las indicaciones para la reducción abierta son raras. Sin embargo, conforme los adolescentes se aproximan a la edad adulta, estas fracturas tienen menos capacidad de remodelación.

FRACTURAS DE LA CLAVÍCULA

Las fracturas neonatales se producen por traumatismo directo durante el parto, la mayoría a consecuencia de una pelvis estrecha o una distocia de hombros. Pueden pasar desapercibidas inicialmente y manifestarse como una pseudoparálisis. Las fracturas en la infancia son resultado de caídas sobre el hombro afectado o traumatismo directo sobre la clavícula. La localización más común de fractura es la unión del tercio medio y distal de la clavícula. El diagnóstico se hace por el dolor. Es importante realizar una exploración neurovascular en profundidad para detectar cualquier **lesión del plexo braquial** asociada. Es importante evaluar la función del bíceps ya que es un indicador pronóstico para la función futura.

La radiografía AP de la clavícula demuestra la fractura y puede verse una superposición de los fragmentos. Las lesiones de la fisis se producen en la fisis medial o en la lateral y pueden ser difíciles de distinguir de las luxaciones de las articulaciones acromioclavicular o esternoclavicular. Más adelante puede ser precisa la imagen por TC para definir la lesión. Las lesiones de la fisis clavicular posteromedial son particularmente problemáticas debido a su proximidad a los grandes vasos y a la tráquea. Es necesaria una reducción cerrada o abierta con un equipo de cirugía cardiaca/torácica alertado. La reducción se puede retrasar si no hay signos de compromiso vascular o respiratorio.

El tratamiento de la mayoría de las fracturas consiste en la colocación de un vendaje en forma de ocho o de un cabestrillo simple. El vendaje en ocho facilitará la separación de los hombros minimizando la superposición de los fragmentos fracturarios. En los adultos existen pruebas de que las fracturas que se acortan o desplazan producen una pérdida de fuerza del hombro si no se realiza una reducción y fijación anatómicas. Muchos centros están ampliando esa indicación a los adolescentes mayores, aunque actualmente los datos no son tan evidentes como en los adultos. Si la fractura amenaza la integridad de la piel, o se trata de una fractura abierta o con compromiso neurovascular, está indicada la cirugía. Las epifisiolisis se tratan con un cabestrillo simple sin tratar de reducirlas. Con frecuencia no se obtiene una alineación anatómica, pero tampoco es necesario. La consolidación es rápida, normalmente en 3-6 semanas. En niños delgados, generalmente, se puede ver la tumoreación palpable del callo. La remodelación completa se produce en 6-12 meses. Normalmente se consigue la recuperación completa de la movilidad y función del hombro.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

703.4 Fracturas del miembro inferior

Keith D. Baldwin, Apurva S. Shah, Lawrence Wells y Alexandre Arkader

FRACTURAS DE CADERA

Las fracturas de cadera suponen menos del 1% de las fracturas en niños. Estas lesiones son el resultado de traumatismos de alta energía y se pueden asociar con frecuencia a lesiones torácicas, craneales o abdominales. El tratamiento de las fracturas de cadera en niños entraña una tasa de complicaciones de hasta el 60%, una tasa de necrosis avascular total del 50% y una tasa de consolidación viciosa de hasta el 30%. El aporte sanguíneo único a la cabeza femoral es la causa de la alta tasa de necrosis avascular. Las fracturas se clasifican según la clasificación de Delbet en epifisiolisis, fracturas transversales, fracturas basiscervicales y fracturas pertrocantéreas. El manejo fundamental incluye una reducción anatómica urgente (abierta o cerrada), fijación interna estable (evitando la fisis si es posible) y la colocación de una espica de yeso si el niño es pequeño. El tratamiento urgente se asocia a una menor tasa de necrosis avascular y a mejores resultados globales. También se ha defendido la descompresión capsular para disminuir la presión global sobre los vasos epifisiarios, y se ha demostrado experimentalmente. Los resultados clínicos han sido variables.

FRACTURAS DE LA DIÁFISIS FEMORAL

Las fracturas del fémur son frecuentes en los niños. Pueden afectar a cualquier grupo de edad, desde la infancia temprana hasta la adolescencia. El mecanismo de lesión varía desde lesiones por torsión de baja

Tabla 703.2 Fracturas de diáfisis femoral: opciones de tratamiento en función de la edad

OPCIONES DE TRATAMIENTO	0-2 años	3-5 años	6-10 años	>11 años
Yeso	X	X		
Tracción y yeso		X	X	X
Clavo endomedular		X	X	X
Fijador externo		X*	X*	X*
Tornillos o placa	X	X	X	

*Fractura abierta.

Modificada de Wells L: Trauma related to the lower extremity. En Dormans JP, editor: *Pediatric orthopaedics: core knowledge in orthopaedics*, Philadelphia, 2005, Mosby, p. 93.

energía hasta lesiones por accidentes a gran velocidad. Se debe sospechar *maltrato infantil ante fracturas de fémur en niños menores de 2 años*. Es necesaria una exploración física minuciosa para descartar otras lesiones y valorar el estado neurovascular. En caso de traumatismo de alta energía, cualquier signo de inestabilidad hemodinámica debe obligar al examinador a buscar otros puntos de sangrado. La fractura se visualiza en las radiografías AP y lateral de fémur. También debe solicitarse una radiografía AP de pelvis para descartar fracturas pélvicas asociadas. El tratamiento de las fracturas diafisarias difiere con la edad, según se describe en la **tabla 703.2**.

FRACTURAS DE LA TIBIA PROXIMAL

Las fracturas de la tibia proximal pueden ser lesiones fisarias, lesiones metafisarias o lesiones por avulsión de las espinas o de la tuberosidad tibial. Las lesiones fisarias pueden ser aisladas o formar parte de una fractura de la tuberosidad tibial. Si el segmento distal se desplaza en dirección posterior puede afectar a la trifurcación de los vasos poplíteos. Es necesaria una minuciosa exploración neurovascular tanto antes como después de la reducción. Es preferible realizar una reducción anatómica y una estabilización con agujas en las fracturas inestables o en las epifisiolisis tipos III o IV desplazadas de Salter-Harris.

Las fracturas metafisarias de la tibia proximal, o la denominada fractura de Cozen, son más comunes en el grupo de edad de 3-6 años. Dan lugar a una deformidad en valgo tardía, incluso si reduce anatómicamente. Esta deformidad se remolda en 1-2 años, pero puede causar gran angustia a los padres y a los médicos responsables del tratamiento.

Las fracturas de la eminencia tibial son fracturas de la prominencia ósea en la que se inserta el ligamento cruzado anterior. El mecanismo de lesión es similar al de una rotura del ligamento cruzado anterior en un adulto. Las fracturas desplazadas requieren reducción quirúrgica y fijación. Esta se puede hacer de forma abierta o artroscópica.

Las fracturas de la tuberosidad tibial son frecuentes en los pacientes con síndrome de Osgood-Schlatter. Se debe tener cuidado y vigilar el posible desarrollo de un síndrome compartimental, ya que la lesión se asocia a lesiones de la arteria tibial recurrente anterior. La lesión puede ser tratada sin cirugía si la fractura está desplazada menos de 2 mm y el paciente no tiene ninguna pérdida de la extensión (raro). En caso contrario, es preferible la reducción abierta y la fijación interna.

FRACTURAS DE LA DIÁFISIS DE TIBIA Y PERONÉ

Las fracturas de tibia son las más frecuentes del miembro inferior en niños. Suelen producirse por una lesión directa. Muchas fracturas tibiales se asocian a fractura del peroné; la edad promedio de presentación es de 8 años. El niño suele presentar dolor, inflamación y deformidad de la pierna afectada, y es incapaz de apoyar peso sobre la misma. En la evaluación es importante la exploración neurovascular distal. Las radiografías AP y lateral deben incluir la rodilla y el tobillo. El tratamiento estándar es la reducción cerrada y la inmovilización. La mayor parte de las fracturas consolidan sin complicaciones, y en los niños suelen tener resultados excelentes. Las fracturas abiertas requieren una irrigación profusa y desbridamiento, así como tratamiento con antibióticos. La tibia es un hueso subcutáneo; una pérdida grave de partes blandas puede requerir una consulta con cirugía plástica. La fijación externa, o bien la fijación interna junto con una cobertura simultánea de



Fig. 703.12 Fractura del gateador o de los primeros pasos en la tibia de una niña de dos años que se presenta con cojera y sin antecedente de traumatismo. **A.** La radiografía lateral de la región inferior de la pierna muestra una fractura oblicua, sutil, no desplazada a través de la diáfisis de la tibia (flechas). **B.** En la radiografía anteroposterior obtenida 10 días después se observa curación con formación de hueso nuevo en subperiostio a lo largo de la diáfisis de la tibia (flechas). (De Walters MM, Robertson RL, editores: Pediatric radiology: the requisites, ed 4, Philadelphia, 2015, Elsevier. Fig. 7.117, p. 256.)

partes blandas, son estrategias de tratamiento alternativas para minimizar la infección. Las fracturas de tibia se asocian al síndrome compartimental. Es necesaria la vigilancia para evitar resultados desastrosos en el contexto de un síndrome compartimental no diagnosticado. *Ante el diagnóstico de síndrome compartimental está indicado realizar una fasciotomía con carácter urgente.* A menudo son necesarias varias intervenciones para cerrar o tapar las heridas de la fasciotomía.

FRACTURAS DEL NIÑO QUE COMIENZA A ANDAR

El rango de edad de estas fracturas oscila entre 1 y 4 años (fig. 703.12). La lesión suele ocurrir tras una torsión aparentemente leve o una caída, y no suele ser presenciada. Es resultado de una lesión por torsión. Los niños de esta edad no son capaces de expresar con claridad el mecanismo lesional o describir bien la localización de la lesión. Las radiografías no suelen mostrar fractura; el diagnóstico se hace por la exploración física. El signo clásico es el rechazo a cargar peso, que puede manifestarse elevando la extremidad afectada o por una queja exagerada. El otro signo frecuente es el dolor a punta de dedo en la zona de la fractura. Las proyecciones AP y lateral de tibia y peroné pueden mostrar una fractura espiroidea no desplazada en la metáfisis distal de la tibia. Una proyección oblicua puede ser útil ya que, a veces, la línea de fractura solo se ve en una de las tres proyecciones. Frecuentemente, la línea de fractura no se visualiza hasta 2-3 semanas después, cuando la reacción del periostio y la reabsorción en la zona de la fractura permiten una mejor visualización. Se deben determinar los reactantes de fase aguda para descartar procesos infecciosos si el diagnóstico es dudoso. Antiguamente se empleaban las gammagrafías óseas, pero implican una gran cantidad de radiación para el niño. La fractura se puede tratar de forma segura con un yeso por debajo de la rodilla durante unas 3 semanas.

FRACTURAS TRIPLENAS Y DE TILLAUX

Estos patrones de fractura se registran al final del periodo de crecimiento y se producen por la diferencia de resistencia en la interfaz entre el hueso y la fisis, así como por el cierre asimétrico de la fisis tibial. Las fracturas triplanas o triplanares se denominan así porque la lesión tiene componentes coronales, sagitales y transversos (fig. 703.13). La fractura de Tillaux es una avulsión de la cara anterolateral de la epífisis distal tibial. Es necesario analizar la geometría de la fractura por radiografías, TC y reconstrucción tridimensional. La fractura triplana incluye la superficie articular y, por tanto, se necesita una reducción anatómica. Tras la reducción se estabiliza mediante fijación interna. La fractura de Tillaux se trata mediante reducción cerrada. Se recomienda realizar una reducción abierta si persiste un escalón intraarticular residual.



Fig. 703.13 La fractura triplana es una fractura de transición: radiografías anteroposterior (**A**) y lateral (**B**). (De Dormans JP: Pediatric orthopedics: introduction to trauma, Philadelphia, 2005, Mosby, p. 38.)

FRACTURAS METATARSIANAS

Las fracturas de los metatarsianos son comunes en niños. Suelen producirse por traumatismo directo en el dorso del pie. Los traumatismos de alta energía o fracturas múltiples de la base de los metatarsianos se asocian a una inflamación importante. Se debe mantener un alto índice de sospecha de síndromes compartimentales del pie, siendo necesaria la medición de las presiones compartimentales cuando haya duda. El diagnóstico se obtiene mediante radiografías AP, lateral y oblicua del pie. Muchas de las fracturas pueden tratarse por métodos cerrados con una bota de yeso. El apoyo se permite según la tolerancia. Las fracturas desplazadas pueden requerir reducción cerrada o abierta con fijación interna. Suele ser suficiente la fijación mediante agujas de Kirschner finas percutáneas. Si aumenta la presión compartimental, será necesaria la liberación completa de todos los compartimentos del pie.

FRACTURAS DE LOS DEDOS DEL PIE

Las fracturas de los dedos pequeños del pie son frecuentes y, generalmente, secundarias a golpes directos. Suelen ocurrir cuando el niño camina descalzo. Los dedos presentan tumefacción, equimosis y dolor. Puede haber una deformidad leve. El diagnóstico es radiológico. La existencia de hemorragia se puede asociar a la presencia de una fractura abierta. Los dedos pequeños no suelen precisar reducción cerrada, a menos que la fractura esté muy desplazada. Si es necesario, la reducción puede lograrse mediante tracción longitudinal del dedo. Por lo general no se requiere la inmovilización con escayola. El vendaje imbricado con esparadrapo del dedo fracturado a otro dedo adyacente estable suele conseguir una alineación satisfactoria y un alivio de los síntomas. Puede ser aconsejable el uso de muletas y caminar sobre los talones durante unos días hasta la disminución de la inflamación de las partes blandas y del dolor.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

703.5 Tratamiento quirúrgico de fracturas

Keith D. Baldwin, Apurva S. Shah, Lawrence Wells y Alexandre Arkaden

Es necesaria la cirugía en el 4-5% de las fracturas pediátricas. Las indicaciones más comunes para el tratamiento quirúrgico en niños y adolescentes son epifisiolisis desplazadas, fracturas intraarticulares desplazadas, fracturas inestables, fracturas en el niño politraumatizado, fracturas abiertas, incapacidad de obtener una reducción adecuada en niños mayores, incapacidad para mantener una reducción adecuada y fracturas patológicas.

Tabla 703.3 Indicaciones frecuentes para la fijación externa en fracturas pediátricas

Fracturas abiertas grados II-III
Fracturas asociadas a quemaduras extensas
Fracturas con pérdida de sustancia que requieren cobertura mediante colgajos libres (microvasculares) o injertos de piel
Fracturas que requieren distracción, como las que presentan pérdida significativa de hueso
Fracturas inestables de pelvis
Fracturas en niños con traumatismo craneal y espasticidad asociados
Fracturas asociadas a reparación o reconstrucción vascular o nerviosa

El objetivo del tratamiento quirúrgico es conseguir una reducción anatómica y una estabilidad suficiente. La fijación rígida no es necesaria como en los adultos para iniciar una movilización precoz. En caso de estabilidad relativa se puede complementar con una inmovilización externa. Las fracturas de tipos III y IV de SH requieren reducción anatómica y, si son inestables, se realiza una fijación interna (utilizando agujas de Kirschner no roscadas; si es posible, evitando la fisis). Están contraindicados los intentos de reducción múltiples de las epifisiolisis porque se puede causar un daño permanente en las células germinales de la fisis.

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

Es importante tener un gran cuidado con la piel y las partes blandas. Otras indicaciones para la reducción abierta y la fijación interna son las fracturas inestables de columna, las fracturas ipsilaterales del fémur y la tibia, las lesiones neurovasculares que requieran reparación y las fracturas abiertas. La reducción cerrada con fijación mínimamente invasiva se usa, específicamente, para fracturas supracondileas del húmero distal y de las falanges. Un fracaso en la reducción anatómica cerrada es indicación de una reducción abierta. Las técnicas percutáneas, tales como la fijación intramedular y la fijación mínimamente invasiva con placas de osteosíntesis, también son cada vez más populares.

Conforme los niños se hacen mayores y más similares a los adultos, las técnicas se vuelven más parecidas a las utilizadas en los adultos. El ejemplo clásico de esto es la fractura de la diáfisis femoral. Los recién nacidos pueden ser tratados con un vendaje suave o con un arnés de Pavlik; los niños pequeños pueden beneficiarse de un yeso pelvipédico; los niños mayores a menudo se pueden tratar con clavos flexibles. Los adolescentes con frecuencia se pueden tratar con una fijación intramedular rígida similar a la utilizada en los adultos.

En la tabla 703.3 se resumen las principales indicaciones para la fijación externa. Las ventajas de la fijación externa incluyen la inmovilización rígida de las fracturas, el acceso a las heridas para su seguimiento y la movilización precoz para el tratamiento de otras lesiones y para facilitar el transporte del paciente con el fin de llevar a cabo técnicas diagnósticas y terapéuticas. Las complicaciones más frecuentes de la fijación externa son las infecciones del trayecto de los tornillos, la osteomielitis y la refractura tras la retirada del material.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

703.6 Complicaciones de las fracturas en los niños

Keith D. Baldwin, Apurva S. Shah, Lawrence Wells y Alexandre Arkaden

Las complicaciones de las fracturas en los niños se pueden categorizar como: 1) complicaciones de la lesión en sí; 2) complicaciones del tratamiento; y 3) complicaciones a consecuencia del defecto del crecimiento o de deformidad.

COMPLICACIONES A CONSECUENCIA DE LA LESIÓN

El arresto en el crecimiento es posible en fracturas fisarias, particularmente en fracturas ampliamente desplazadas en el fémur distal, la tibia proximal o el cíbito distal. Las fracturas de cadera pueden causar necrosis avascular o cierre prematuro de la fisis, particularmente cuando la fractura involucra la fisis proximal del fémur. Una alineación inaceptable puede causar pérdida de

movimiento o mala alineación de las extremidades. La consolidación viciosa de la fractura puede causar protuberancias estéticamente desagradables o curvas en la extremidad y, en ocasiones, deterioro funcional. Puede ocurrir un síndrome compartimental, particularmente en las fracturas de la diáfisis de la tibia, las fracturas por alta energía o la fractura abierta de los dos huesos del antebrazo. Las fracturas supracondileas de húmero, las fracturas de fémur distal y las de la tibia proximal pueden causar compromiso neurovascular. Las seudoartrosis son raras en los niños, pero se pueden presentar en fracturas intraarticulares, como la del cóndilo lateral distal del húmero. Las consolidaciones visciosas de las luxaciones en el codo en fracturas de Monteggia pueden causar rigidez permanente y pérdida de funcionalidad si la deformidad no se corrige. Las fracturas intraarticulares desplazadas pueden ocasionar artritis postraumática y degeneración temprana de la articulación. Las fracturas abiertas pueden ocasionar infecciones u osteomielitis si no se tratan adecuadamente. Los niños mayores con lesiones severas de las extremidades inferiores pueden desarrollar trombosis venosa profunda.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

El tratamiento puede complicar las fracturas. La inmovilización con yeso puede resultar en úlceras por presión, ya sea debido a una inadecuada protección de las prominencias óseas o porque el paciente introduce objetos en el interior del yeso. Los yesos que están demasiado apretados pueden causar un compromiso neurovascular y síndrome compartimental. Los pacientes pueden sufrir quemaduras al utilizar una sierra de yesos demasiado desafilada para retirar el yeso. Un uso seguro de la sierra de yesos requiere control sobre la temperatura de la hoja de la misma. Esta debe de ser enfriada intermitentemente con una toalla húmeda para evitar el sobrecalentamiento y, consecuentemente, una lesión térmica de la piel. Un yeso aplicado de forma incorrecta puede facilitar el desplazamiento de la fractura y una consolidación viciosa. El tratamiento quirúrgico puede complicarse por la pérdida de sangre, el compromiso neurovascular, los daños iatrogénicos sobre la fisis y las complicaciones relacionadas con el material de síntesis, tales como la infección o la rotura del material. El material sintomático puede requerir ser extraído posteriormente.

COMPLICACIONES TARDÍAS POR TRAUMATISMO

Los efectos tardíos del trauma pueden deberse a un cierre parcial o total de la fisis o a una consolidación viciosa de la fisis. Esto puede conducir a una deformidad angular o a un acortamiento de la extremidad o incongruencia. Las deformidades angulares se pueden tratar mediante hemiepiáfisisodesis u osteotomía. La incongruencia articular puede ser un problema difícil de tratar y puede llevar a una enfermedad degenerativa precoz de la articulación. La distrofia simpática refleja es otro efecto tardío mal entendido del traumatismo, pero puede ser debilitante. En la fractura distal de radio se ha observado una incidencia mayor de lo normal de distrofia simpática refleja en relación a otras lesiones. Para el manejo de esta condición es muy útil la fisioterapia y la terapia ocupacional. Para evitar esta complicación, existen algunas pruebas de que la vitamina C puede ser útil en la fase aguda de lesiones de alto riesgo.

Capítulo 704 Osteomielitis

Eric Robinette y Samir S. Shah

Las infecciones de los huesos en la infancia son relativamente frecuentes. El diagnóstico precoz de la osteomielitis en pacientes jóvenes es de importancia crítica; la instauración inmediata de los tratamientos médico y quirúrgico apropiados antes de que se produzca una diseminación de la infección reduce al mínimo el riesgo de lesión permanente. El riesgo es mayor si está lesionada la fisis (placa de crecimiento del hueso).

ETIOLOGÍA

Las bacterias son los patógenos más frecuentes en las infecciones esqueléticas agudas. *Staphylococcus aureus* (v. cap. 208.1) es el microorganismo más frecuente en la osteomielitis en todos los grupos de edad, incluidos los neonatos. La prevalencia de *S. aureus* resistente a meticilina adquirida en la

comunidad (SARM-AC) como causa de osteomielitis varía en cada región. La mayoría de los estudios han mostrado un número igual o mayor de prevalencia de cepas sensibles a meticilina en niños sanos con osteomielitis hematogena aguda.

En neonatos también son frecuentes las infecciones por estreptococos del grupo B (v. cap. 211) y por bacilos entéricos gramnegativos (*Escherichia coli*, v. cap. 227); los estreptococos del grupo A (v. cap. 210) constituyen menos del 10% de todos los casos. Después de los 6 años de edad, la mayoría de las osteomielitis está causada por *S. aureus*, estreptococo del grupo A, o por *Pseudomonas aeruginosa* (v. cap. 232.1). Las infecciones por *Pseudomonas* están relacionadas casi exclusivamente con heridas punzantes en el pie, con inoculación directa de *P. aeruginosa* desde la plantilla del zapato al hueso o cartílago, lo que provoca una osteocondritis. *Salmonella* spp. (v. cap. 225) y *S. aureus* son las dos causas más comunes de osteomielitis en niños con anemia falciforme (v. cap. 489.1). *Streptococcus pneumoniae* (v. cap. 209) es la que produce con más frecuencia osteomielitis en niños menores de 24 meses y en aquellos con anemia de células falciformes, pero su frecuencia ha disminuido debido a las vacunas conjugadas de neumococos. *Bartonella henselae* (v. cap. 236) puede producir osteomielitis de cualquier hueso, pero especialmente en las vértebras y los huesos de la pelvis.

Kingella kingae (v. cap. 220) es la segunda causa más frecuente de osteomielitis en niños menores de 4 años. Este microorganismo se ha establecido como agente causal de osteomielitis, espondilitis y artritis séptica (v. cap. 705) en este grupo etario, especialmente cuando la presentación es subaguda. *K. kingae* puede ser difícil de detectar a no ser que se emplee la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Las lesiones penetrantes pueden producir una infección por micobacterias atípicas (v. cap. 244), *Pseudomonas* o *S. aureus*. Estos organismos, así como los estafilococos coagulasa-negativos o las bacterias entéricas gramnegativas pueden causar infección ósea sobre materiales implantados, como cualquier implante ortopédico. Las infecciones por hongos suelen suceder en el transcurso de una enfermedad multisistémica diseminada; en ocasiones, las osteomielitis por *Candida* (v. cap. 261) son complicaciones ocasionales de una infección de la sangre en neonatos con o sin catéteres vasculares permanentes. La blastomicosis causa lesiones óseas múltiples en áreas endémicas.

La etiología microbiana se confirma en, aproximadamente, el 60% de las osteomielitis. Los hemocultivos son positivos en alrededor del 50% de los pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

La media de edad de los niños con infecciones musculoesqueléticas es de unos 6 años. Estas infecciones son más frecuentes en los niños que en las niñas; la conducta de los niños puede predisponer a accidentes traumáticos. Parece que no existe predilección por ninguna raza, pero sí una mayor incidencia de estas infecciones en los pacientes con anemia de células falciformes.

Muchas de las infecciones en niños, por lo demás sanos, son de origen hematogeno. Los traumatismos leves cerrados constituyen un antecedente frecuente en los casos de osteomielitis en alrededor del 30% de los pacientes. La infección ósea también puede producirse tras una lesión penetrante o tras fracturas abiertas. Las infecciones secundarias a intervenciones ortopédicas se asocian con poca frecuencia a la implantación de dispositivos quirúrgicos. El deterioro de las defensas del huésped aumenta también el riesgo de infección esquelética. En la tabla 704.1 se enumeran otros factores de riesgo.

PATOGENIA

La anatomía y la circulación peculiar de los extremos de los huesos largos condicionan la predilección de la localización de las bacterias transmitidas por la sangre. En la metáisis, las arterias nutricias se ramifican en capilares sin anastomosis bajo la fisis, que forman un asa aguda antes de entrar en los sinusoides venosos que drenan en la médula ósea. El flujo sanguíneo lento en esta región predispone a la siembra de bacterias. Cuando se ha establecido un foco bacteriano, los fagocitos emigran hacia él y producen un exudado inflamatorio (absceso metafisario). La generación de enzimas proteolíticas, radicales de oxígeno tóxicos y citocinas provoca una disminución de la presión parcial de oxígeno, un descenso del pH, osteólisis y destrucción tisular. Al progresar el exudado inflamatorio, el aumento de presión se extiende a través del espacio metafisario poroso vía el sistema haversiano y los canales de Volkmann hacia el espacio subperióstico. El material purulento bajo el periostio puede levantar la membrana periótica de la superficie ósea, lo que deteriora todavía más la vascularización de la cortical y la metáisis.

En recién nacidos y lactantes pequeños hay vasos sanguíneos transfisiarios que conectan la metáisis y la epífisis, por lo que es frecuente que el pus de la metáisis entre en el espacio articular. Esta diseminación a través de la fisis puede alterar el crecimiento y provocar deformidad del hueso o de la articulación. Durante la última parte del primer año de vida se forma

Tabla 704.1 Microorganismos aislados en pacientes con osteomielitis y su asociación a cuadros clínicos

ASOCIACIÓN CLÍNICA MÁS FRECUENTE	MICROORGANISMO
Microorganismo frecuente en cualquier tipo de osteomielitis	<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible o resistente a meticilina)
Asociada con artritis séptica, discitis, huesos largos o poco frecuentes, edad <4 años, síntomas leves	<i>Kingella kingae</i>
Infeción asociada a cuerpo extraño	Estafilococos coagulasa-negativos, otra flora cutánea, micobacterias atípicas, hongos
Frecuente en infecciones nosocomiales	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida</i> spp.
Úlceras por decúbito o úlceras asociadas a neuropatías sensoriales autonómicas	<i>S. aureus</i> , estreptococos, gérmenes entéricos gramnegativos y/o bacterias anaerobias; son frecuentes las infecciones polimicrobianas
Anemia falciforme	<i>Salmonella</i> spp., <i>S. aureus</i> o <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Exposición a gatos	<i>Bartonella henselae</i>
Mordeduras humanas o animales	<i>Pasteurella multocida</i> o <i>Eikenella corrodens</i>
Pacientes inmunocomprometidos	<i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida albicans</i> o <i>Mycobacteria</i> spp.
Poblaciones con alta prevalencia de tuberculosis	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Poblaciones en las que estos patógenos son endémicos	<i>Brucella</i> spp., <i>Coxiella burnetti</i> , hongos hallados en zonas geográficas específicas (coccidioidomicosis, blastomicosis, histoplasmosis)

Modificada de Lew DP, Waldvogel FA: Osteomielitis, *Lancet* 364:369-379, 2004.

la fisis y se cierran los vasos sanguíneos transfisiarios. Puede producirse una diseminación a la articulación después de formarse la fisis en aquellas articulaciones en las que la metáisis es intraarticular (p. ej., cadera, tobillo, hombro y codo), y el pus subperióstico se vierte al espacio articular.

Al final de la infancia, el periostio es más adherente, lo que favorece la descompresión del pus a través del periostio. Cuando la placa de crecimiento se cierra al final de la adolescencia, la osteomielitis hematogena comienza con más frecuencia en la diáfisis y puede diseminarse a todo el canal intramedular. La artritis séptica adyacente a un foco de osteomielitis también se observa en los niños mayores con osteomielitis por *S. aureus*, que puede estar relacionada con la inoculación hematogena simultánea del hueso y del espacio articular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas de la osteomielitis, a menudo sutiles y poco específicos, generalmente dependen de la edad del paciente. Los primeros signos y síntomas suelen ser poco llamativos y no específicos. Los neonatos pueden presentar una **seudoparálisis** o dolor con el movimiento de la extremidad afectada (p. ej., cambios del pañal). La mitad de ellos no presenta fiebre y puede tener un aspecto saludable. Los lactantes de más edad y los niños presentan con más frecuencia dolor, fiebre y signos de localización como edema, eritema y calor. Si está afectada la extremidad inferior, la mitad de los pacientes presenta cojera o se niega a andar.

El dolor a la palpación sobre un hueso largo puede ser un hallazgo bastante significativo. Los edemas y eritemas locales en la osteomielitis pueden indicar que la infección se ha propagado más allá de la metáisis llegando al espacio subperióstico, lo que representa una respuesta inflamatoria secundaria de las partes blandas. La osteomielitis de la pelvis se puede manifestar con hallazgos poco pronunciados, como dolor de la cadera, muslo, ingle o abdomen. La

osteomielitis vertebral se presenta típicamente con dolor lumbar con o sin sensibilidad a la palpación sobre las apófisis espinosas vertebrales.

La osteomielitis se localiza con más frecuencia en los huesos largos ([tabla 704.2](#)); el fémur y la tibia están afectados con frecuencia similar y entre ambos suponen la mitad de todos los casos. Los huesos de la extremidad superior están afectados en un 25% de los casos, y los huesos planos, con menos frecuencia.

Por lo general, se ve afectado únicamente un hueso o articulación, aunque hasta en el 20% de los niños con infecciones por *S. aureus* se pueden producir varios focos de osteomielitis. En los recién nacidos, en casi la mitad de los casos están implicados dos o más huesos. La enfermedad multifocal se puede ver también en la tuberculosis, la enfermedad por arañazo de gato o la brucellosis. Los niños con síntomas subagudos y hallazgos focales en la zona metafisaria (por lo general de la tibia) podrían tener un **absceso de Brodie**, con radiolucencia y hueso reactivo circundante. Normalmente, el contenido del absceso de Brodie es estéril ([fig. 704.1](#)).

Algunos pacientes con osteomielitis por *S. aureus* desarrollan una trombosis venosa profunda adyacente al hueso afectado que puede producir una embolia pulmonar séptica; estos pacientes, por lo general, se encuentran en situación crítica.

Tabla 704.2 Zonas de afectación de la osteomielitis aguda hematogena

SITIO	(%)	SITIO	(%)
HUESO TUBULAR			
Fémur	25,0	Isquion	4
Tibia	24	Ilión	2
Húmero	13	Vértebra	2
Falanges	5	Pubis	0,8
Peroné	4	Sacro	0,8
Radio	4		
Cúbito	2		
Metatarsianos	2		
Clavícula	0,5		
Metacarpo	0,5		
HUESO CÚBICO			
Calcáneo	5	Cráneo	1
Astrágalo	0,8	Costilla	0,5
Carpo	0,5	Esterñón	0,5
Cuneiforme	0,5	Escapula	0,5
Cuboide	0,3	Maxilar	0,3
		Mandíbula	0,3

De Krogstad P: Osteomyelitis. En Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al (eds): *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases*, ed 7, Philadelphia, 2014, Elsevier, Table 55-2.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la osteomielitis comienza por la sospecha clínica y requiere cultivos y estudios de imagen apropiados. *Se deben obtener hemocultivos en todos los casos en que se sospeche una osteomielitis*. Dependiendo de los resultados de las técnicas de imagen (v. más adelante), la aspiración o la biopsia de un absceso óseo o subperióstico con tinción de Gram, el cultivo, la PCR para *K. kingae* y, posiblemente, el estudio anatopatológico óseo ofrecen las muestras óptimas para el cultivo para confirmar el diagnóstico y aumentan significativamente la coste-efectividad, si se compara con los hemocultivos por sí solos. A menudo, estas muestras son extraídas por el radiólogo intervencionista o en el momento del drenaje quirúrgico por el cirujano ortopédico. La inoculación directa de las muestras clínicas en frascos de hemocultivos para aerobios puede mejorar la detección de *K. kingae*, especialmente si se mantienen los cultivos durante una semana. Para identificar *K. kingae*, la mejor técnica es la PCR, que permite la detección incluso hasta 6 días desde el inicio del tratamiento antibiótico.

No existen pruebas de laboratorio específicas para la osteomielitis. El recuento y fórmula de leucocitos, la velocidad de sedimentación global (VSG) y la proteína C reactiva (CRP) suelen estar elevadas en niños con infecciones óseas, pero son inespecíficos y no sirven para distinguir entre infección esquelética y otros procesos inflamatorios. El recuento de leucocitos y la VSG pueden ser normales durante los primeros días de la infección, y esto no excluye el diagnóstico de infección esquelética. No obstante, la mayoría de los niños con osteomielitis hematogena aguda presentan elevación de la VSG y/o la CRP. La monitorización de la elevación de la CRP puede ser útil para controlar la respuesta al tratamiento e identificar complicaciones.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

Los estudios radiológicos son importantes en la evaluación de la osteomielitis. Las radiografías convencionales y la RM son las principales modalidades. La ecografía, la TC y la gammagrafía pueden también contribuir al diagnóstico en algunos casos seleccionados.

Radiografías simples

A las 72 horas del inicio de los síntomas de osteomielitis, las radiografías simples del foco, con técnica de partes blandas, comparadas si es necesario con las de la extremidad opuesta, pueden mostrar el desplazamiento de los planos musculares profundos de la metáfisis adyacente causado por el edema de los tejidos profundos. Los cambios óseos líticos no son visibles en la radiografía hasta que se destruye el 30-50% de la matriz ósea. Los huesos largos tubulares no presentan cambios líticos hasta los 7-14 días del comienzo de la infección. En los huesos planos e irregulares puede tardar todavía más. Las radiografías en niños con posible osteomielitis son importantes para excluir otras causas posibles (p.ej., fracturas) de los signos y síntomas que presentan.

Resonancia magnética y tomografía computarizada

La RM es más sensible que la TC o la gammagrafía en la osteomielitis aguda y es la mejor técnica de imagen para la identificación de abscesos, así como

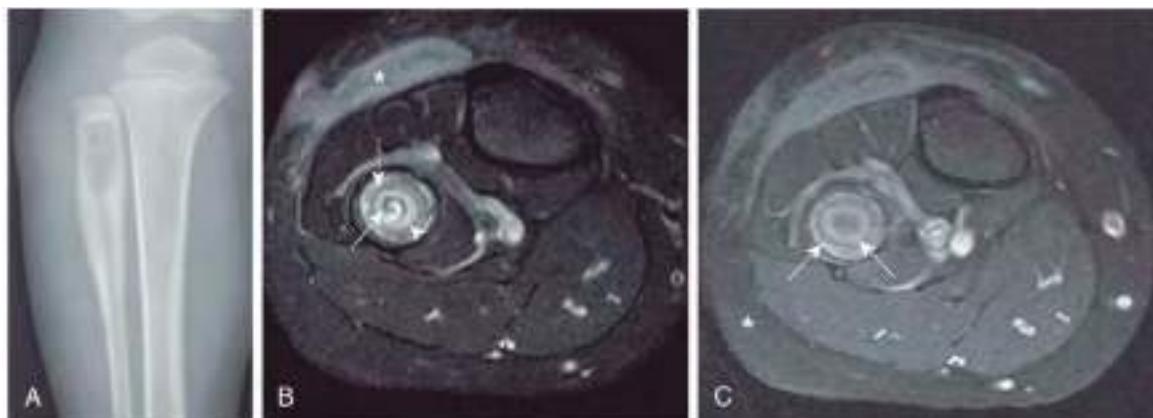


Fig. 704.1 **A**, Radiografía en la que se observa una lesión lítica en el peroné proximal con una periostitis gruesa en láminas. **(B)**Imagen axial con saturación grasa con gadolinio potenciada en T1; **(C)** resonancia magnética en la que se observa un absceso de Brodie con borde esclerótico exterior (asterisco) y con tejido de granulación en su interior que capta contraste (punta de flecha). Observe que la parte central del absceso no capta contraste y contiene un pequeño secuestro (flechas) que solo se ve en la secuencia con saturación grasa potenciada en T2. (De Kan JH, Azouz EM: *Musculoskeletal infections*. En Coley BD, editor: *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, ed 12, Philadelphia, 2013, WB Saunders, Fig. 138-15, p. 1477.)

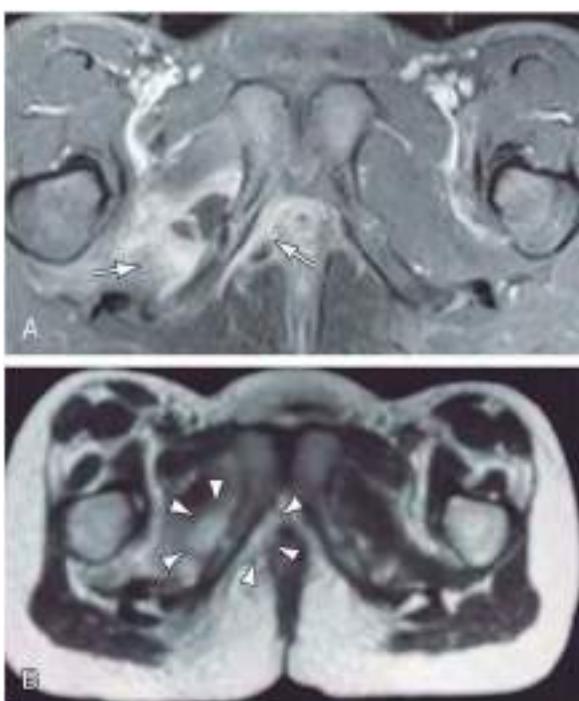


Fig. 704.2 RM de una niña de 8 años de edad con osteomielitis pélvica hematógena aguda. **A**, Imagen de RM axial potenciada en T1 realizada con contraste con saturación grasa que muestra una colección líquida sin realce adyacente a la sincondrosis del pubis inflamada. **B**, La colección líquida aparece hiperintensa en la imagen potenciada en T2 correspondiente (puntas de flecha). Además, se observa un realce de contraste en el músculo obturador interno adyacente (flechas), que indica osteomielitis pélvica hematógena aguda, complicada con formación de absceso adyacente y con inflamación de tejidos blandos. (De Weber-Chrysanthou C, Corti N, Goetschel P, et al: Pelvic osteomyelitis: a diagnostic challenge in children, *J Pediatr Surg* 42:553-557, 2007.)



Fig. 704.4 Imagen coronal de RM en secuencia STIR que muestra edema en la médula ósea con apariencia de «sal y pimienta» y reacción periótica (flecha). (De Kan JH, Azouz EM: *Musculoskeletal infections*. En Coley BD, editor: *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, ed 12, Philadelphia, 2013, WB Saunders, Fig. 138-14, p. 1477.)



Fig. 704.3 Osteomielitis aguda del fémur distal en un niño de 5 años. **A**, Imagen axial de RM con saturación grasa potenciada en T2 que muestra un gran absceso subperiótico (flechas) en la cara posterior del fémur. Dentro del hueso se ve un aumento de la señal, sin edema de las partes blandas adyacentes. **B**, Imagen sagital de RM potenciada en T1 con saturación grasa con gadolinio que muestra la extensión longitudinal del absceso subperiótico con realce de la pared (flechas). (De Kan JH, Azouz EM: *Musculoskeletal infections*. En Coley BD, editor: *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, ed 12, Philadelphia, 2013, WB Saunders, Fig. 138-13, p. 1476.)

La administración de gadolinio realza las imágenes de la RM. La celulitis y las fistulas aparecen como áreas con intensidad de señal elevada en las imágenes potenciadas en T2. La RM en secuencia STIR es una modalidad de imagen rápida en la osteomielitis ([fig. 704.4](#)). La RM también puede demostrar una artritis séptica contigua o aislada, piomiositis o trombosis venosa. La RM con secuencia de STIR rápida de todo el cuerpo ha surgido como una alternativa efectiva frente a la gammagrafía cuando se sospechan muchos focos de infección o el sitio de infección no puede ser localizado claramente. La TC puede mostrar anomalías óseas y de tejidos blandos y es ideal para detectar gas en tejidos blandos, pero tiene una baja sensibilidad para detectar la osteomielitis.

Gammagrafía

La gammagrafía, una alternativa a la RM, puede ser de utilidad cuando se sospechan focos múltiples. El bifosfonato metílico de tecnecio-99 (Tc^{99m}), que se acumula en las regiones con aumento del recambio óseo, es el agente de elección para la gammagrafía (exploración ósea en tres fases). Cualquier zona de aumento del flujo sanguíneo o inflamación puede producir un incremento de la captación de Tc^{99m} en la primera y segunda fases, pero la osteomielitis produce una elevación de la captación de Tc^{99m} en la tercera fase (4-6 h). La exploración en tres fases con Tc^{99m} tiene una sensibilidad (84-100%) y una especificidad (70-96%) excelentes en la osteomielitis hematógena y puede detectar la osteomielitis a las 24-48 horas del comienzo de los síntomas. La sensibilidad es mucho menor en los recién nacidos debido a la escasa mineralización del hueso. Las ventajas son una sedación pocas veces necesaria y la posibilidad de obtener imágenes de todo el esqueleto para detectar focos múltiples. Las desventajas incluyen exposición a radiación, inhabilidad para captar la imagen de tejidos blandos y, en general, la ausencia de detalle, lo que limita la utilidad de la prueba para la planificación quirúrgica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La circunstancia clínica más frecuente es distinguir la osteomielitis de la celulitis o el trauma (accidental o por malos tratos). La miositis y la piomiositis también pueden presentarse, de forma similar a la osteomielitis, con fiebre, extremidades calientes e inflamadas y cojera; el dolor a la palpación en la zona de partes blandas afectada suele ser más difuso que el que se observa en la osteomielitis aguda. No obstante, la distinción clínica entre miositis y

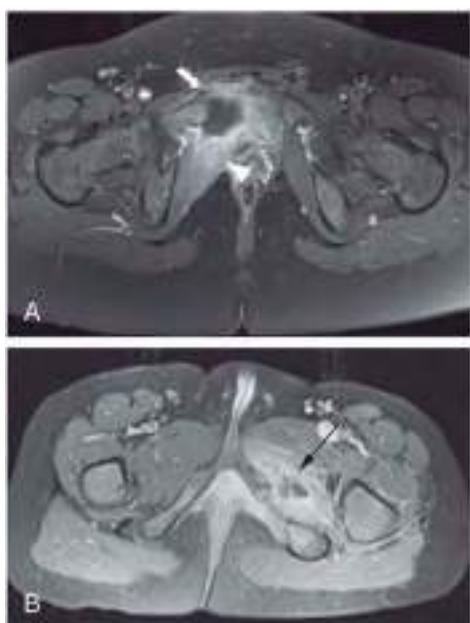


Fig. 704.5 A, Polimiositis pélvica en un niño de 10 años que se presenta con cojera. La RM de pelvis muestra un realce importante con contraste en el músculo obturador interno (punta de flecha) con un absceso en la imagen axial poscontraste en T-1 con saturación grasa (flecha). B, Polimiositis en un niño de 7 años con dolor pélvico y fiebre. Imagen axial poscontraste en T-1 con saturación grasa a través de la rama inferior del agujero obturador, que muestra una colección de fluido multiloculado, con realce en borde en el músculo aductor (flecha), lo cual es característico de la polimiositis. (A, De Bartoloni A, Gómez A, Pilar M, et al. Imaging of the limping child. Eur J Radiol 109:155–170, 2018, Fig 13; B, de Pruthi S, Thapa MM. Infectious and inflammatory disorders. Magn Reson Imaging Clin North Am 17:423, 2009, Fig 7.)

piomiositis de la osteomielitis puede ser difícil. Con frecuencia, en la RM se observa miositis y piomiositis en la zona adyacente a la osteomielitis, aunque pueden producirse de forma aislada. La piomiositis suele estar causada por *S. aureus* con más frecuencia, seguida por los estreptococos del grupo A. Los músculos pélvicos son una zona frecuente de piomiositis y pueden simular una osteomielitis de la pelvis. La RM es el estudio más adecuado para identificar y localizar la piomiositis pélvica (fig. 704.5). El absceso del iliopsoas se puede manifestar con dolor en el muslo, cojera y fiebre, y debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la osteomielitis. El absceso del iliopsoas puede ser primario (hematógeno: *S. aureus*) o secundario a infección del hueso (*S. aureus*), de riñón (*E. coli*) o del intestino (*E. coli*, *Bacteroides spp.*) adyacentes. En los pacientes con infección por VIH se ha observado la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. En cualquier niño que presente fiebre, cojera y reactantes inflamatorios elevados con radiografías negativas y una aspirado de la cadera negativo se debe descartar piomiositis.

En el diagnóstico diferencial de osteomielitis pélvica se deben considerar la apendicitis, una infección del tracto urinario y las patologías ginecológicas. Los niños con leucemia suelen presentar dolor óseo o articular como síntoma en la fase precoz. El neuroblastoma con afectación ósea puede confundirse con osteomielitis. También hay que tener en cuenta los tumores óseos primarios, pero no suele haber fiebre ni otros signos de enfermedad, excepto en el sarcoma de Ewing. En los pacientes con anemia falciforme puede ser muy difícil la distinción entre una infección ósea y un infarto óseo.

La **osteomielitis multifocal crónica recurrente (OMCR)** es una enfermedad ósea apirógena, estéril e inflamatoria del hueso que se considera un trastorno autoinflamatorio (v. cap. 188). También se asocia a antecedentes familiares de enfermedad autoinmune; el paciente puede presentar también otras enfermedades inflamatorias como la enfermedad de Crohn, el síndrome de Sweet, la psoriasis y la pustulosis palmoplantar. La OMCR en los niños tiene muchas similitudes con la sinovitis, el síndrome de acné, la pustulosis, la hiperostosis y la osteitis (SAPHO) vistas en adultos. Además, la OMCR tiene similitudes con el síndrome de Majeed, un trastorno autosómico recesivo que cursa con anemia microcítica diseritropoyética y con una deficiencia del antagonista de los receptores de interleucina-1, una enfermedad autoinflamatoria autosómica recesiva.

En contraste con la osteomielitis infecciosa, la OMCR es multifocal y recurrente, y puede afectar a huesos no típicos de la osteomielitis (columna vertebral, pelvis, clavícula, mandíbula, calcáneo). Las radiografías simples revelan lesiones osteolíticas o esclerosas; el estudio diagnóstico de elección es una RM de todo el cuerpo con secuencias STIR (fig. 704.6).

El dolor en la OMCR suele ser insidioso, de predominio nocturno; la fiebre no siempre está presente. La edad promedio de inicio es de 10 años. La VSG y



Fig. 704.6 RM en un paciente con osteomielitis multifocal crónica recurrente. A, Imagen, de cuerpo completo que muestra múltiples focos de osteomielitis (flechas), algunos de los cuales se distribuyen de forma simétrica. B, Imagen del tobillo que muestra lesiones inflamatorias metafisarias y epifisarias. C, Imagen del fémur izquierdo que muestra la afectación de la diáfisis con reacción de partes blandas. (De Wipff J, Adamsbaum C, Kahan A, Job-Deslandre C: chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Joint Bone Spine 78:555-560, 2011, Fig. 3, p. 557.)

la CRP pueden estar elevadas, pero no son tan altas como en la osteomielitis bacteriana. El dolor, por lo general, responde a fármacos no esteroideos. Los tratamientos de segunda línea incluyen corticoides o inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa.

TRATAMIENTO

El tratamiento óptimo de las infecciones esqueléticas requiere la colaboración entre pediatras, cirujanos ortopédicos infantiles y radiólogos intervencionistas. Es fundamental obtener un hemocultivo **antes** de administrar los antibióticos. La mayoría de los pacientes con osteomielitis presenta una patología insidiosa que no supone una amenaza vital, y en estas circunstancias se puede retrasar el tratamiento antibiótico hasta haber decidido si es necesario obtener cultivos para el diagnóstico adicionales (periostio, absceso, hueso). Un pretratamiento de duración corta (menos de 24h) para osteomielitis causada por *S. aureus* tiene un impacto mínimo en la coste-efectividad del cultivo de abscesos o de hueso. En pacientes en situación crítica, la antibioterapia empírica se debe iniciar sin demora.

Tratamiento antimicrobiano

El tratamiento antimicrobiano empírico inicial está basado en el conocimiento de las bacterias patógenas más frecuentes a diferentes edades, en los resultados de la tinción de Gram del material aspirado y en otras consideraciones adicionales. En neonatos se recomienda una penicilina antiestafilocócica, como la nafcilina o la oxacilina (150-200 mg/kg/24 h i.v., divididos en dosis cada 6 h) y una cefalosporina de amplio espectro, como cefepime (100-150 mg/kg/24 h i.v., divididos en dosis cada 12 h), para cubrir *S. aureus* susceptible a meticilina, estreptococos del grupo B y bacilos gramnegativos. En caso de sospecha de infección por estafilococos resistentes a la meticilina, se sustituye la nafcilina por la vancomicina. Si el recién nacido es un prematuro de bajo peso o portador de un catéter vascular central, hay que valorar la posibilidad de bacterias nosocomiales (gérmenes entéricos gramnegativos, *Pseudomonas* o *S. aureus*) u hongos (*Candida spp.*). En lactantes y en niños, los patógenos principales son *S. aureus*, *K. kingae* y estreptococo del grupo A. La cefazolina (150mg/Kg/24h i.v., dividido en dosis cada 6 horas) o nafcilina (150-200 mg/Kg/24h, dividido en dosis cada 6 horas) son los fármacos de elección para el tratamiento parenteral de la osteomielitis causada por *S. aureus* sensible a meticilina y son el eje esencial del tratamiento empírico para la osteomielitis hematogena aguda.

Un factor importante que tiene influencia al seleccionar el tratamiento empírico es la tasa de resistencia a la meticilina entre las cepas de *S. aureus* aisladas en la comunidad. La vancomicina (60 mg/kg/24 h i.v., divididos en dosis cada 6 h) es el tratamiento de referencia para las infecciones invasivas por SARM. En regiones con alta prevalencia local de SARM-AC se debe considerar añadir vancomicina al tratamiento con betalactámico, especialmente en los niños muy graves. Dado que los betalactámicos son superiores a la vancomicina para el tratamiento de SAMS, se debe continuar el tratamiento farmacológico dual en niños graves hasta identificar el organismo causal y sus sensibilidades. Los test rápidos de diagnóstico molecular, que pueden diferenciar SARM de SAMS en cuestión de horas en un hemocultivo positivo, pueden evitar el tratamiento prolongado con múltiples fármacos. La clindamicina (40 mg/kg/24 h i.v., divididos en dosis cada 6 h) es la alternativa mejor estudiada para tratar las cepas sensibles de SARM o SAMS cuando no se puede utilizar un betalactámico. También se puede usar clindamicina para el tratamiento empírico cuando la tasa de la resistencia en la comunidad de las cepas de *S. aureus* aisladas en la comunidad es baja, cuando el niño no está en estado crítico y cuando la bacteriemia no es una preocupación o se sabe que los cultivos son negativos. La penicilina es el tratamiento de primera línea para la osteomielitis causada por cepas sensibles de *S. pneumoniae*, así como de estreptococos del grupo A. La cefotaxima o la ceftriaxona se recomiendan para las cepas de neumococos resistentes a la penicilina y para la mayoría de *Salmonella spp.*

Las situaciones especiales obligan a cambiar estas pautas habituales de selección empírica del antibiótico. En los pacientes con anemia de células falciformes que presentan osteomielitis, las bacterias entéricas gramnegativas (*Salmonella*) son frecuentes, así como *S. aureus*, por lo que debe utilizarse una cefalosporina de amplio espectro, como el cefepime (150 mg/kg/24 h i.v., divididos en dosis cada 8 h) junto a la vancomicina o la clindamicina. La clindamicina (40 mg/kg/24 h i.v. divididos en dosis cada 6 h) es una alternativa eficaz en los pacientes alérgicos a los β-lactámicos. Además de una buena actividad antiestafilocócica, este fármaco presenta buena actividad contra los anaerobios y es útil para el tratamiento de infecciones secundarias a lesiones penetrantes o a fracturas compuestas. En los pacientes inmunodeprimidos suele iniciarse un tratamiento combinado con vancomicina y ceftazidima, cefepime o piperacilina-tazobactam, con o sin aminoglucósido. *K. kingae* responde a antibióticos β-lactámicos, incluyendo penicilina y cefalosporinas, pero algunas cepas producen betalactamasa. Así, se considera

razonable el uso de una cefalosporina de primera generación (cefazolina) como tratamiento empírico en niños menores de 4 años. Aunque no está clara la eficacia de tratar la osteomielitis producida por *B. henselae*, se puede considerar la azitromicina asociada a la rifampicina.

Cuando se identifica el patógeno, se hacen los ajustes requeridos en el tratamiento antibiótico si es necesario. Si no se identifica y el estado del paciente mejora, se mantiene el tratamiento con el antibiótico seleccionado de forma empírica. Esta selección es más complicada debido a la presencia de cepas aisladas de SARM en la comunidad. Si no se identifica el patógeno y el estado del paciente no mejora, hay que valorar una nueva aspiración o biopsia para cultivo y la posibilidad de una causa no infecciosa.

La duración del tratamiento antibiótico debe individualizarse según el microorganismo aislado y la evolución clínica. En las infecciones causadas por *S. aureus* o bacilos gramnegativos, la duración mínima debe ser 21-28 días, siempre que el paciente tenga una resolución rápida de los signos y síntomas (entre 5-7 días) y la PCR se haya normalizado; puede ser necesario mantener el tratamiento 4-6 semanas en aquellos pacientes con resolución lenta de los síntomas o normalización de PCR. En las infecciones por estreptococos del grupo A, *S. pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* tipo b, la duración del tratamiento puede ser menor. En la osteocondritis por *Pseudomonas* por herida por punción en el pie, hay que mantener el tratamiento antibiótico 7-10 días después del legrado quirúrgico del tejido infectado. Los pacientes inmunodeprimidos requieren, por lo general, un tratamiento más prolongado, así como aquellos con infección por hongos o micobacterias.

En los casos típicos, los antimicrobianos se pueden cambiar de la vía intravenosa a la oral cuando la situación del paciente mejore, el niño esté sin fiebre y la bacteriemia se haya resuelto. Se puede utilizar cefalexina oral (100-150 mg/Kg/24 h, en dosis divididas cada 8 h) para la infección estafilocócica o estreptocócica susceptible. La clindamicina (30-40 mg/kg/24 h, divididos en dosis cada 8 h) por vía oral se puede usar para completar el tratamiento en niños con SARM-AC o en pacientes con alergia grave conocida que no pueden tolerar los antibióticos β-lactámicos. La administración por vía oral disminuye el riesgo de infecciones nosocomiales relacionado con el tratamiento intravenoso prolongado, es más cómoda para el niño y permite realizar el tratamiento fuera del hospital si el paciente es colaborador. Para completar el tratamiento se puede utilizar tratamiento antibiótico intravenoso ambulatorio a través de un catéter venoso central en el domicilio en: 1) pacientes que no pueden tomar el medicamento vía oral; 2) pacientes con comorbilidades que no garantizan la absorción enteral adecuada; 3) pacientes sin opción oral del tratamiento antibiótico recibido (p. ej., bacterias resistentes, alergia a medicamentos); y 4) pacientes con infección diseminada (p. ej., embolia pulmonar séptica). La posibilidad de complicaciones relacionadas con el catéter, como infecciones o problemas mecánicos, puede llevar a reingresos o visitas al servicio de urgencias.

En los niños con trombosis venosa como complicación de la osteomielitis se administran anticoagulantes bajo la supervisión del hematólogo hasta que se resuelve el trombo, como práctica general, aunque no existe evidencia de alta calidad que justifique esta práctica; la antibioterapia por sí sola puede ser suficiente.

Tratamiento quirúrgico

Cuando se obtiene pus mediante aspiración metafisaria o subperióstica o se sospecha en base a los hallazgos de la RM, suele estar indicado el drenaje quirúrgico. La intervención quirúrgica también está indicada a menudo tras una lesión penetrante y cuando es posible que exista un cuerpo extraño. En determinados casos, puede estar indicado el drenaje mediante catéter por los radiólogos intervencionistas.

El tratamiento de la osteomielitis crónica consiste en la extirpación quirúrgica de las fistulas y secuestros, si existen. El tratamiento antimicrobiano se mantiene durante varios meses o más, hasta que existan signos clínicos y radiológicos de curación. La normalización de valores de VSG y PCR es esperable en el tratamiento exitoso de la osteomielitis crónica, pero no indica la eliminación completa de la infección. Muchos pacientes con osteomielitis crónica tienen unos valores de PCR y VSG normales, incluso en el debut de la patología.

Fisioterapia

La función principal de la fisioterapia es preventiva. Si el niño permanece en cama con una extremidad en flexión, puede desarrollar una limitación de la extensión en pocos días. Hay que mantener la extremidad afectada en extensión con sacos de arena, férulas o, si fuera necesario, escayola. La escayola está indicada también cuando existe riesgo de una fractura patológica. Despues de 2-3 días, cuando el dolor es menor, se inicijan los ejercicios pasivos del arco de movilidad, que se mantienen hasta que el niño recupera sus actividades cotidianas. En los casos no tratados oportunamente con contracturas en flexión es necesaria una fisioterapia prolongada.

PRONÓSTICO

Cuando se ha drenado el pus y se ha iniciado el tratamiento antibiótico oportuno, la mejoría de los signos y síntomas es rápida. La ausencia de mejoría o el empeoramiento a las 48-72 horas requiere una revisión del tratamiento antibiótico, de la necesidad de tratamiento quirúrgico o de la certeza del diagnóstico. Los reactantes de fase aguda pueden ser indicadores útiles. La PCR sérica disminuye por debajo de 2mg/dl en los primeros 7-10 días de comenzar el tratamiento, mientras que la VSG aumenta durante 5-7 días, y a continuación desciende de forma progresiva, para sufrir un descenso brusco a los 10-14 días. Si esto no ocurre así, hay que sospechar que el tratamiento no es el adecuado. El significado pronóstico de una elevación mínima de la VSG en la cuarta semana de tratamiento cuando los valores de PCR se han normalizado no está claro. En menos del 10% de los pacientes se produce una recidiva de la enfermedad o una infección crónica tras el tratamiento.

Como los niños están en una fase dinámica de crecimiento, las secuelas de las infecciones esqueléticas pueden aparecer meses o años después. Por esta razón es necesario un seguimiento a largo plazo con atención especial al arco de movilidad de las articulaciones y a la longitud del hueso. Aunque no disponemos de datos definitivos sobre el impacto de un retraso del tratamiento, parece que el comienzo del tratamiento médico y quirúrgico en menos de una semana desde el comienzo de los síntomas logra mejores resultados que si este se instaura más tarde.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 705

Artritis séptica

Eric Robinette y Samir S. Shah

Sin un diagnóstico precoz y sin la instauración precoz del tratamiento médico y quirúrgico apropiado, la artritis séptica en lactantes y niños puede producir una lesión de la sinovial, del cartílago adyacente y del hueso, y causar una incapacidad permanente.

ETIOLOGÍA

Staphylococcus aureus (v. cap. 208.1) es el agente causal de artritis bacteriana más frecuente en todos los grupos de edad. *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) constituye una alta proporción (>25%) de las cepas de *S. aureus* aisladas en la comunidad en muchas áreas de Estados Unidos y en el resto del mundo. Los estreptococos del grupo A (v. cap. 210) y *Streptococcus pneumoniae* (neumococos; v. cap. 209) han sido históricamente los agentes causantes del 10-20%; *S. pneumoniae* es más probable en los dos primeros años de vida, pero su frecuencia ha disminuido desde la introducción de las vacunas neumocócicas conjugadas. *Kingella kingae* se identifica con relativa frecuencia con la mejora de los medios de cultivo y con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en los niños de menos de 4 años de edad (v. cap. 220 y 704). En adolescentes sexualmente activos, el gonococo (v. cap. 219) es una causa relativamente frecuente de artritis séptica y tenosinovitis, generalmente de las pequeñas articulaciones o en forma de monoartritis de grandes articulaciones (rodilla). *Neisseria meningitidis* (v. cap. 218) puede provocar una artritis séptica que se produce en los primeros días de la enfermedad o una artritis reactiva que se suele ver de forma típica varios días después de que se hayan iniciado los antibióticos. Los estreptococos del grupo B (v. cap. 211) son una causa importante de artritis séptica en neonatos. La fiebre Q y la brucellosis se deben considerar en áreas endémicas y cuando existe un riesgo de exposición.

Las infecciones fúngicas suelen formar parte de enfermedades multisistémicas diseminadas; la artritis por *Candida* puede ser una de las complicaciones de las candidiasis sistémicas en neonatos con o sin catéteres endovasculares. Las artritis virales primarias son infrecuentes, pero las artritis son frecuentes en numerosos síndromes virales (parvovirus, sarampión, vacunas de rubéola con virus vivos), lo que sugiere una patogenia inmunológica.

La etiología microbiana se confirma en, aproximadamente, el 65% de las artritis sépticas. Además, algunos casos tratados como artritis bacterianas son, en realidad, artritis reactivas postinfecciosas (gastrointestinales o genitourinarias) (v. cap. 182) y no infecciones primarias. La enfermedad de Lyme produce una artritis más similar a la de un cuadro reumático y no típicamente infeccioso.

EPIDEMIOLOGÍA

La artritis séptica es más frecuente en los niños pequeños. En la mitad de los casos afecta a niños de 2 años y en las tres cuartas partes de todos los casos, a niños de 5 años. Los neonatos y adolescentes son grupos de riesgo de la artritis gonocócica.

La mayoría de las infecciones en niños, por lo demás sanos, son de origen hematógeno. En menor medida, las artritis sépticas pueden producirse tras una lesión penetrante o una intervención quirúrgica como la artroscopia, la cirugía protésica, la infiltración intraarticular de corticoides y la cirugía ortopédica. Los pacientes inmunocomprometidos y los que padecen artropatías reumáticas también presentan un mayor riesgo de infecciones articulares.

PATOGENIA

La artritis séptica ocurre principalmente como resultado de la siembra hematógena del espacio sinovial. Con menos frecuencia, los microorganismos entran en el espacio articular mediante inoculación directa o extensión desde un foco contiguo. La membrana sinovial tiene una vascularización abundante y carece de membrana basal, lo que representa un ambiente ideal para la siembra hematógena. La presencia de endotoxinas bacterianas dentro del espacio articular estimula la producción de citocinas (factor de necrosis tumoral α , interleucina 1) dentro de la articulación, desencadenando una cascada inflamatoria. Las citocinas estimulan la quimiotaxis de los neutrófilos a la articulación, donde los neutrófilos liberan enzimas proteolíticas y elastinas, que producen lesión del cartílago. Las enzimas proteolíticas liberadas por las células sinoviales y los condrocitos contribuyen también a la destrucción del cartílago y de la sinovial. La hialuronidasa bacteriana descompone el ácido hialurónico del líquido sinovial, lo que disminuye la viscosidad del mismo y deteriora su capacidad lubricante y protectora del cartílago articular. Puede producirse una lesión del cartílago por un aumento de la fricción, sobre todo en las articulaciones de carga. El aumento de presión dentro del espacio articular por la acumulación de material purulento puede comprometer el aporte vascular e inducir una necrosis del cartílago por presión. La destrucción del cartílago y de la sinovial se debe a una combinación de enzimas proteolíticas y factores mecánicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las artritis sépticas son monoarticulares. Los primeros signos y síntomas suelen ser poco llamativos, especialmente en neonatos. Así como en la osteomielitis, los neonatos pueden desarrollar **pseudoparálisis** o dolor que limita los movimientos voluntarios de la extremidad afectada (p. ej., cambios del pañal). La artritis séptica en neonatos y niños pequeños se suele asociar a osteomielitis adyacente debido a la extensión transfisaria de la infección, aunque se puede ver una osteomielitis contigua a una articulación infectada a cualquier edad (v. cap. 704).

Los niños más mayores presentan con más frecuencia fiebre, dolor y signos de localización como inflamación, eritema y calor en la articulación afectada. Si está afectada la extremidad inferior, los niños suelen presentar cojera o se niegan a andar.

El eritema y el edema de la piel y las partes blandas que cubren el foco de infección aparecen antes en la artritis séptica que en la osteomielitis, debido a que la sinovial infectada abultada suele ser más superficial, mientras que la metáfisis es más profunda. La artritis séptica de cadera es una excepción por la localización en profundidad de la articulación. En la artritis de la enfermedad de Lyme la inflamación normalmente es muy prominente y desproporcionada, en oposición con el poco dolor y limitación del arco de movilidad, en comparación con la artritis supurativa. La artritis de Lyme tiene predisposición por las articulaciones grandes, particularmente las rodillas y las caderas, y puede debutar con una presentación monoarticular o pauciarticular.

En las articulaciones de las extremidades inferiores se producen el 75% de los casos de artritis séptica (v. [tabla 705.1](#)). Aproximadamente, el 25% afecta al codo, la muñeca y el hombro y, rara vez, a las pequeñas articulaciones, excepto en la artritis gonocócica. La artritis séptica de cadera, hombro, codo y tobillo en niños de más edad se puede asociar a una osteomielitis adyacente en el fémur proximal, el húmero proximal, el radio proximal y la tibia distal, debido a que la metáfisis es intraarticular. En adolescentes y niños mayores, la osteomielitis concomitante es menos frecuente, dado que su anatomía y fisiología se parece más a la de un adulto.

DIAGNÓSTICO

El recuento y la fórmula leucocitaria, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (CRP) suelen estar elevados en los niños con infecciones articulares, pero las elevaciones de estos valores son inespecíficas y no sirven para distinguir entre infección esquelética y otros procesos inflamatorios. En la mayoría de los niños con artritis séptica, el recuento de

Tabla 705.1 Distribución anatómica de la artritis bacteriana hematógena*

HUESO	PORCENTAJE (%)
Rodilla	~35
Cadera	~25
Tobillo	~10
Codo	~10
Muñeca	~4
Hombro	~5
Articulaciones pequeñas	~1-2

*Excluye enfermedad de Lyme y artritis postinfecciosa mediada por inmunocomplejos. La artritis infecciosa viral (rubeola, sarampión, Chikungunya) afecta frecuentemente a múltiples y pequeñas articulaciones. La bursitis séptica (hombro, prerotuliana) se puede confundir con infecciones articulares bacterianas.

leucocitos y la VSG serán normales en el momento de la presentación, y los valores normales no excluyen el diagnóstico de artritis séptica.

En todos los casos de sospecha de artritis séptica se deben obtener hemocultivos, pero son positivos en el 20% o menos de los casos comprobados o probables de artritis séptica. Si se sospecha un gonococo, hay que realizar también cultivo cervical, anal y de garganta. La aspiración del líquido de la articulación es el mejor método para confirmar el diagnóstico. La aspiración es fácil en la mayoría de las articulaciones grandes, pero la cadera plantea problemas técnicos, por lo que la ayuda de la ecografía facilita la aspiración. Aunque la coste-efectividad de los cultivos del aspirado de la articulación es mayor que la de los hemocultivos, la coste-efectividad en general, combinando ambos métodos, es menor al 50%. Múltiples paneles de PCR de bacterias en muestras de líquido articular parecen tener una sensibilidad entorno al 50%, pero este aumento en el cultivo es casi enteramente debido a la habilidad mejorada para detectar *K. kingae*. Otras estrategias para aumentar la detección de *K. kingae* incluyen la rápida inoculación en medios de cultivo sólidos y el uso de frascos de hemocultivos. El diagnóstico de artritis de Lyme se hace a través de dos pasos, con una prueba de ELISA o IFI seguida de una prueba de Western blot para las muestras que resultan positivas o dudosas con el primer método. Los pacientes con artritis de Lyme son seropositivos, porque la artritis es una manifestación tardía de la enfermedad. La PCR rara vez es necesaria, pero puede detectar *Borrelia burgdorferi* en las muestras de aspirado articular en caso de artritis de Lyme.

El análisis del líquido sinovial para recuento celular y fórmula, proteínas y glucosa tiene una utilidad limitada. Los recuentos celulares del líquido articular superiores a 50.000-100.000 células/mm³ suelen indicar una infección bacteriana como etiología más probable, pero este hallazgo no es suficientemente sensible ni específico para excluir o confirmar una infección bacteriana de forma aislada. Cuando los resultados del recuento celular del aspirado articular y el cultivo no son altamente sugestivos de una infección articular, pero la presentación clínica es preocupante por un probable origen bacteriano, se deben de investigar otras causas infecciosas de derrame articular mediante RM, como la polimiositis adyacente y la osteomielitis (v. cap. 704).

Monitorizar los niveles elevados de PCR puede tener valor a la hora de evaluar la respuesta al tratamiento o para identificar complicaciones. Además, los pacientes con artritis séptica complicada con infecciones adyacentes suelen tener una PCR >10-13 mg/dl, en comparación con los pacientes con artritis séptica únicamente. Otros factores como una mayor edad, los síntomas prolongados, una bacteriemia, las alteraciones en otros valores de laboratorio (como RAN o trombocitopenia) y la poca mejoría al tratamiento se han asociado con menos frecuencia a infecciones adyacentes. No obstante, las infecciones adyacentes deben considerarse en pacientes que presenten dichos factores de riesgo.

Evaluación radiológica

Los estudios radiológicos son importantes en la evaluación de la osteomielitis y de la artritis séptica. Las radiografías convencionales y la ecografía forman parte de las pruebas diagnósticas de rutina. La TC, la RM y la gammagrafía pueden establecer un diagnóstico en casos seleccionados (fig. 705.1).

Radiografías simples

Las radiografías simples pueden sugerir el diagnóstico de artritis séptica si muestran un ensanchamiento de la cápsula articular, edema de partes blandas y obliteración de las líneas grasas normales. Las radiografías simples



Fig. 705.1 RM de artritis séptica estafilocócica de la cadera izquierda, con colección líquida entre los planos de los músculos glúteos. Las flechas indican la colección líquida. (De Matthews CJ, Weston VC, Jones A, et al: Bacterial septic arthritis in adults, Lancet 375:846-854, 2010).

también pueden ayudar a excluir otras causas de artralgias, como fracturas. Las radiografías simples de la cadera pueden revelar el desplazamiento medial del músculo obturador en la pelvis (signo obturador), el desplazamiento lateral u obliteración de las líneas grasas glúteas y la elevación de la línea de Shenton con un arco más amplio.

Ecografía

La ecografía está incluida, junto con las radiografías, en las evaluaciones rutinarias porque es particularmente útil para detectar un derrame articular y una acumulación de líquido en las partes blandas y en la región subperióstica. Es muy sensible para detectar el derrame articular, sobre todo en la articulación de la cadera, donde las radiografías simples pueden ser normales en más del 50% de los casos de artritis séptica de cadera. La ecografía puede ser útil para guiar la aspiración de la cadera.

Resonancia magnética y tomografía computarizada

Tanto la RM como la TC pueden confirmar la presencia de derrame articular en pacientes con sospecha de infecciones osteoarticulares, pero no están indicadas de forma rutinaria. La RM es útil para evaluar la osteomielitis adyacente o la piomiositis, pero se reserva normalmente para los casos donde el índice de sospecha de estas patologías es alto. Las consideraciones incluyen: factores del paciente, como la edad temprana; presentación clínica (p. ej., dolor prolongado precedido de inflamación articular); los resultados de laboratorio; y otras investigaciones, tales como aspiración de líquido articular, PCR y respuesta al tratamiento.

GAMMAGRAFÍA

Las técnicas de imagen con radionucleótidos, aunque no están indicadas de forma rutinaria, son más sensibles, en comparación con las radiografías, para ofrecer evidencias que apoyen el diagnóstico de artritis séptica; la gammagrafía puede ser positiva a los dos días del inicio de los síntomas. La gammagrafía en tres fases con tecnecio-99m muestra una captación simétrica a ambos lados de la articulación, limitada a las estructuras óseas adyacentes a esta. La gammagrafía es útil también para la evaluación de la articulación sacroiliaca.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la artritis séptica depende de la articulación o articulaciones afectadas y de la edad del paciente. En la cadera hay que descartar la sinovitis transitoria (tóxica), la piomiositis, la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, el desprendimiento epifisario de la cabeza femoral, el absceso del psoas, la osteomielitis femoral proximal pélvica o vertebral, así como la discitis. En la rodilla deben considerarse la osteomielitis femoral distal o tibial proximal, la artritis reumatoide pauciarticular y el dolor referido desde la cadera; el dolor en la rodilla o en el muslo puede ser referido desde la cadera. Otros trastornos, como traumatismos, celulitis, piomiositis,

anemia de células falciformes, hemofilia, artritis de Lyme y púrpura de Schönlein-Henoch pueden confundirse con una artritis séptica. Cuando están afectadas varias articulaciones, hay que tener en cuenta la enfermedad del suero, las enfermedades colágeno-vasculares, la fiebre reumática y la púrpura de Schönlein-Henoch. La artritis es una de las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal. La artritis reactiva tras diferentes infecciones bacterianas (gastrointestinales o genitales) y parasitarias, faringitis estreptocócica o hepatitis vírica puede simular una artritis infecciosa (v. cap. 182).

TRATAMIENTO

El tratamiento óptimo de la artritis séptica requiere la colaboración entre pediatras, cirujanos ortopédicos infantiles y radiólogos.

Tratamiento antimicrobiano

El tratamiento antimicrobiano empírico inicial está basado en la frecuencia de bacterias patógenas a diferentes edades, en los resultados de la tinción de Gram del material aspirado y en otras consideraciones adicionales. En neonatos se recomienda una penicilina antiestafilocócica, como la nafcilina o la oxacilina (150-200 mg/kg/24 h i.v., divididos cada 6 horas) y una cefalosporina de amplio espectro, como el cefepime (100-150 mg/kg/24 h i.v., divididos cada 12 horas), para cubrir *S. aureus*, estreptococos del grupo B y bacilos gramnegativos. Cuando existe la posibilidad de un SARM, es preferible utilizar vancomicina en vez de nafcilina u oxacilina. Si el recién nacido es un prematuro de bajo peso o es portador de un catéter vascular central, hay que valorar la posibilidad de que existan bacterias nosocomiales (*S. aureus*, gérmenes entéricos gramnegativos o *Pseudomonas aeruginosa*) u hongos (*Candida*).

En niños con artritis séptica, la antibioterapia empírica para cubrir *S. aureus*, estreptococos y *K. kingae* incluye, como mínimo, cefazolina (100-150 mg/kg/24 h, divididos cada 8 h) o nafcilina (150-200 mg/kg/24 h, divididos cada 6 h).

En las zonas donde se observa resistencia a la meticilina en $\geq 10\text{-}15\%$ de las cepas de *S. aureus* aislado en la comunidad (SARM-AC), se sugiere añadir un antibiótico eficaz frente a las cepas locales de este. La vancomicina (15mg/Kg i.v., divididos en dosis cada 6 h) es preferible en los pacientes que tienen aspecto de mayor gravedad, se sospecha que tienen bacteriemia o si la resistencia local a la clindamicina es mayor del 10-15%. La clindamicina (40 mg/kg i.v., divididos cada 6 h) es una buena alternativa para el tratamiento de las infecciones por SARM-AC. En los pacientes immunodeprimidos suele iniciarse un tratamiento combinado con vancomicina y ceftazidima, cefepime o piperacilina/tazobactam, con o sin un aminoglucósido. El tratamiento adyuvante con dexametasona durante 4 días, asociado al tratamiento antimicrobiano, ha demostrado disminuir la duración de la fiebre y promueve un rápido descenso de los reactantes de fase aguda. Estos estudios han tenido limitaciones significativas y aún no se ha determinado el impacto favorable a largo plazo en humanos, por lo que esta práctica aún no se ha establecido de forma rutinaria. La **artritis de Lyme** se trata con doxiciclina (4mg/Kg/24 h v.o., divididos en dosis cada 12 h) durante 28 días en niños mayores de 8 años. Para niños menores de 8 años se recomienda amoxicilina (50mg/Kg/24 h v.o., divididos en dosis cada 8 h) o cefuroxima (30mg/Kg/24 h, divididos en dosis cada 12 h). Un segundo ciclo de 28 días puede ser considerado en pacientes con síntomas persistentes o recurrentes tras completar el primer ciclo de tratamiento. Para casos refractarios o segundo ciclo terapéutico se puede considerar la ceftriaxona intravenosa (50mg/Kg/24 h) durante 14-28 días.

El tratamiento antimicrobiano empírico se limita al tratamiento dirigido cuando el patógeno es identificado. Si no se identifica y el estado del paciente mejora, se mantiene el tratamiento con el antibiótico seleccionado de forma empírica. Si no se identifica el patógeno y el estado del paciente no mejora, se debe valorar la necesidad de una nueva aspiración, la presencia de una infección extraarticular que requiera desbridamiento quirúrgico o la posibilidad de una etiología no infecciosa. En estos casos se debe realizar una RM para ayudar en la decisión sobre el tratamiento.

La duración del tratamiento antimicrobiano debe individualizarse según el microorganismo aislado y la evolución clínica. Para estreptococos, neumococos y *K. kingae* suele ser suficiente un tratamiento de 10 a 14 días; puede ser necesario un periodo más prolongado para *S. aureus* e infecciones por gramnegativos (3 semanas), osteomielitis concomitante (4 semanas), enfermedad extensa o respuesta lenta al tratamiento. El final del tratamiento se debe basar en la normalización de la PCR y en la recuperación clínica. La importancia pronóstica de una mejoría de la VSG, pero que continúa elevada en la tercera o cuarta semana de tratamiento, no está clara si el resto de parámetros clínicos y de laboratorio son favorables. En determinados pacientes, obtener una radiografía simple de la articulación antes de finalizar el tratamiento puede proporcionar una evidencia (habitualmente la formación de hueso perióstico nuevo) de una zona contigua no observada previamente de osteomielitis, que indicaría la

prolongación del tratamiento antimicrobiano. Cuando el paciente lleva 48-72 horas sin fiebre y mejora clínicamente, podría considerarse el cambio a antibióticos orales para completar el tratamiento.

Tratamiento quirúrgico

La infección de la cadera se considera una emergencia quirúrgica por la vulnerabilidad de la vascularización de la cabeza femoral. En otras articulaciones diferentes de la cadera puede ser conveniente la artrocentesis diaria del líquido sinovial; generalmente, es suficiente con una o dos. Si continúa acumulándose líquido después de 4-5 días, es necesario realizar una artrotomía o una artroscopia. En el momento de la cirugía hay que lavar la articulación con suero fisiológico. No deben administrarse antibióticos en la articulación porque pueden ser nocivos para el tejido sinovial y con su administración sistémica se alcanzan niveles adecuados en el líquido sinovial.

PRONÓSTICO

La mejoría de los signos y síntomas es rápida tras el drenaje de la articulación y la administración de antibióticos. La ausencia de mejoría o el empeoramiento a las 48-72 horas requiere una revisión del tratamiento antimicrobiano, de la necesidad de tratamiento quirúrgico o del diagnóstico. Los reactantes de fase aguda pueden ser indicadores útiles. Si estos no se normalizan tras el ciclo habitual, hay que sospechar que el tratamiento no es el adecuado. En menos del 10% de los pacientes se produce una recidiva de la enfermedad o una infección crónica tras el tratamiento.

La artritis séptica puede derivar en numerosas secuelas a largo plazo en niños, incluidas la dismetría de la longitud de la pierna, la deformidad angular a raíz del arresto en el crecimiento, las limitaciones en el arco de movilidad debido al daño en el cartílago y la necrosis avascular de la cabeza femoral en la artritis de cadera. En general, la tasa de dichas secuelas con las terapias actuales es menor del 5%. Sin embargo, los niños están en una fase dinámica de crecimiento, por lo que estas anomalías pueden no aparecer hasta meses o años después. Por esta razón, es necesario un seguimiento a largo plazo con atención especial al arco de movilidad de las articulaciones y a la longitud del hueso. La afectación de la cadera está asociada con una mayor tasa de secuelas. Aunque no disponemos de datos definitivos sobre el impacto de un retraso del tratamiento, parece que el comienzo del tratamiento médico y quirúrgico en menos de una semana desde el comienzo de los síntomas logra mejores resultados que si el tratamiento se instaura más tarde.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 2

Medicina del deporte

Capítulo 706

Epidemiología y prevención de lesiones

Gregory L. Landry

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan la práctica de una actividad física de moderada a intensa de forma regular para los adolescentes. La actividad física tiene efectos favorables sobre la hipertensión, la obesidad y las cifras de lípidos en sangre en los jóvenes y se asocia a una reducción de la incidencia de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, osteoporosis y cáncer de colon y mama en los adultos.

Los pediatras deben promover la actividad física entre sus pacientes, especialmente en aquellos con escasa actividad corporal y participación en deportes, incluidos los niños con necesidades especiales de atención sanitaria (v. cap. 734) y los que pertenecen a grupos de nivel socioeconómico bajo. Los médicos tienen la responsabilidad de autorizar y aconsejar sobre la conveniencia de realizar dichas actividades, así como del diagnóstico y rehabilitación de las lesiones.

Alrededor de 30 millones de niños y adolescentes participan en actividades deportivas organizadas en Estados Unidos. Aproximadamente, se producen unos 3 millones de lesiones al año que llevan a dejar temporalmente la actividad deportiva. Las muertes en el deporte son raras, siendo la mayor parte de ellas no traumáticas, sino causadas por cardiopatías (v. cap. 463). Sin embargo, aproximadamente el 30% de las lesiones potencialmente mortales en los niños atendidas en urgencias están relacionadas con la práctica de actividades deportivas. Globalmente, la frecuencia y gravedad de las lesiones deportivas aumentan con la edad y con el desarrollo puberal, lo que se relaciona con una mayor velocidad, fuerza e intensidad de la competición.

La identificación de los mecanismos de lesión y la implantación de reglas para reducir la probabilidad de estos mecanismos, incluida la penalización de prácticas deportivas peligrosas, han reducido el número de lesiones. La incidencia de lesiones ha disminuido también gracias a la retirada de posibles peligros del entorno, como los trampolines en la gimnasia y las bases estacionarias (frente a las separadas) del *softball*, y a la modificación de la incidencia de lesiones por el calor en los torneos de fútbol mediante la instauración de descansos para beber agua y la reducción del tiempo de juego. El uso de protectores puede reducir la frecuencia de lesiones dentales. Una razón habitual de que se vuelva a sufrir la misma lesión es la falta de rehabilitación de lesiones antiguas, ya que la rehabilitación adecuada reduce la incidencia de las mismas. El entrenamiento de pretemporada en los deportistas de instituto, con énfasis en la velocidad, agilidad, salto y flexibilidad, se asocia con una menor incidencia de lesiones en el fútbol y de lesiones graves de rodilla en las chicas deportistas. No se ha demostrado que los ejercicios de estiramiento o los masajes reduzcan la incidencia de lesiones o molestias musculares, pero el uso de los vendajes funcionales del tobillo y de tobillera con cordones es especialmente útil para evitar nuevas lesiones. Una forma de implementar algunas de estas estrategias de prevención y de identificar las lesiones sin una recuperación adecuada, así como los problemas de salud que pueden afectar a la participación en actividades deportivas es la exploración previa a la práctica deportiva (EPPD) o visita de no contraindicación.

EXPLORACIÓN PREVIA A LA PRÁCTICA DEPORTIVA

La EPPD consiste en una anamnesis y una exploración física dirigidas, donde se incluye una exploración musculoesquelética específica. Identifica los problemas más probables en el 1-8% de los deportistas y excluye del deporte a menos del 1%. La exploración previa a la práctica deportiva no sustituye la evaluación anual completa, que se dirige a conductas potencialmente peligrosas para los adolescentes, como la actividad sexual, el consumo de drogas o la violencia, y evalúa las ideas de suicidio y la depresión, ocupándose de la prevención en el sentido más amplio. La tabla 706.1 identifica los objetivos de la exploración previa a la práctica deportiva. Si es posible, la exploración previa a la práctica deportiva debe combinarse con la visita de salud anual completa con énfasis en los aspectos preventivos (v. caps. 12 y 28).

Los requisitos sobre la frecuencia idónea de la exploración previa a la práctica deportiva varían en las diferentes regiones; puede ser anual o hasta que se produzca el paso a otro nivel escolar (primaria, secundaria, bachillerato, universidad). En el deportista joven, por lo demás sano, debe efectuarse una evaluación anual como mínimo. La exploración previa a la práctica deportiva debe realizarse 3-6 semanas antes de comenzar la práctica deportiva.

Anamnesis y exploración física

Los componentes esenciales de la exploración previa a la práctica deportiva son la anamnesis y las exploraciones médicas y musculoesqueléticas dirigidas. Los problemas identificados precisan una investigación más completa (tablas 706.2 y 706.3). En ausencia de síntomas no es necesario realizar análisis de laboratorio.

El 75% de los hallazgos significativos es identificado por la anamnesis. Es importante entregar un cuestionario estandarizado a los padres y al deportista, ya que el joven deportista puede desconocer u olvidar aspectos importantes. El cuestionario debe incluir preguntas sobre los antecedentes familiares y los problemas médicos previos del paciente (quirúrgicos, cardíacos, pulmonares, neurológicos, dermatológicos, visuales, psicológicos, musculoesqueléticos y menstruales), así como sobre trastornos que haya experimentado debidos al calor, los medicamentos, las alergias, las vacunas y la dieta. Los problemas identificados con más frecuencia son las *lesiones que no han seguido rehabilitación*. Está indicada una investigación de las lesiones previas, que incluya pruebas diagnósticas, tratamiento y estado funcional presente.

La **muerte súbita** durante la práctica deportiva puede estar causada por una enfermedad cardíaca no identificada, como la **miocardiopatía hipertrófica** o de otro tipo (v. cap. 466), las **anomalías de los vasos coronarios** (v. cap. 459.2) o una rotura de la aorta en el **síndrome de Marfan** (v. cap. 722). En muchos casos no se sospecha cardiopatía subyacente y la muerte súbita es la manifestación inicial de la cardiopatía (v. cap. 463). Sin embargo, de manera retrospectiva, en aproximadamente el 25-50% de los casos existían síntomas

Tabla 706.1 Objetivos de la exploración previa a la práctica deportiva

- Determinación del estado general de salud del deportista
- Declaración de los defectos que pueden limitar la participación
- Detección de condiciones que pueden predisponer al deportista a la lesión
- Determinación del nivel óptimo de rendimiento
- Clasificación de los deportistas de acuerdo a las características individuales
- Cumplimiento de los requisitos legales y de las exigencias de las compañías de seguros para los programas deportivos organizados
- Evaluación de la estatura y nivel de maduración de los deportistas más jóvenes
- Mejora de la condición física y del rendimiento
- Provisión de oportunidades para los estudiantes con condiciones de salud fisiológicas o patológicas que pueden impedir la autorización habitual para que tengan la posibilidad de competir
- Proporcionar la oportunidad de aconsejar a los jóvenes y de dar respuestas a sus preguntas referentes a la salud
- Entrada del atleta en el sistema de medicina del deporte local y establecimiento de una relación médico-paciente continuada

De Sanders B, Blackburn TA, Boucher B: Preparticipation screening-the sports physical therapy perspective. *Int J Sports Phys Ther* 8(2):180-193, 2013, Table 1.

Tabla 706.2 Exploración previa a la participación deportiva

COMPONENTE DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA	ENFERMEDAD A DETECTAR
Signos vitales	Hipertensión, cardiopatía, bradicardia o taquicardia
Altura y peso	Obesidad, trastornos de la alimentación, malabsorción
Agudeza visual y tamaño de las pupilas	Ceguera legal, ausencia de un ojo, anisocoria, ambliopía
Ganglios linfáticos	Enfermedades infecciosas, tumores malignos
Cardiaca (en bipedestación y en decúbito)	Soplos cardíacos, cirugía previa, arritmias
Pulmonar	Asma de esfuerzo de repetición, enfermedad pulmonar crónica
Abdomen	Organomegalia, masas abdominales
Piel	Enfermedades infectocontagiosas (impétigo, herpes, estafilococos, estreptococos)
Genitourinario	Varicocele, criptorquidia, tumores, hernias
Musculoesqueléticos	Lesiones agudas y crónicas, alteraciones físicas (escoliosis)

Tabla 706.3 Problemas de salud y participación en actividades deportivas

ENFERMEDAD	PUDE PARTICIPAR	EXPLICACIÓN
Inestabilidad atlantoaxial (inestabilidad de la articulación entre la primera y la segunda vértebras cervicales)	Sí, con reservas	Es precisa una evaluación individualizada del atleta (especialmente si el deportista tiene síndrome de Down o artritis idiopática juvenil con afectación cervical) para evaluar el riesgo de lesión medular durante la participación en deportes, especialmente si se utiliza un trampolín
Trastorno hemorrágico	Sí, con reservas	Es precisa una evaluación individual del atleta
Diabetes mellitus	Sí	Se puede participar en todos los deportes con una atención adecuada y los ajustes apropiados de la dieta (especialmente la ingesta de carbohidratos), glucemia, hidratación y tratamiento con insulina. Hay que monitorizar la glucemia cada 30 minutos durante el ejercicio continuo y 15 minutos después de finalizar el ejercicio, y al irse a la cama
Trastornos de la conducta alimentaria	Sí, con reservas	Los pacientes con estos problemas precisan una evaluación médica y psicológica antes de la participación
Fiebre	No	Un aumento de la temperatura central puede indicar una patología médica (infección o enfermedad) que suele manifestarse por un aumento del metabolismo y de la frecuencia cardíaca basales. En consecuencia, durante el régimen habitual de ejercicios del deportista, la fiebre puede dar lugar a una mayor acumulación de calor, disminución de la tolerancia al mismo, favorecer los trastornos por calor y aumentar el trabajo cardiopulmonar, reducir la capacidad máxima de ejercicio e incrementar el riesgo de hipertensión debido a una alteración del tono vascular y la deshidratación. En pocas ocasiones la fiebre es una manifestación de miocarditis o de otras infecciones que hacen que el ejercicio sea peligroso
Trastornos por calor	Sí, con reservas	Debido a la mayor probabilidad de recidiva es necesario realizar una evaluación individualizada para determinar la presencia de factores y comportamientos predisponentes y establecer la estrategia de prevención que incluye una suficiente aclimatación (al entorno y para ejercer intensidad y duración), acondicionamiento, hidratación e ingesta de sal, así como otras medidas efectivas para mejorar la tolerancia al calor y reducir el riesgo de lesión por el mismo (p. ej., equipo de protección y configuración de los uniformes)
Infección por VIH	Sí	Debido a que, aparentemente, supone un mínimo riesgo para los demás, el deportista puede practicar todos los deportes que su estado de salud le permita (especialmente si la carga viral es indetectable o muy baja). En todos los atletas es necesario cubrir las lesiones cutáneas y respetar las precauciones universales durante el manejo de sangre o fluidos corporales con sangre visible. Determinados deportes (como la lucha libre y el boxeo) pueden crear situaciones que favorezcan la transmisión vírica (posiblemente hemorragias más erosiones cutáneas); en los atletas con carga vírica detectable se debe aconsejar evitar dichos deportes de alto contacto
Neoplasia maligna	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individualizada del deportista
Trastornos musculoesqueléticos	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individualizada del deportista
Miopatías	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individualizada del deportista
Obesidad	Sí	Debido al riesgo de trastornos por calor, las personas obesas precisan una hidratación y aclimatación adecuadas (al entorno y a la intensidad y duración del ejercicio), hidratación suficiente y posibles modificaciones de la actividad y de la recuperación durante la competición y el entrenamiento
Receptor de un trasplante de órgano (y pacientes que toman fármacos inmunosupresores)	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individualizada antes de practicar deportes con contacto, colisión o contacto limitado. Además del posible riesgo de infecciones, algunos fármacos (p. ej., prednisona) aumentan la tendencia a la formación de hematomas
Infecciones de la piel tales como herpes simple, <i>molluscum contagiosum</i> , verrugas, infecciones estafilocócicas y estreptocócicas (furúnculos, carbunclo, impétigo, <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina [celulitis y/o abscesos]), sarna y tiñas	Sí, con reservas	Mientras el paciente es contagioso no se permite la participación en gimnasia con colchonetas, artes marciales, lucha ni otros deportes con colisión, contacto o contacto limitado
Esplenomegalia	Sí, con reservas	El paciente con esplenomegalia aguda debe evitar todos los deportes debido al riesgo de rotura. En el caso de una esplenomegalia crónica es necesario realizar una evaluación individualizada antes de participar en deportes con colisión, contacto o contacto limitado

Tabla 706.3 Problemas de salud y participación en actividades deportivas (cont.)

ENFERMEDAD	PUEDE PARTICIPAR	EXPLICACIÓN
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES		
Carditis (inflamación del corazón)	No	La carditis puede provocar una muerte súbita durante el ejercicio
Pericarditis activa	Sí, con reservas	El atleta necesita evaluación individualizada
Hipertensión (presión arterial elevada)	Sí, con reservas	Los atletas con hipertensión >5 mmHg por encima del percentil 99 para su edad, sexo y altura deben evitar el levantamiento de peso y potencia, el culturismo y el entrenamiento de potenciación Aquellos con hipertensión mantenida (percentil >95 para su edad, sexo y altura) deben someterse a evaluación El informe del National High Blood Pressure Education Program Working Group ha definido la prehipertensión y la hipertensión en estadios 1 y 2 en niños y adolescentes menores de 18 años
Cardiopatía congénita (defectos cardiacos estructurales presentes al nacer)	Sí, con reservas	Se recomienda la consulta con un cardiólogo Aquellos que presenten formas leves pueden participar al completo; aquellos con formas moderadas o graves, o sometidos a cirugía, precisan una evaluación. La 36. ^a Conferencia de Bethesda definió la enfermedad leve, moderada y grave para las lesiones cardíacas más frecuentes
Soplo cardíaco	Sí, con reservas	Si el soplo es inocente (no indica cardiopatía) se permite la participación completa. En caso contrario, es necesario realizar una evaluación (consulte cardiopatía congénita y prolapsio de la válvula mitral)
Arritmia (ritmo cardíaco irregular)		
Síndrome de QT largo	Sí, con reservas	Se recomienda la consulta con un cardiólogo. Las personas sintomáticas (dolor torácico, síntope, mareo, disnea u otros síntomas de arritmia) o con signos de insuficiencia mitral durante la exploración física necesitan evaluación; los demás pueden participar sin limitación. Se recomienda prueba genética para canalopatía
Arritmias ventriculares malignas	Sí, con reservas	
Síndrome de Wolff-Parkinson-White sintomático	Sí, con reservas	
Bloqueo cardíaco avanzado	Sí, con reservas	
Historia familiar de muerte súbita o antecedentes de episodio cardíaco inesperado	Sí, con reservas	
Implantación de desfibrilador cardioversor	Sí, con reservas	
Enfermedad cardíaca estructural o adquirida		
Miocardiopatía hipertrófica (sintomática)	No, con reservas	Se recomienda la consulta con un cardiólogo. La 36. ^a Conferencia de Bethesda presentó recomendaciones detalladas. La mayoría de las patologías conllevan un riesgo significativo de muerte súbita de origen cardíaco asociado a ejercicio físico intenso. En la miocardiopatía hipertrófica se precisa una evaluación meticulosa y repetida, ya que las manifestaciones de la enfermedad pueden cambiar durante la etapa final de la adolescencia. El síndrome de Marfan con un aneurisma aórtico también puede producir muerte súbita durante el ejercicio físico intenso. En los atletas que han recibido quimioterapia con antraciclinas puede existir un aumento del riesgo de problemas cardíacos debido a los efectos cardiotóxicos de los fármacos, por lo que en esta población se ha de tener precaución con el entrenamiento de resistencia aeróbica; puede permitirse el entrenamiento de fuerza que evite contracciones isométricas. Se precisa una evaluación individual
Miocardiopatía dilatada (sintomática)	No, con reservas	
Trastornos de las arterias coronarias	No, con reservas	
Miocardiopatía arritmogéna del ventrículo derecho	No, con reservas	
Fiebre reumática aguda con carditis	No, con reservas	
Síndrome de Ehlers-Danlos, forma vascular	No, con reservas	
Síndrome de Marfan	Sí, con reservas	
Prolapso valvular mitral	Sí, con reservas	
Uso de antraciclina	Sí, con reservas	
Vasculitis, enfermedad vascular	Sí, con reservas	
Enfermedad de Kawasaki (vasculitis de las arterias coronarias)	Sí, con reservas	Se recomienda la consulta con un cardiólogo. Es precisa una evaluación individual en base a la actividad de la enfermedad, cambios patológicos y régimen médico
Hipertensión pulmonar	Sí, con reservas	
OJOS		
Deportista con un solo ojo funcional	Sí, con reservas	El deportista con un solo ojo funcional tiene una agudeza visual corregida menor del 20/40 en el ojo con menos agudeza. Estos deportistas sufrirían una incapacidad significativa si el mejor ojo presentara una lesión grave, igual que aquellos que ya han perdido un ojo. Específicamente, en los atletas con un solo ojo no se recomienda el boxeo ni las artes marciales de contacto, ya que en estos casos la protección ocular no es práctica ni está permitida. Algunos deportistas sometidos a cirugía ocular o con una lesión ocular grave pueden tener un riesgo elevado de lesión por la debilidad del tejido ocular. El uso de protectores oculares aprobados por la American Society for Testing and Materials y de otro material de protección puede permitir la participación en la mayoría de los deportes, pero debe evaluarse de modo individual
Pérdida de un ojo	Sí, con reservas	
Desprendimiento de retina o historia familiar de desprendimiento de retina a edad joven	Sí, con reservas	
Miopía elevada	Sí, con reservas	
Enfermedades del tejido conjuntivo, como enfermedad de Marfan o síndrome de Stickler	Sí, con reservas	
Antecedente de cirugía intraocular o de lesión ocular grave	Sí, con reservas	
Conjuntivitis, infecciosa	No, con reservas	Los atletas con conjuntivitis infecciosa no deben participar en natación
GASTROINTESTINAL		
Síndromes de malabsorción (enfermedad celíaca o fibrosis quística)	Sí, con reservas	Se precisa una evaluación individualizada del atleta de posible malnutrición general o de déficits específicos que puedan producir trastornos de la coagulación u otros defectos; con el tratamiento apropiado se pueden tratar de forma adecuada estos déficits para permitir las actividades normales
Síndrome de intestino corto u otros trastornos que precisen un apoyo nutricional especializado, tales como nutrición parenteral o enteral	Sí, con reservas	Se precisa una evaluación individualizada del atleta para deportes de colisión, contacto o de contacto limitado En caso de catéteres venosos centrales o permanentes podría ser necesario tener en cuenta consideraciones especiales para las actividades y preparación para las posibles urgencias producidas por traumatismos inesperados en los dispositivos

Tabla 706.3 Problemas de salud y participación en actividades deportivas (cont.)

ENFERMEDAD	PUEDE PARTICIPAR	EXPLICACIÓN
Hepatitis, infecciosa (principalmente hepatitis C)	Sí	Todos los atletas deberán recibir vacunación para la hepatitis B antes de participar. El deportista puede practicar todos los deportes que su estado de salud le permita debido a que el riesgo de contagio es mínimo. Es necesario cubrir las lesiones cutáneas y respetar las precauciones universales durante el manejo de sangre o fluidos corporales con sangre visible
Hepatomegalia	Sí, con reservas	Si se trata de un aumento de tamaño agudo hay que evitar el deporte debido al riesgo de rotura Si se trata de un aumento de tamaño crónico es necesario realizar una evaluación individual antes de practicar deportes con contacto, colisión o contacto limitado
Diarrea, infecciosa	No, con reservas	Los pacientes con enfermedad hepática crónica pueden presentar cambios en la función hepática que afecten a su estado de ánimo, estado mental, coagulación y estado nutricional A menos que sea leve y el atleta esté completamente hidratado no se debe participar, ya que la diarrea puede aumentar el riesgo de deshidratación y de trastornos por el calor (v. fiebre)
GENITOURINARIO		
Ausencia de un riñón	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individual antes de practicar deportes con contacto, colisión o contacto limitado Los equipos de protección pueden reducir el riesgo de lesión al riñón que permanece lo suficiente como para permitir la participación en la mayoría de los deportes, siempre que la protección permanezca colocada durante la actividad
Ausencia de un ovario	Sí	El riesgo de lesión grave del ovario restante es mínimo
Embarazo y posparto	Sí, con reservas	Se precisa una evaluación individual del atleta A medida que avanza el embarazo serán precisas modificaciones de las rutinas habituales de ejercicio; se deben evitar las actividades con alto riesgo de caídas o de traumatismos abdominales Durante el embarazo también se deben evitar el buceo y las actividades que suponen riesgo de mal de altura Tras el parto, los cambios fisiológicos y morfológicos del embarazo tardan 4-6 semanas en volver al nivel de antes del embarazo En ciertos deportes es necesario el uso de un protector especial
Ausencia de un testículo o criptorquidia	Sí	
TRASTORNOS NEUROLÓGICOS		
Parálisis cerebral	Sí, con reservas	Se precisa una evaluación de la capacidad funcional del atleta para realizar las actividades específicas del deporte
Antecedentes de traumatismo craneoencefálico o medular grave, incluyendo craneotomías, hematoma epidural, hematoma subdural, hemorragia intracerebral, síndrome de segundo impacto, malformación vascular y fractura cervical	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individualizada para los deportes de colisión, contacto o contacto limitado
Antecedentes de concusión simple (traumatismo craneoencefálico leve), concusiones simples múltiples y/o concusiones complejas	Sí, con reservas	Se precisa una evaluación individual del atleta Los estudios aconsejan un enfoque conservador en el manejo de las concusiones, que incluye no participar en actividades atléticas mientras se presenten síntomas o cuando se detecten déficits de juicio o cognitivos, seguido de un retorno gradual a las actividades plenas
Cefalea recurrente	Sí	Se precisa una evaluación individual del atleta
Trastorno convulsivo controlado	Sí	El riesgo de un ataque durante el ejercicio es mínimo
Trastorno convulsivo mal controlado	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individualizada en el caso de los deportes con contacto, colisión o contacto limitado Hay que evitar los siguientes deportes sin contacto: tiro con arco, tiro con arma de fuego, natación, levantamiento de peso o potencia o deportes de altura, ya que si se produce un ataque existe un riesgo grave para la persona o para los acompañantes
Plexopatía recidivante (quemazón o parestesias) y neuroapraxia cervical con defectos persistentes	Sí, con reservas	Es precisa una evaluación individual del paciente para deportes con colisiones, contacto o contacto limitado; para volver a la práctica una referencia importante es la recuperación de la fuerza normal
TRASTORNOS PULMONARES		
Compromiso pulmonar, como fibrosis quística	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individual, pero en general puede practicarse cualquier deporte si la oxigenación es adecuada durante una prueba de ejercicio Los pacientes con fibrosis quística precisan una buena aclimatación e hidratación para reducir el riesgo de enfermedad por calor
Asma	Sí	Con información y medicación adecuadas solo los deportistas con asma grave deben modificar su participación En aquellos que utilizan inhaladores se recomienda tener un plan de acción por escrito y el uso diario de un medidor de flujo espiratorio máximo En los atletas con asma el buceo puede ser peligroso

Tabla 706.3

Problemas de salud y participación en actividades deportivas (cont.)

ENFERMEDAD	PUEDE PARTICIPAR	EXPLICACIÓN
Infeción aguda del tracto superior	Sí, con reservas	La obstrucción de las vías respiratorias altas puede alterar la función pulmonar Es necesario realizar una evaluación individualizada, excepto en el caso de enfermedad leve (v. fiebre)
TRASTORNOS REUMATOLÓGICOS		
Artritis idiopática juvenil	Sí, con reservas	En los atletas con artritis idiopática juvenil sistémica o pauciarticular e historia de afectación de la columna cervical es preciso realizar radiografías de C1 y C2 para evaluar el riesgo de lesión medular cervical En los atletas con artritis sistémica o asociada a HLA-B27 es preciso realizar una evaluación cardiovascular de las posibles complicaciones cardíacas durante el ejercicio En los pacientes con <i>micrognathia</i> (mordida abierta y exposición de dientes) es útil el uso de protectores de mordida Cuando existe uveítis hay un mayor riesgo de lesión ocular traumática; se recomienda una evaluación por el oftalmólogo En los atletas con visión reducida se deben seguir las directrices para los atletas con función de un solo ojo
Dermatomiositis juvenil, miositis idiopática	Sí, con reservas	Los atletas con dermatomiositis juvenil o lupus eritematoso sistémico con afectación cardíaca precisan valoración por el cardiólogo antes de iniciar la participación. Los atletas que reciben tratamiento sistémico con corticoides presentan un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas y de necrosis avascular, que debe evaluarse antes de otorgar el permiso; los pacientes que reciben fármacos inmunosupresores presentan un mayor riesgo de infecciones graves. Cuando la miositis está en fase activa se deben evitar las actividades deportivas. En los atletas con miositis idiopática y otras miopatías, la rabdomiolisis durante el ejercicio intenso puede producir lesión renal. En la dermatomiositis juvenil y el lupus eritematoso sistémico existe fotosensibilidad, por lo que es preciso el uso de protección solar en las actividades al aire libre. Cuando existe fenómeno de Raynaud la exposición al frío puede suponer riesgo para las manos y pies
Lupus eritematoso sistémico	Sí, con reservas	
Fenómeno de Raynaud	Sí, con reservas	
ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES		
Anemia de células falciformes	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individualizada En general, si el estado de la enfermedad lo permite, pueden practicarse todos los deportes, excepto los que implican un esfuerzo muy intenso, colisión y contacto. Hay que evitar el calentamiento excesivo, la deshidratación y el frío La participación en actividades a altitud elevada, especialmente en los deportistas que no están aclimatados, también puede presentar riesgo de crisis falciforme
Rasgo falciforme	Sí	Los atletas con rasgo falciforme no presentan aumento del riesgo de muerte súbita o de otros problemas médicos durante la participación en actividades atléticas en condiciones ambientales normales; sin embargo, cuando se realiza el ejercicio en condiciones extremas de calor y humedad o a elevada altitud, en algunos casos raros se han producido esas complicaciones catastróficas Los atletas con rasgo falciforme, al igual que todos los atletas, se deben aclimatar de forma progresiva al ambiente y a la intensidad y duración de las actividades y deberían hidratarse lo suficientemente para reducir el riesgo de patologías por calor relacionadas con la actividad y/o de rabdomiolisis De acuerdo con las directrices de tratamiento de los National Institutes of Health, el rasgo falciforme no es una contraindicación para la participación en actividades de competición de atletismo y no son precisas pruebas de detección selectivas antes de la participación Se precisan más estudios para una evaluación completa de los posibles riesgos y beneficios de los programas de cribado de rasgo falciforme en los atletas

Esta tabla está diseñada para su uso por personal sanitario y no sanitario. «Es necesario realizar una evaluación» significa que un médico, con el conocimiento y la experiencia adecuados, debe evaluar la seguridad de un deporte concreto para una persona con una enfermedad determinada. A no ser que se especifique otra cosa, esto se debe a la variabilidad de la gravedad del trastorno, al riesgo de lesión secundaria a deportes específicos o a ambas cosas.

De Rice SG; the Council on Sports Medicine and Fitness, American Academy of Pediatrics: Medical conditions affecting sports participation, *Pediatrics* 121:841-848, 2008.

previos: mareos, dolor torácico, síncope, palpitaciones, falta de aire y/o una historia familiar de muerte súbita precoz. En Estados Unidos no se recomienda realizar radiografías de tórax, electrocardiogramas ni ecocardiogramas (ECO) como métodos de diagnóstico prospectivo. Si se sospecha una cardiopatía, por el antecedente de un síncope, presíncope, palpitaciones, disnea excesiva durante el ejercicio, un antecedente familiar de miocardiopatía hipertrófica, una prolongación del QT o un síndrome de Marfan, debe completarse la evaluación con un electrocardiograma de 12 derivaciones, un ECO, un Holter o, incluso, un monitor de captura y una prueba de esfuerzo con monitorización

ECG. Las recomendaciones sobre la práctica deportiva en presencia de una cardiopatía deben consultarse con el cardiólogo.

En la tabla 706.3 se recogen las **contraindicaciones y limitaciones** para la práctica deportiva en ciertas enfermedades según la Academia Americana de Pediatría. En la figura 706.1 se clasifican los diferentes deportes según el grado de esfuerzo y en la tabla 706.4 según el tipo de contacto. Hay pacientes que pueden desechar participar en deportes en contra del consejo médico y, de hecho, esto ha sucedido así en el caso de los deportes profesionales. La sección 504(a) del *Rehabilitation Act* de 1973 prohíbe la discriminación de los deportistas

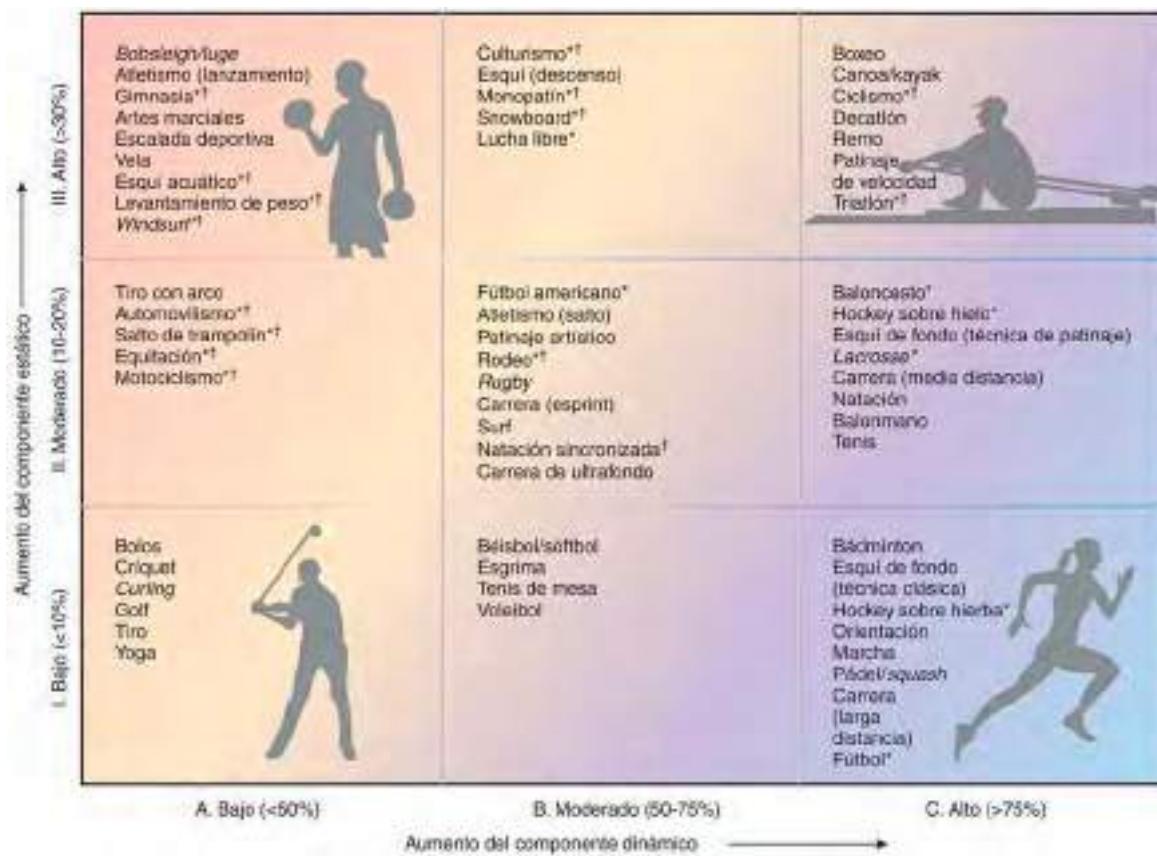


Fig. 706.1 Clasificación de los deportes. Esta clasificación está basada en el pico máximo de los componentes estático y dinámico que se consigue durante la competición; sin embargo, se pueden alcanzar valores incluso más altos. El aumento del componente dinámico se define en términos del porcentaje estimado de consumo máximo de oxígeno (VO_2 máx.) alcanzado y da lugar a un aumento del gasto cardíaco. El incremento del componente estático está relacionado con el porcentaje estimado de contracción voluntaria máxima que se alcanza y da lugar a un aumento de la carga de la presión arterial. Las demandas cardiovasculares más bajas (gasto cardíaco y presión arterial) se muestran en el color más pálido. A medida que se incrementa la carga dinámica aumenta la intensidad del color azul, y a medida que se incrementa la carga estática aumenta la intensidad del color rojo. Nótese la transición gradual entre las categorías, que deben individualizarse según la posición del jugador y el estilo de juego. *Riesgo de impacto corporal (v. tabla 706.4). †Aumento del riesgo si se produce un síncope. (Modificada de Mitchell JH, Haskell W, Snell P, et al: 36th Bethesda conference. Task force 8: classification of sports. J Am Coll Cardiol 45:1364-1367, 2005).

Tabla 706.4 Deportes según riesgo de impacto y formación académica

	SECUNDARIA	BACHILLER/UNIVERSIDAD	SECUNDARIA	BACHILLER/UNIVERSIDAD
Impacto esperado	Fútbol americano Hockey sobre hielo Lacrosse Lucha libre Karate/Judo Esgrima Boxeo	Fútbol americano Fútbol Hockey sobre hielo Lacrosse Baloncesto Lucha libre Karate/Judo Esquí alpino Squash Esgrima Boxeo	Impacto no esperado	Béisbol/softball Críquet Golf Tiro deportivo Gimnasia Voleibol Natación Atletismo Tenis Patinaje artístico Esquí de fondo Remo Pesca Tiro con arco
Puede ocurrir impacto	Fútbol Baloncesto Hockey sobre hierba Esquí alpino Equitación Squash Ciclismo	Hockey sobre hierba Equitación Ciclismo Béisbol/softball Gimnasia Patinaje artístico	Levantamiento de pesas Bádminton	

De la American Academy of Pediatrics, Committee on Sports Medicine and Fitness: Medical conditions affecting sports participation, *Pediatrics* 107:1205, 2001.

discapacitados si tienen las capacidades/habilidades necesarias para practicar un deporte de competición. Este aspecto fue confirmado en el *Americans with Disabilities Act* de 1990. Un deportista aficionado no tiene el derecho absoluto de decidir su participación en deportes de competición. La participación en estos deportes se considera un privilegio y no un derecho. La *Knapp v Northwestern University* señaló que «las decisiones médicas difíciles sobre problemas médicos

complejos pueden tomarlas los médicos responsables ejerciendo un juicio prudente (que será necesariamente conservador cuando las pruebas científicas sean controvertidas o inexistentes), basándose en las recomendaciones de consultores especialistas o en las directrices establecidas por un grupo de expertos».

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 707

Tratamiento de las lesiones musculoesqueléticas

Aaron M. Karlin, Nicholas P. Goyeneche
y Kevin P. Murphy

MECANISMO DE LESIÓN

Lesiones agudas

La mayoría de las lesiones musculoesqueléticas son esguinces, distensiones y contusiones. Un **esguince** es la lesión de un ligamento o cápsula articular. La mayoría de los esguinces son grado I-III. Un esguince de *grado I* se define como un daño leve en un ligamento o ligamentos sin inestabilidad de la articulación afectada. Un esguince de *grado II* se considera una rotura parcial del ligamento, que se alarga hasta el punto de presentar una laxitud excesiva. Un esguince de *grado III* es una rotura completa del ligamento con inestabilidad de la articulación afectada. Una **distensión** es una lesión en un músculo o tendón y también se clasifica de I-III. Las distensiones musculares de *grado I* implican la interrupción de solo unas pocas fibras musculares, el dolor es de leve a moderado y el arco de movilidad y la fuerza son normales o casi normales. Las distensiones de *grado II* representan un desgarro parcial más importante del músculo y, con frecuencia, implican la disminución del arco de movilidad y de la fuerza. Las distensiones de *grado III* se definen como una rotura completa de la unidad musculotendinosa. En la exploración física, los esguinces de *grado III* y, a menudo, los de *grado II*, muestran equimosis y una depresión palpable en el lugar de la lesión. Una **contusión** es una lesión por aplastamiento en cualquier tejido blando. La historia de la lesión es especialmente útil en la evaluación de un traumatismo musculoesquelético. Las lesiones más graves, que indican un trastorno interno de la articulación, pueden presentar signos y síntomas agudos como hinchazón inmediata, deformidad, entumecimiento o debilidad con «fallo articular», un chasquido sordo y doloroso, un bloqueo mecánico de la articulación o inestabilidad.

Lesiones por sobrecarga

Estas lesiones están causadas por microtraumatismos repetitivos que superan la velocidad de reparación del organismo. Pueden afectar a músculos, tendones, huesos, bolsas sinoviales, cartílagos y nervios. Pueden producirse en cualquier deporte, pero se ven con más frecuencia en los que consisten en un movimiento repetitivo como la natación, la carrera, el tenis y la gimnasia. Los factores causales de las lesiones por sobrecarga pueden considerarse como

extrínsecos (es decir, errores de entrenamiento, equipamiento deficiente o superficie de trabajo inadecuada) e intrínsecos (es decir, anatomía del atleta y enfermedades médicas). Los errores de entrenamiento son el factor que se identifica con más frecuencia. Por ejemplo, al comienzo del programa de entrenamiento, los deportistas pueden incumplir la «regla del 10%»: no aumentar la duración o la intensidad del entrenamiento más de un 10% por semana. Los factores intrínsecos incluyen: la biomecánica anormal, debida a causas anatómicas tales como la dismorfia de miembros inferiores, los pies planos, los pies cavos, la coalición tarsiana, el talón en valgo, la torsión tibial externa y la anteversión femoral; el desequilibrio muscular; la falta de flexibilidad; y los problemas de salud (falta de preparación, defectos nutricionales, amenorrea y obesidad). Hay que interrogar al deportista acerca de las características de su entrenamiento. Específicamente los corredores, por ejemplo, deben informar sobre el calzado, la ortesis o rodillera, la superficie de carrera, el kilometraje o tiempo de carrera semanal, la velocidad o el entrenamiento en cuestas, así como sobre las lesiones previas y su rehabilitación. Cuando se identifican los factores causales pueden modificarse o evitarse de forma que, tras la rehabilitación, el deportista no reanude el mismo régimen y sufra una recaída.

En los deportistas que realizan un entrenamiento intenso que provoca una lesión por uso excesivo, no siempre es necesario restringir todo tipo de deporte. El tratamiento incorpora una reducción de la carga de trabajo (reposo relativo) combinado con un programa de rehabilitación diseñado para que pueda reanudar su actividad lo antes posible reduciendo al mínimo el riesgo de recaída. La identificación temprana de una lesión por sobrecarga requiere una menor modificación del programa de entrenamiento.

Se ha convertido en una práctica común para los atletas jóvenes especializarse en un único deporte, comprometiéndose a un régimen de entrenamiento que abarca un año entero. Esta práctica debería desaconsejarse, ya que algunos estudios de investigación lo han relacionado con el *burnout* y con un descenso en la motivación y la satisfacción, así como con el aumento en las lesiones por sobrecarga. Esto es especialmente evidente en el béisbol, donde la repetición continua y la gran fuerza de movimiento de lanzamiento puede dañar los tejidos en el codo y el hombro de los atletas en formación. Se debe aconsejar al atleta y a sus padres la práctica de distintos deportes, lo que puede incrementar su satisfacción y desempeño deportivo.

Los objetivos del tratamiento en las lesiones por sobrecarga son el control del dolor y la contractura para rehabilitar la flexibilidad, la fuerza, la potencia y los déficits propioceptivos (**tabla 707.1**). En muchas lesiones por sobrecarga, el papel de la inflamación en el proceso es mínimo. En las lesiones tendinosas, el término *tendinitis* ha dejado de usarse, ya que la histopatología de los tendones afectados muestra una escasa o nula inflamación. En su lugar, hay evidencia de lesiones microscópicas en el tejido. Muchas de estas entidades se denominan, más correctamente, **tendinosis** y, cuando el tejido del tendón es cicatrizial y marcadamente alterado, **tendinopatía**. En el tratamiento de la tendinosis, la medicación antiinflamatoria está menos indicada, excepto como analgésico.

Están surgiendo tratamientos novedosos para tratar efectivamente las tendinopatías, junto con el avance y la implementación de la ecografía

Tabla 707.1 Estadificación de las lesiones por sobrecarga

GRADO	SÍNTOMAS	TRATAMIENTO
I	Dolor solo tras la actividad No interfiere con el rendimiento o la intensidad Edema generalizado Desaparece antes de la siguiente sesión	Modificación de la actividad, considerar entrenamiento cruzado, programa de rehabilitación domiciliaria
II	Dolor mínimo durante la actividad No interfiere con el rendimiento Dolor más localizado a la palpación	Modificación de la actividad, entrenamiento cruzado, programa de rehabilitación domiciliaria
III	El dolor interfiere con la actividad y el rendimiento Área definida de dolor Suele desaparecer entre sesiones	Modificación significativa de la actividad, muy recomendado el entrenamiento cruzado, programa de rehabilitación domiciliaria y fisioterapia ambulatoria
IV	Dolor con actividades cotidianas El dolor no desaparece entre sesiones Notable interferencia con el rendimiento y la intensidad del entrenamiento	Interrumpir la actividad de forma temporal, solo entrenamiento cruzado, analgesia oral, programa de rehabilitación domiciliaria y fisioterapia intensiva ambulatoria
V	El dolor interfiere con las actividades cotidianas Signos de lesión del tejido (p. ej., edema) Síntomas crónicos o recidivantes	Interrupción prolongada de la actividad, solo entrenamiento cruzado, analgesia oral, programa de rehabilitación domiciliaria y fisioterapia intensiva ambulatoria

musculoesquelética en la práctica clínica. Con ayuda de la ecografía, áreas patológicas del tejido del tendón pueden tratarse con inyecciones de sangre autóloga o plasma rico en plaquetas para estimular una respuesta inflamatoria y una mayor recuperación. A pesar de que la terapia con plasma rico en plaquetas es popular, la evidencia de su efectividad no es concluyente. El tejido patológico se puede tratar con una fenestración percutánea o tenotomía, y las adhesiones de la almohadilla grasa del tendón se pueden tratar mediante el raspado mecánico con agujas o técnicas de hidrodissección con el uso de ecografía.

EVALUACIÓN INICIAL DE LA EXTREMIDAD LESIONADA

Inicialmente, el examinador debe determinar el estado de los pulsos periféricos y la velocidad de relleno capilar, así como la función motora y sensitiva para descartar una lesión vasculonerviosa. Las prioridades son mantener la integridad vascular y la estabilidad esquelética.

Los criterios para la asistencia inmediata y una consulta rápida con el especialista son el compromiso vascular, el compromiso neurológico y la fractura abierta. En esta última, la herida debe cubrirse con compresas empapadas en suero fisiológico, conviene colocar un vendaje almohadillado y una férula en la extremidad lesionada. En las zonas de excesiva hemorragia activa hay que aplicar compresión manual. Los criterios adicionales son un corte profundo sobre una articulación, una luxación irreductible, una rotura de grado III (completa) de una unidad musculotendinosa y las fracturas desplazadas y anguladas.

TRANSICIÓN DEL TRATAMIENTO INMEDIATO A LA VUELTA AL DEPORTE

La rehabilitación de una lesión musculoesquelética debe iniciarse el mismo día en que se produce.

Fase 1

No aumentar la gravedad de la lesión, controlar el edema y el dolor, reducir al mínimo la pérdida de fuerza y flexibilidad. Se deben aplicar los principios PRICE (Protection, Rest, Ice, Compression, Elevation): Protección, Reposo, Hielo, Compresión y Elevación). Las muletas, las férulas neumáticas para los esguinces de tobillo, los cabestrillos para las lesiones de los brazos y las vendas elásticas (10-20 cm) para compresión son elementos útiles en el inventario médico. El hielo se puede aplicar directamente sobre la zona lesionada, según tolerancia, durante 20 minutos seguidos, tres o cuatro veces al día hasta que el edema ceda. La compresión impide que la hemorragia continúe y que el edema progrese, pero no debe impedir la perfusión. La elevación de la extremidad favorece el retorno venoso y mejora el edema. La analgesia puede lograrse con antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol.

Los ejercicios isométricos de fortalecimiento y los ejercicios de arco de movilidad deben iniciarse tan pronto como sea posible hacerlo sin dolor ya que este inhibe la contracción muscular completa. Si el dolor y el desuso consiguiente persisten días o semanas se produce una atrofia muscular. La información sobre la naturaleza de la lesión y los ejercicios de rehabilitación incluye recomendaciones por escrito y dibujos para demostrar la utilidad de los ejercicios.

Fase 2

Mejorar la potencia y del arco de movilidad (p. ej., flexibilidad) al tiempo que las estructuras se curan. Cuando la potencia y la flexibilidad mejoran, y las actividades cotidianas no provocan dolor, se retiran los elementos de protección del paciente. A continuación, la flexibilidad puede ser abordada con un programa de estiramiento específico que se mantiene durante 15-20 segundos con 3-5 repeticiones una o dos veces al día. El fisioterapeuta o el entrenador pueden ayudar mucho en este proceso. Puede ser necesario usar elementos de protección durante la práctica deportiva. La natación, la carrera acuática y la bicicleta estática son buenos ejercicios aeróbicos de bajo impacto que permiten a la extremidad lesionada usarla sin dolor, al tiempo que se mantiene el estado de forma cardiovascular.

Fase 3

Lograr una potencia y flexibilidad normales en las estructuras lesionadas y mantener o mejorar el estado de forma cardiovascular. La potencia y la resistencia mejoran en circunstancias controladas con el uso de cintas elásticas y ejercicios de cadena cinética cerrada para luego progresar utilizando máquinas de ejercicio y después pesas. El entrenamiento adicional de la sensibilidad propioceptiva permite al deportista recuperar la sensibilidad cinestésica, crítica para la función y estabilidad articulares.

Fase 4

Vuelta al ejercicio o a la competición sin limitaciones. Cuando el deportista ha alcanzado un rango de movimiento, potencia, propiocepción y resistencia normales puede comenzar con los ejercicios específicos de su deporte. El deportista pasará del programa de rehabilitación a la rehabilitación funcional apropiada para su deporte. No es adecuada la rehabilitación mediante participación en deportes de sustitución; es mejor una recuperación funcional, progresiva y escalonada mediante un programa de juego/actividad completo. Por ejemplo, la recuperación de un jugador de baloncesto de una lesión de tobillo debe comenzar por un programa de andar-carrera-aceleración-corte antes de volver a la competición. Si presenta dolor en cualquier fase de esta secuencia, el deportista debe parar, aplicarse frío, evitar la carrera durante 1-2 días, continuar realizando los ejercicios de estabilidad del tobillo, reanudar la carrera con menor intensidad y avanzar de modo progresivo.

Reposo relativo y recomendaciones para reanudar la actividad deportiva

Reposo relativo se refiere al concepto en el que el deportista, después de la rehabilitación, retoma las actividades deportivas cuidando que las estructuras lesionadas no sufran durante o en las 24 horas siguientes a la actividad. Si no se hace así, es posible que se produzca un retraso en la recuperación.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Las modalidades de imagen tradicionales tales como, rayos X, RM y TC están bien establecidas en los estudios de rutina para el diagnóstico de la lesión musculoesquelética. El diagnóstico por ecografía gana popularidad a medida que la tecnología hace avances en la resolución de imágenes y en la practicidad de la ubicación del equipo médico en un entorno clínico. Una ventaja evidente de la ecografía es la ausencia de radiación. Además, se tolera mejor por parte de los niños más pequeños, que podrían tener dificultades en el cumplimiento de los protocolos de la RM y la TC. El movimiento dinámico o la carga de un miembro, articulación o estructura pueden ofrecer información valiosa para el diagnóstico, y pueden compararse fácilmente con la contralateral. Las sensaciones de chasquido o ruptura, la sospecha de hematomas intramusculares, las fracturas por sobrecarga y el escrutinio del diagnóstico de torceduras, esguinces y tendinopatías son aplicaciones de alto rendimiento de la ecografía musculoesquelética para el diagnóstico. La ecografía, además, puede mejorar la exactitud de las inyecciones terapéuticas, mejorando su eficacia y, al mismo tiempo, reduciendo los efectos adversos por una colocación errónea de la aguja.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO

El dolor musculoesquelético como síntoma de presentación puede estar causado por traumatismos, procesos reumáticos, infecciosos, hematológicos, psicológicos, congénitos y oncológicos, especialmente en menores de 12 años. Los síntomas como fatiga, pérdida de peso, erupción cutánea, molestias articulares múltiples, fiebre, enfermedad reciente o crónica y persistencia del dolor a pesar del tratamiento conservador sugieren un diagnóstico diferente de los traumatismos deportivos. La posibilidad de maltrato a menores, incluyendo el abuso sexual, como etiología no debe pasarse por alto, ya que afecta a todos los estratos socioeconómicos. La incongruencia entre la anamnesis y los hallazgos de la exploración física deben llevar a ampliar la evaluación. Una revisión negativa de los sistemas, con el antecedente de un traumatismo compatible con los hallazgos físicos, señala una etiología deportiva.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

707.1 Lesiones del cartílago de crecimiento

Aaron M. Karlin, Nicholas P. Goyeneche
y Kevin P. Murphy

Aproximadamente el 20% de las lesiones deportivas pediátricas atendidas en los servicios de urgencias es una fractura. El 25% de estas fracturas afecta a la fisis (v. cap. 703). El crecimiento de los huesos largos se produce en tres zonas y es susceptible a las lesiones. El hueso inmaduro puede sufrir una lesión aguda en la epífisis (p. ej., fracturas de Salter-Harris, v. cap. 703.2), la superficie articular (p. ej., osteocondritis disecante [OCD]) o la apófisis (p. ej., fracturas por avulsión). Los varones sufren cerca del doble de frac-

turas epifisarias que las mujeres. La incidencia máxima de estas fracturas se produce durante la velocidad máxima de crecimiento (mujeres: 12 ± 2 años de edad; varones: 14 ± 2 años de edad). La fisis es un cartílago de crecimiento de compresión y es responsable del crecimiento longitudinal del hueso. La apófisis es una prominencia ósea donde se inserta un tendón y es un cartílago de crecimiento de tracción. Las epífisis son los extremos proximal y distal de los huesos largos y están recubiertas de cartílago articular.

Las **lesiones fisarias** de la extremidad superior se ven con más frecuencia en el radio distal, en el niño o en el adolescente, y normalmente se deben a la aplicación de una fuerza excesiva sobre la extremidad superior. Las lesiones de esta naturaleza se pueden ver en los deportistas, incluyendo los que participan en gimnasia, animación deportiva, patinaje sobre hielo, *hockey* y levantamiento de pesas. Los mecanismos de lesión incluyen caídas sobre la mano extendida o la dorsiflexión y carga axial repetitiva a través del radio distal (v. cap. 713). Se puede ver dolor crónico en la muñeca hasta en el 79% de los gimnastas jóvenes, sobre todo en las chicas gimnastas de entre 12 y 14 años, comúnmente denominado **muñeca de gimnasta** (v. cap. 701). Con la carga axial repetitiva, se puede inducir una isquemia metafisaria temporal que impide la calcificación del cartílago y ocasione que la fisis se ensanche. Con el ensanchamiento de la fisis radial distal, se pueden producir microfracturas. Las manifestaciones clínicas incluyen dolor en la parte radial y dorsal de la muñeca, en particular con las actividades que implican hiperextensión pasiva y activa, y que se alivia con la suspensión de la actividad desencadenante. A menudo se observa sensibilidad o dolor focal alrededor de la circunferencia del radio distal. El diagnóstico diferencial incluye fracturas de los metacarpianos, fractura del escafoides y, en el niño mayor o adolescente, tenosinovitis de De Quervain. Siempre debe tenerse en cuenta en un niño con una muñeca hinchada y dolorosa la posibilidad de una artritis idiopática juvenil, sin excluir la existencia de una neoplasia o un proceso infeccioso. Las radiografías de la muñeca pueden ser útiles, sobre todo cuando se comparan con la extremidad contralateral. Las radiografías pueden mostrar ensanchamiento de la fisis con cambios quísticos que afectan al segmento metafisario, ruptura de la epífisis distal y, en etapas posteriores, varianza cubital positiva. La gammagrafía ósea puede ser útil para las fracturas por estrés, seguida, si es necesario, de resonancia magnética. Se siguen los principios PRICE, junto con el tratamiento del dolor con analgésicos no narcóticos. Las epifisiolisis tipos I y II de Salter-Harris se pueden tratar con reducción cerrada e inmovilización. En un deportista con una varianza cubital positiva significativa puede ser necesaria una osteotomía de acortamiento. Las lesiones fisarias en la rodilla (fémur distal, tibia proximal) son raras, mientras que las del tobillo (comúnmente perón distal) son más frecuentes (normalmente como resultado de una lesión por inversión) y predominan las fracturas de Salter -Harris grado I.

Los trastornos del crecimiento tras una lesión de la placa de crecimiento dependen de la localización y de la parte de la epífisis fracturada. Estos factores influyen en la probabilidad de que se forme una barra fisaria con detención del crecimiento. En la extremidad superior, las zonas que más contribuyen al crecimiento longitudinal son el húmero proximal y el cíbito/radio distal, mientras que en las extremidades inferiores el fémur distal y la tibia/perón proximal son las que más contribuyen al crecimiento longitudinal. Las lesiones de estas regiones tienen más probabilidad de causar un trastorno del crecimiento que las lesiones epifisarias en los otros extremos de estos huesos largos. El tipo de fractura fisaria relacionada con el riesgo de alteración del crecimiento se describe mediante el sistema de clasificación de Salter-Harris (v. tabla 706.2). Las lesiones tipo I son las que producen menos alteraciones del crecimiento, mientras que las de grado V son las que se asocian con mayor frecuencia a alteraciones del crecimiento.

La **osteochondritis disecante** (OCD) afecta al hueso subcondral y al cartílago que lo recubre (v. cap. 697). En las necrosis avasculares, el hueso subcondral y el cartílago articular se pueden aplinar, reblanecer o desprenderse en fragmentos. La etiología es desconocida, pero puede estar relacionada con traumatismos repetidos en algunos casos. La OCD se presenta muy frecuentemente en las extremidades inferiores en la rodilla, afectando la cara lateral del cóndilo femoral medial en el 70% de los pacientes, el cóndilo femoral lateral en el 20% y la rótula en el 10% (fig. 707.1). En las extremidades superiores se ve con más frecuencia en el codo, afectando el *capitellum*, y a menudo está asociada con actividades de repetición que involucran sobrecarga de lanzamiento o balanceo (p. ej., béisbol). Otras zonas en las que se identifican lesiones de OCD son el tobillo (astrágalo) y la cabeza radial. La OCD afecta a los deportistas en la segunda década de la vida. La presentación clínica más frecuente es un dolor vago mal localizado en la articulación. Rara vez existe un antecedente traumático agudo reciente. Algunas lesiones pueden ser asintomáticas, diagnosticadas en radiografías «rutinarias», mientras que



Fig. 707.1 Osteocondritis disecante en el codo. (Copyright Laurel Sauer, 2017.)

otras se manifiestan por derrame articular, dolor, limitación de la movilidad y síntomas mecánicos (p. ej., bloqueos, chasquidos o crepitación). La actividad suele empeorar el dolor.

Puede que la exploración física no muestre ningún hallazgo específico. En ocasiones se observa dolor a la palpación profunda sobre el cóndilo afectado. El diagnóstico se suele realizar con las radiografías simples. Cuando existe sospecha de OCD en la rodilla, puede obtenerse una proyección del túnel, ya que muestra mejor los dos tercios posteriores del cóndilo femoral. El tratamiento de la osteocondritis disecante sigue siendo controvertido. A menudo, las lesiones no desplazadas pueden ser tratadas de forma sintomática con o sin modificación de la actividad, reduciendo el peso de carga o con inmovilización. Los fragmentos libres, generalmente, requieren la extracción quirúrgica. Se pueden utilizar técnicas de perforación que son útiles para estimular la formación de hueso nuevo y la cicatrización, tras la reducción de los fragmentos móviles a su lecho de origen. Pueden producirse secuelas a largo plazo hasta en el 25% de los pacientes con lesiones atípicas, edad avanzada, derrame y lesiones de gran tamaño.

Las **fracturas por avulsión** se producen cuando una contracción muscular forzada separa la apófisis del hueso. Son más frecuentes alrededor de la cadera (fig. 707.2) y su tratamiento es conservador. Las fracturas agudas de otras apófisis (p. ej., en la rodilla y en el codo) precisan consulta urgente con el cirujano ortopédico. El aumento crónico de las fuerzas de tracción musculares sobre las apófisis de inserción puede provocar microtraumatismos repetitivos y dolor en la apófisis. Las regiones afectadas con más frecuencia son la rodilla (**enfermedad de Osgood-Schlatter** y de **Sinding-Larsen-Johansson**), el tobillo (**enfermedad de Sever**) (fig. 707.3) y el epicóndilo medial (**codo de las «Ligas Menores»**). La apófisis por tracción de la rodilla y del tobillo puede tratarla, a menudo, el pediatra de atención primaria. El objetivo terapéutico principal es reducir al mínimo la intensidad y frecuencia del dolor. Son apropiados los ejercicios que aumentan la fuerza, la flexibilidad y la resistencia de los músculos que se insertan en la apófisis, con el principio del reposo relativo. El uso de una cinta rotuliana puede ser beneficioso al reducir la fuerza de tracción realizada sobre la apófisis de la tibia durante el ejercicio. Los síntomas pueden durar 12-24 meses si no se aplica tratamiento. Al ralentizarse el crecimiento los síntomas desaparecen.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.



Fig. 707.2 Avulsión de la espina ilíaca anteroinferior. (Copyright Laurel Sauer, 2017.)



Fig. 707.4 Palpación de la articulación acromioclavicular. (De Anderson SJ: Sports injuries. Curr Prob Pediatr Adolesc Health 35:105-176, 2005.)



Fig. 707.3 Apofisis del calcáneo (enfermedad de Sever). (Copyright Laurel Sauer, 2017.)

707.2 Lesiones del hombro

Aaron M. Karlin, Nicholas P. Goyeneche
y Kevin P. Murphy

El dolor de hombro asociado a síntomas que se irradian por el brazo debe hacer sospechar la posibilidad de una lesión concomitante del cuello. *El dolor y la hipersensibilidad en el cuello o la limitación del arco de movilidad cervical requieren una inmovilización de la columna cervical con traslado del deportista para una evaluación completa.* Si no existe dolor en el cuello, hipersensibilidad ni limitación de la movilidad de la columna cervical, probablemente la lesión se localice en el hombro.

FRACTURAS DE LA CLAVÍCULA

La fractura de clavícula es una de las lesiones más frecuentes del hombro. La lesión suele ser producida por una caída sobre la cara lateral del hombro, sobre el brazo en extensión o por traumatismo directo. Aproximadamente el 80% de las fracturas se produce en el tercio medio de la clavícula. En los niños pequeños, en lugar de una fractura evidente, puede existir una deformidad plástica de la clavícula, que se debe tratar de la misma manera. El tratamiento es conservador, incluyendo el empleo de un cabestrillo o un inmovilizador o vendaje en forma de ocho para comodidad y protección. El tiempo de consolidación es más corto que en los adultos, generalmente 4-6 se-

manas. Se recomienda un periodo adicional de 2-3 semanas de protección frente a las actividades de contacto/collisión después de la consolidación clínica y radiológica para evitar la repetición de la lesión. Si no existe desplazamiento, la mayoría de las fracturas sin desplazar del tercio medio y lateral se pueden tratar de forma similar a las fracturas del tercio medio. Las fracturas desplazadas del tercio lateral y medial deben ser remitidas al cirujano ortopédico debido a la elevada incidencia de artrosis acromioclavicular (AC) (lateral) y epifisiolisis (medial). La osteólisis clavicular distal es, probablemente, una lesión por sobrecarga asociada a la disolución y reabsorción lenta del hueso. La causa de la lesión es incierta, y aparece de forma más frecuente asociada a una reacción o fractura de estrés en una zona de carga considerable. Esta lesión se observa con frecuencia en levantadores de peso, y puede aparecer en niños mayores. Puede ser útil el tratamiento conservador, incluyendo limitación de la actividad, hielo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos e infiltraciones de corticoides. Puede ser útil agarrar la mancuerna a mayor distancia del levantador. Para aquellos que no están dispuestos a modificar la actividad de levantamiento o aquellos con síntomas persistentes a pesar del tratamiento conservador, la cirugía puede ser muy eficaz; consiste en la extirpación del extremo distal de la clavícula (aproximadamente 1 cm), sin pérdida de fuerza y con probable recuperación completa de la actividad.

LUXACIÓN DE LA ARTICULACIÓN ACROMIOCLAVICULAR

La luxación de la articulación se suele producir cuando el deportista sufre un traumatismo directo sobre el acromion con el húmero en aducción, empujando al acromion en dirección medial e inferior. La fuerza se dirige hacia la articulación AC y los ligamentos coracoclaviculares debido a la estabilidad inherente de la articulación esternoclavicular. Los pacientes presentan dolor a la palpación sobre la articulación AC, dolor al levantar el brazo por encima del nivel del hombro y pueden presentar un resalte evidente entre el tercio distal de la clavícula y el acromion (fig. 707.4).

La lesión de la articulación AC **tipo I** es un esguince aislado del ligamento AC, con el manguito perióstico intacto. No hay deformidad visible y las radiografías son normales. El dolor se provoca al realizar la aducción del brazo por delante del tórax. La lesión de **tipo II** afecta a los ligamentos AC y coracoclaviculares, además de causar una interrupción parcial del manguito perióstico. Las radiografías pueden mostrar un ligero ensanchamiento

de la articulación AC, aunque la distancia entre la clavícula y la apófisis coracoides no varía en comparación con el otro hombro. El tratamiento de las lesiones AC tipo I y tipo II es conservador, no siendo necesaria la cirugía; consiste en hielo, antiinflamatorios no esteroideos, un cabestrillo para inmovilizar y el control del dolor agudo. Con el objetivo de prevenir la rigidez articular residual se deben incorporar de forma precoz ejercicios de rehabilitación con movimientos de hombro y ejercicios de fortalecimiento del manguito de los rotadores, el deltoides y el trapecio, una vez que no exista dolor en todo el arco de movilidad. Puede ser útil un periodo corto de fisioterapia si, pasadas 2-4 semanas de la lesión, existe una limitación del arco de movilidad. El retorno a la actividad deportiva se plantea cuando el paciente ya no tiene dolor sobre la articulación AC, presenta un arco de movilidad completo indoloro, tiene la fuerza suficiente para proporcionar una protección funcional ante una colisión o caída y puede realizar las actividades necesarias en su deporte. Por lo general, el tiempo de retorno a la actividad después de una lesión AC tipo I es de 1-2 semanas, y 2-4 semanas para el tipo II.

La lesión de la articulación AC **tipo III** es más grave y, además de una rotura de los ligamentos AC y coracoclaviculares, así como la rotura del manguito perióstico implica una inestabilidad de la clavícula distal debido a la desinserción de la fascia deltotapecial. Las radiografías generalmente muestran un desplazamiento superior de la clavícula distal con respecto a la coracoides del 25-100%. El tratamiento de las lesiones AC de tipo III es controvertido. Muchas pueden ser tratadas sin cirugía, de forma similar a la descrita en las lesiones AC de los tipos I y II si no hay lesiones de la cobertura cutánea o compromiso neuровascular de la extremidad lesionada. Se debe informar al paciente que esta lesión, probablemente, ocasiona una deformidad notable, para determinar si esto es aceptable. No suele ser necesaria la cirugía en las lesiones AC de tipo III; se realiza principalmente en deportistas que participan en deportes de lanzamiento o por estética. Las lesiones de la articulación AC **tipos IV, V y VI** representan una gravedad progresiva de las lesiones ligamentosas y fasciales con un desplazamiento clavicular de localización variada. Estas lesiones deben ser referidas a la consulta del cirujano ortopédico para su reparación quirúrgica.

LUXACIÓN GLENOHUMERAL ANTERIOR

El mecanismo habitual de lesión responsable de una **luxación glenohumeral anterior** es el contacto con otro jugador con el hombro en abducción de 90 grados y en rotación externa forzada. Los pacientes se quejan de dolor intenso y de que su hombro «se ha salido de su sitio» o «se ha desplazado». Los pacientes con luxación anterior presentan un hueco en la región inferior del acromion y un abultamiento en la región anterior del hombro causado por el desplazamiento anterior de la cabeza humeral. La sensibilidad anormal en la región lateral del deltoides y en la superficie extensora del antebrazo proximal deben ser evaluadas a propósito de una lesión concomitante de los nervios radial o musculocutáneo, respectivamente.

La reducción de una luxación de hombro debe hacerse de forma rápida, suponiendo que no existe crepitación, lo cual nos orientaría a pensar en una fractura. Se han descrito numerosos métodos seguros para la reducción cerrada, incluyendo la técnica de tracción contratracción, la **maniobra de Stimson** y la maniobra de abducción. Las radiografías posreducción son útiles y pueden mostrar una fractura impactada de la parte posterior y lateral de la cabeza humeral (lesión de Hill-Sachs). Las lesiones en las partes blandas circundantes, incluyendo la cápsula anterior y el rodete, se evalúan mejor por resonancia magnética, a menudo acompañada de la introducción de contraste intraarticular. Una vez reducida, el tratamiento inicial de una luxación incluye colocar al paciente un cabestrillo para mayor comodidad y protección. La duración de la inmovilización es controvertida y puede durar desde unos pocos días a 4-6 semanas. El riesgo más importante después de una luxación traumática aguda es la recurrencia. La mayoría de los profesionales de la medicina deportiva recomiendan la realización de ejercicios de movimiento y fortalecimiento activo, en función de la tolerancia del paciente. La rehabilitación se centra en el fortalecimiento progresivo de los músculos del manguito de los rotadores, del deltoides y de los músculos periescapulares, con grados crecientes de abducción y rotación externa. El fortalecimiento de los músculos del manguito de los rotadores es extremadamente importante, ya que son los estabilizadores dinámicos de la articulación glenohumeral, lo que resulta fundamental para prevenir futuras luxaciones. Los ejercicios pliométricos también pueden incorporarse cerca del final de la rehabilitación para mejorar la función propioceptiva en preparación para el retorno a la actividad deportiva. Los pacientes pueden volver a practicar cuando la fuerza, la flexibilidad y la propiocepción sean iguales a las del otro hombro, hasta un grado en que sean capaces de proteger el hombro y realizar actividades específicas del deporte sin dolor. Se debe considerar la cirugía en los

casos de luxaciones recurrentes o en aquellos individuos que no logran curarse adecuadamente después de la rehabilitación prolongada. Además, se puede considerar la reparación quirúrgica temprana en los deportistas que participan en deportes de contacto o colisión, dado que tienen mayores tasas de recurrencia.

LESIONES DEL MANGUITO DE LOS ROTADORES

Los músculos del **manguito de los rotadores** consisten en el supraespínoso, el infraespínoso, el redondo menor y el subescapular. La función de estos músculos es rotar el húmero y estabilizar su cabeza contra la cavidad glenoidea. El supraespínoso es el que se lesiona con más frecuencia, ya sea por lesiones agudas causadas por un traumatismo o debido a tendinosis crónica por el uso excesivo. Específicamente, la tendinosis del manguito de los rotadores se caracteriza por dolor en los movimientos por encima de la cabeza, como al lanzar, levantar o coger objetos por encima de la cabeza. El dolor suele estar mal localizado en la zona del hombro, aunque este puede ser referido sobre el deltoides. La aparición del dolor es a menudo insidiosa y se asocia frecuentemente a un aumento en la frecuencia o duración de las actividades de lanzamiento o levantamiento por encima de la cabeza. El dolor empeora con estas u otras actividades, pero con frecuencia persiste en reposo; el dolor por la noche ocurre en los casos más severos. La exploración de la fuerza del manguito de los rotadores suele producir dolor y, en algunos casos, puede observarse una debilidad respecto al hombro sano. La tendinosis del supraespínoso produce dolor a la abducción activa contra resistencia en la que el paciente abduce el hombro 90 grados, con una flexión de unos 30 grados por delante del plano parasagital, y rota internamente el húmero.

El tratamiento de la tendinosis del manguito de los rotadores incluye el reposo relativo del deporte o las actividades que causan dolor, la aplicación de frío y/o el uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. El fortalecimiento del manguito y de los músculos estabilizadores de la escápula, las modificaciones de la técnica y el fortalecimiento de los músculos del tronco son importantes componentes de la rehabilitación, frecuentemente supervisada por un fisioterapeuta. En el deportista joven, el dolor en el manguito de los rotadores se debe con mayor frecuencia a la inestabilidad glenohumeral y no al síndrome de pinzamiento subacromial. Lo segundo es más frecuente en adultos y es causado por el atrapamiento del manguito de los rotadores por las estructuras óseas situadas por encima del mismo. Como resultado, el tratamiento centrado únicamente en los estiramientos puede empeorar los síntomas. El retorno a la actividad deportiva suele incluir un incremento gradual de la carga sobre el manguito de los rotadores, a medida que el paciente reanuda sus actividades previas, como un programa de intervalos de lanzamientos en el béisbol.

Las **roturas del rodete glenoideo** pueden aparecer de forma igualmente insidiosa, como la tendinosis del manguito de los rotadores, o puede estar asociada a una luxación traumática aguda. Con frecuencia se manifiesta como dolor en la articulación glenohumeral y se puede asociar a una sensación de chasquido o enganche en el hombro. A menudo, esto se puede reproducir durante la exploración. Una de las lesiones más frecuentes es la lesión del rodete superior anterior y posterior. Los deportistas lanzadores tienen un riesgo particular. Se cree que el mecanismo de lesión tiene relación con una lesión por tracción de la cabeza larga del bíceps en su inserción en la parte superior del rodete glenoideo, producida durante el ciclo de lanzamiento. Las radiografías suelen ser normales. La arthro-RM es la mejor técnica para estudiar la patología del rodete glenoideo (*fig. 707.5*).

La **fractura por sobrecarga del húmero proximal** (epifisiolisis) es una causa poco frecuente de dolor en la región proximal del hombro que se debe sospechar cuando el dolor del hombro no responde al tratamiento habitual. El deportista joven (placas epifisarias abiertas) que realiza movimientos repetitivos con el brazo por encima de la cabeza, como en el béisbol, el tenis o la natación sin antecedentes de traumatismo, puede presentar un dolor profundo en el hombro de comienzo progresivo. Se aprecia dolor a la palpación sobre el húmero proximal, y el diagnóstico se confirma al detectar un ensanchamiento de la placa epifisaria en las radiografías simples, mediante gammagrafía ósea o por el edema fisario en la RM. El tratamiento es el reposo durante 6-8 semanas.

Las patologías no relacionadas con el deporte que se deben considerar en cualquier niño con hombro doloroso incluyen la deformidad no diagnosticada de Sprengel. Esta deformidad afecta a la escápula, que no desciende desde la región cervical a la altura de la primera a quinta costillas. Los niños a menudo presentan un acortamiento de la línea del cuello y carecen de la movilidad normal de la escápula sobre el tórax. La malposición de la glenoides puede causar una limitación de la flexión hacia delante y la abducción del hombro. Hasta en el 50% de los casos existe una barra omoventral. Esta



Fig. 707.5 RM coronal ponderada en un paciente distinto donde se muestra una rotura del labrum superior (flecha) y tendinosis del tendón supraespinoso (punta de flecha). No hay edema perilabral adyacente, sugiriendo una lesión crónica. (De Chang, I-Yuan J, Polster JM: Pathomechanics and magnetic resonance imaging of the thrower's shoulder. Radiol Clin N Am 54(5):801-805, 2016, Fig. 13, p. 811.)

barra conecta el ángulo superomedial de la escápula con la columna cervical, y está formada por tejido fibrocartilaginoso o hueso. Otras alteraciones regionales pueden incluir escoliosis con escápula prominente en el lado convexo, alteraciones costales congénitas y el síndrome no diagnosticado de Klippel-Feil. La escápula alada siempre debe hacer sospechar una distrofia muscular, especialmente escapulotorácica. Los antecedentes familiares pueden ser muy útiles. Los tumores óseos primarios (v. cap. 528) frecuentes en las extremidades superiores incluyen sarcoma de Ewing de la escápula y sarcoma osteogénico del húmero proximal, además de osteoblastomas y condroblastomas frecuentes en las diáfisis y epífisis de los huesos largos. Las manifestaciones iniciales más frecuentes del osteosarcoma son el dolor, la disfunción del miembro superior y la inflamación. Se puede observar una presentación similar en el sarcoma de Ewing, acompañada de pérdida de peso y fiebre. Los síntomas que no responden al tratamiento conservador requieren un estudio más detallado y la consulta con el especialista.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

707.3 Lesiones del codo

Aaron M. Karlin, Nicholas P. Goyeneche
y Kevin P. Murphy

LESIONES AGUDAS

La articulación que se luxa con más frecuencia en la infancia es el codo. La subluxación de la cabeza radial, o «codo de niña», constituye la mayor parte de estas (v. cap. 701). La luxación posterior es el siguiente tipo de luxación de codo más frecuente, siendo su mecanismo una caída de espaldas sobre el brazo extendido con el codo en extensión. La luxación puede ser completa o incompleta (denominada «apoyada»), quedando la tróclea subluxada y situada en la parte superior de la apófisis coronoides. Con frecuencia se rompe el ligamento colateral cubital (LCC) junto con otros componentes de la cápsula articular del codo. También pueden existir fracturas del olecranon (>80% de incidencia) o del epicóndilo medial. Se aprecia una deformidad obvia, con el olecranon desplazado y prominente por detrás del húmero distal. Es importante realizar una exploración minuciosa de los pulsos distales radial y cubital para evaluar la integridad vascular, debido a la posibilidad de que exista una lesión de la arteria braquial. También debe evaluarse la sensibilidad de la extremidad distal, debido a la posible lesión de los nervios radial, mediano y cubital. La lesión se debe reducir tan pronto como sea posible antes de que se produzca una inflamación y un espasmo muscular significativos que puedan complicar el procedimiento. Se aplica tracción longitudinal al antebrazo,



Fig. 707.6 Desplazamiento de la almohadilla grasa supracondílea con derrame articular (signo de la almohadilla grasa) que indica la presencia de una fractura. (Copyright Laurel Sauer, 2017.)

ejerciendo presión suave hacia arriba sobre el húmero distal para que la apófisis coronoides supere la tróclea. Si no se puede reducir el codo, se debe inmovilizar el brazo con una férula acolchada y un cabestrillo y se debe trasladar al paciente a un centro de urgencias.

Las **fracturas supracondíleas de húmero** pueden producirse por el mismo mecanismo de lesión que las luxaciones de codo y pueden ser difíciles de distinguir en la exploración física de una luxación posterior debido a la importante inflamación alrededor del codo. Estas también pueden complicarse con una lesión concomitante de la arteria braquial y, en menor medida, de los nervios mediano, radial y cubital. La lesión se produce normalmente en la primera década de la vida, que se asocia a un pico de hiperlaxitud en la articulación del codo en los niños entre los 5 y 8 años. Después de estas fracturas puede desarrollarse un síndrome compartimental agudo (fig. 707.6). Estas fracturas deben ser derivadas a la consulta del traumatólogo y se analizan con más profundidad en el capítulo 703.

Un traumatismo directo en el codo puede causar sangrado e inflamación en la bolsa olecraneana, dando lugar a una **bursitis del olecranon**. Rara vez es necesaria la aspiración y esta lesión puede ser manejada con hielo, vendaje compresivo y analgesia (principios PRICE). Una almohadilla protectora del codo proporciona comodidad durante la actividad y previene nuevas lesiones.

Lesiones crónicas

Las lesiones por uso excesivo en las extremidades superiores se producen principalmente en los deportes de lanzamiento, en los que requieren una flexión o extensión repetitiva de la muñeca o en aquellos deportes que precisan el apoyo en carga sobre las manos (gimnasia).

El «codo de las ligas menores» es un término amplio que engloba diferentes problemas del codo. En el lanzamiento por encima de la cabeza se producen fuerzas en valgo en la región medial, con apertura de la articulación y de compresión en la región lateral del codo. El **dolor en la región medial** del codo es un síntoma frecuente en los lanzadores jóvenes, debido a las sobrecargas repetidas en valgo de los músculos flexores y pronadores y de su inserción en el epicóndilo medial. En preadolescentes, que todavía tienen núcleos de osificación secundarios en maduración, es probable una **apofisitis por tracción del epicóndilo medial**. Los pacientes presentan dolor a la palpación sobre el epicóndilo medial; el dolor empeora con la sobrecarga en valgo o con la flexión y pronación de la muñeca contra resistencia. En los casos más graves puede existir dolor en la muñeca. Las radiografías pueden mostrar ensanchamiento de la placa de crecimiento en la apófisis medial en comparación con el codo sano. El tratamiento consiste en evitar el lanzamiento durante 4-6 semanas, el fortalecimiento sin dolor y el estiramiento del grupo flexor/pronador, seguido de 1-2 semanas en un programa de lanzamiento funcional progresivo con rehabilitación. La incorporación de ejercicios de fortalecimiento central y ejercicios de estabilización escapular, así como el abordaje de una mecánica de lanzamiento adecuada (para reducir la carga sobre el codo medial), son componentes importantes del programa de rehabilitación. Esta lesión requiere un periodo de reposo de los lanzamientos debido al riesgo de seudoartrosis de la apófisis y de dolor crónico. Si el dolor es agudo hay que pensar en una **fractura por avulsión del epicóndilo medial**. En cualquier lanzador con dolor agudo en el codo se deben realizar radiografías. Si el epicóndilo medial está avulsionado (fig. 707.7), se debe consultar con el cirujano ortopédico.

En adultos jóvenes con las apófisis fusionadas la estructura en el codo vulnerable a las lesiones es el **ligamento colateral cubital (LCC)**. Los esguinces/roturas del LCC son comunes en deportes que requieren de lanzamientos de alta velocidad o actividades con los brazos por encima de la cabeza. El dolor en la parte medial del codo que empeora durante la fase de aceleración del lanzamiento es común. También se describe con frecuencia una sensación de «apertura» de la articulación del codo durante el lanzamiento. En la exploración existe dolor focal a la palpación sobre el LCC. Puede apreciarse una laxitud adicional con el estrés en valgo del codo cuando se flexiona a 30 y/o 90 grados. Las radiografías generalmente son normales. El diagnóstico por ecografía o arthro-RM suele ser necesario para evaluar la integridad del LCC. Las roturas parciales pueden ser tratadas con un periodo de reposo de los lanzamientos (2-4 semanas), seguido por rehabilitación cuidadosa progresiva, como se ha indicado anteriormente en el apartado de dolor en la región medial del codo. Si hay una rotura completa, está indicada la reparación quirúrgica si el deportista quiere seguir realizando lanzamientos.



Fig. 707.7 Las diversas caras del codo de las «ligas menores» en un lanzador de 14 años de edad. **A**, Radiografía anteroposterior y RM coronal y oblicua con saturación grasa en T2 ponderada que muestra las características de lesión epicondilea crónica medial por estrés (flecha amarilla), así como hallazgos de osteocondritis disecante del capitellum (punta de flecha blanca). Edema proximal y medial del ligamento colateral cubital/esguince de grado 1 en inserción humeral (flecha roja). **B**, Secuencia con recuperación con tiempo corto de inversión en tau y saturación grasa de T1 ponderada de arthro-RM; las imágenes enfatizan las características típicas de lesión del «equivalente metafisario» con hueso profundo desorganizado y oblitrado secundario a la osificación de la fisis del capitellum. (De Braithwaite KA, Marshall KW: The skeletally immature and newly mature throwing athlete. Radiol Clin N Am 54(5):841-855, 2016, Fig. 11).

La **epicondilitis medial**, o «**codo de golfista**», es otra causa común de dolor en la región medial del codo en el individuo con apófisis fusionadas. Comúnmente está causada por el uso excesivo de los grupos musculares flexores-pronadores en su origen en el epicóndilo humeral medial. Esto ocurre con frecuencia en los deportes o actividades con flexión repetitiva de la muñeca. Se observa dolor sobre el epicóndilo medial, que se exacerba con la extensión pasiva de la muñeca o la flexión resistida de la muñeca. El tratamiento incluye reposo de la actividad desencadenante, hielo, estiramiento y fortalecimiento de los flexores de la muñeca, cinchas antebraciales, coderas y analgesia. La disfunción del nervio cubital puede ser una complicación de la sobrecarga en valgo y puede ocurrir con cualquiera de los diagnósticos previamente discutidos. Debe evaluarse una parestesia o debilidad motora persistente en la distribución del nervio cubital mediante estudios electromiográficos y de conducción nerviosa. El diagnóstico por ecografía puede usarse además para evaluar el engrosamiento focal del nervio, como señal de irritación, así como para visualizar el nervio dinámicamente a través del arco de la flexión del codo para determinar si existe subluxación sobre el epicóndilo medial (fig. 707.8).

La **compresión lateral del codo** durante el movimiento de lanzamiento puede causar problemas en la articulación radiocapitular. La **enfermedad de Panner** es una osteocondrosis del *capitellum* que aparece a los 7-12 años de edad (fig. 707.9). La osteocondritis disecante (OCD) del cóndilo aparece a los 13-16 años (v. fig. 707.1). Estas dos entidades pueden

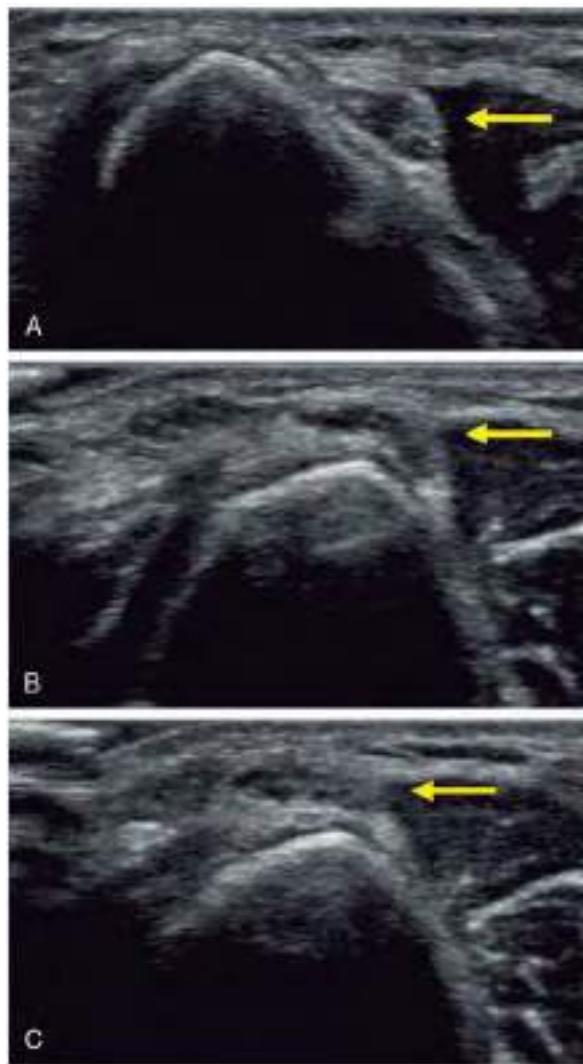


Fig. 707.8 Subluxación cubital. Ecografía dinámica del nervio cubital (flecha) en el surco cubital del codo. **A**, Nervio cubital normoposicionado en el surco cubital con el codo extendido. Con el codo en flexión (**B**) el nervio aparece parcheado hacia el epicóndilo medial. A medida que el codo se aproxima a la flexión terminal (**C**) se luxa el nervio completamente de forma anterior sobre el epicóndilo medial. (Por cortesía de Nicholas Goyeneche, MD, ultrasound clinic files, Ochsner Clinic Medical Center.)

representar un espectro continuo de la misma enfermedad. Aunque los pacientes con ambos trastornos presentan dolor en la región lateral del codo de comienzo insidioso que empeora con el lanzamiento, los que presentan OCD tienen síntomas mecánicos (chasquido y bloqueo) y, con más frecuencia, disminución del arco de movilidad. Los pacientes con enfermedad de Panner no tienen síntomas mecánicos y suelen presentar un arco de movilidad normal. El pronóstico de la enfermedad de Panner es excelente, y el tratamiento consiste en reposo relativo (no lanzamiento), inmovilización breve y nuevas radiografías a las 6-12 semanas para confirmar la remodelación ósea. En la OCD, las radiografías muestran una lesión más focal en el cóndilo humeral que lleva a un aplanamiento y, potencialmente, a la fragmentación. La RM puede ser muy útil para el diagnóstico precoz y la estadificación de la lesión. Ante una OCD es necesario consultar con el traumatólogo, ya que el tratamiento depende de la gravedad de la lesión y de la fragmentación.

La **epicondilitis lateral**, o «**codo de tenista**», es la lesión por sobrecarga más frecuente en adultos, pero es relativamente infrecuente en niños y adolescentes (fig. 707.10). Se trata de una tendinosis de la inserción de los músculos extensores en su origen en el epicóndilo humeral lateral, que se encuentra comúnmente en las personas que realizan actividades que requieren agarre repetitivo o prolongado. Se observa dolor sobre el epicóndilo lateral, que se exacerba con la flexión pasiva de la muñeca o la extensión resistida de la muñeca. El tratamiento incluye reposo relativo, analgesia y ejercicios de estiramiento y fortalecimiento específicos para el codo y el antebrazo. El equipamiento inadecuado (p. ej., tamaño del agarre inadecuado o raqueta excesivamente tensada) y los fallos de técnica pueden contribuir al inicio de los síntomas. La reanudación del juego debe ser gradual y progresiva para prevenir la reaparición de la lesión.

Las lesiones del codo se pueden minimizar, pero no necesariamente prevenir, mediante la realización de ejercicios de estiramiento y de fortalecimiento en pretemporada. Es necesario resaltar la importancia de fortalecer la musculatura central y la estabilización escapular para la prevención de las lesiones del codo y el hombro en el deportista de lanzamiento. La consideración más importante para la prevención de las lesiones del codo en lanzadores es limitar el número de lanzamientos y recomendar a los jugadores, entrenadores y deportistas que cesen en la actividad en cuanto comiencen a tener dolor en el codo. Si este persiste hay que buscar consejo médico. Se ha recomendado que los lanzadores jóvenes



Fig. 707.9 Enfermedad de Panner. Obsérvese la fragmentación del capitellum humeral y el aplanamiento de la superficie articular (flecha). (Copyright Laurel Sauer, 2017.)

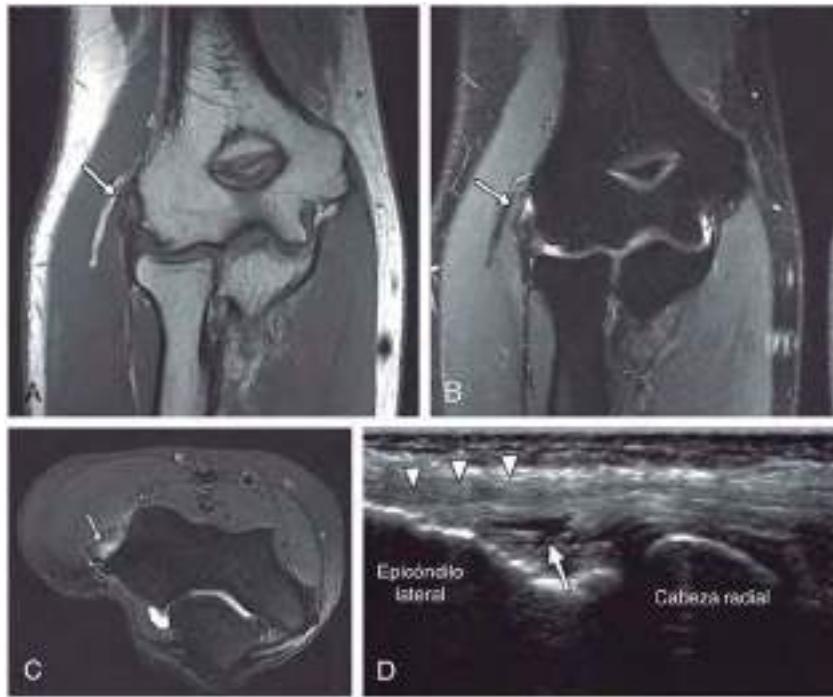


Fig. 707.10 Tenista de 22 años con dolor persistente en la región lateral del codo a pesar de 3 meses de fisioterapia. **A**, La secuencia coronal de T1 muestra engrosamiento y señal intermedia en el tendón extensor común (TEC; flecha). **B**, T2 coronal con supresión grasa (SG) (TEC; flecha) y **C**, secuencias de densidad protónica con SG en plano axial que muestran una señal de fluido en el TEC y discontinuidad de las fibras del tendón, que consiste en una rotura de espesor parcial (TEC, flecha). **D**, Ecografía correspondiente al eje axial que muestra una hendidura con fluido anecoico (flecha) por debajo de la superficie de TEC (punta de flecha). (De Gustaf CN, Lee KS: Current imaging concepts and image-guided treatments for the injured thrower's elbow. Radiol Clin N Am 54(5):817-839, 2016, Fig. 2, p. 821.)

tengan un límite específico según su edad en el número de lanzamientos que pueden realizar, incluyendo el número de lanzamientos por partido y por semana, así como que se mantenga el número apropiado de días de descanso entre los partidos. Una buena regla general es que el número máximo de lanzamientos por partido debe ser de, aproximadamente, seis veces la edad del lanzador en años.

Otros problemas menos comunes que causan dolor en el codo son la neuropatía/subluxación cubital, la tendinitis bicipital o tricipital (distal), la apofisis del olecranon y los cuerpos libres. Las lesiones no relacionadas con el deporte que deben ser consideradas en el niño con un codo doloroso incluyen condiciones congénitas sin diagnóstico, como la displasia radial (incluyendo la sinostosis radiocubital) y la parálisis leve persistente del plexo braquial. El codo no es una localización rara para las artritis inflamatorias (incluyendo la artritis idiopática juvenil), la sepsis, la hemofilia y la enfermedad de células falciformes. Las neoplasias a considerar incluyen osteoblastomas y condroblastomas, que son comunes en las diáfisis y epífisis de los huesos largos, además de osteosarcoma. Como siempre, es necesario profundizar en el estudio diagnóstico cuando el niño tiene síntomas persistentes que no responden al tratamiento conservador.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

707.4 Lesiones de espalda

Aaron M. Karlin, Nicholas P. Goyeneche
y Kevin P. Murphy

ESPONDILÓLISIS, ESPONDILOLISTESIS Y SÍNDROME FACETARIO

Espondilólisis

La espondilólisis, una causa frecuente de dolor en deportistas, es una fractura de la *pars interarticularis* (v. cap. 699.6). Puede producirse a cualquier nivel vertebral, pero es más probable en el nivel L4 o L5. Nunca se ha encontrado una espondilólisis completa en el recién nacido. Su frecuencia aumenta entre las edades de 5,5 y 6,5 años hasta un 5%, cercano a la frecuencia de 5,8%, observada en la población blanca. En adolescentes con dolor de espalda su incidencia es de un 13-47%. Aparte de la hiperextensión aguda que causa una fractura aguda, el mecanismo de lesión es un defecto congénito o hipoplásia de la *pars*. Esta empeora con la carga lumbar en extensión repetitiva. El *ballet*, el levantamiento de peso, la gimnasia y el fútbol son ejemplos de actividades físicas en las que se produce de manera frecuente una carga repetitiva en extensión de la columna lumbar.

Los pacientes presentan, a menudo, dolor insidioso. No obstante, puede haber una lesión precipitante, como una caída o una hiperextensión brusca. El dolor, que se reproduce mediante extensión lumbar, puede irradiarse a las nalgas y puede llegar a afectar a las actividades de la vida diaria. El reposo o la posición en decúbito alivian el dolor.

En la exploración, el dolor aparece en hiperextensión en bipedestación, especialmente con la carga monopodal (prueba de la hiperextensión sobre una sola pierna). Se puede observar una limitación de la flexión por contractura de los isquiotibiales. La exploración neurológica es generalmente normal. Es frecuente que exista un dolor localizado a la palpación profunda, justo lateral a la apófisis espinosa en el lado afectado, con frecuencia a nivel de L4 o L5.

El diagnóstico se confirma por el hallazgo de un defecto en la *pars* detectado en una radiografía oblicua de la columna lumbar. El defecto se ve con dificultad en las proyecciones anteroposterior y lateral. La tomografía por emisión de fotón único es necesaria para confirmar el diagnóstico si las radiografías son normales. Una TC puede ayudar a identificar el grado de afectación del hueso y, en ocasiones, valorar la consolidación.

El tratamiento incluye el alivio del dolor y la restricción de actividades, así como una rehabilitación consistente en el fortalecimiento del tronco y de los isquiotibiales y en estiramientos de los flexores de la cadera. El uso temporal de una ortesis toracolumbosacra puede ser beneficioso en las fracturas de estrés espondilolíticas que no consolidan tras tratamientos conservadores alternativos.

Espondiolistesis y síndrome facetario

La espondilólisis, la espondiolistesis y el síndrome facetario son lesiones de los elementos posteriores de las vértebras. La **espondiolistesis** se produce cuando, debido a la existencia de un defecto bilateral de la *pars*, tiene lugar un desplazamiento o deslizamiento anterior de una vértebra sobre

la vértebra inferior a ella (v. cap. 699.6). El **síndrome facetario** tiene una presentación y hallazgo en la exploración física similares a la espondilólisis. Está producido por una inestabilidad o lesión de la carilla articular inferior, posterior a la *pars interarticularis* y en la interfase de los procesos articulares inferior y superior. El síndrome facetario se puede diagnosticar mediante la identificación de alteraciones facetarias en la TC o por exclusión, por lo que se precisan una radiografía y una gammagrafía no diagnósticas para descartar la espondilólisis.

El tratamiento de las lesiones de los elementos posteriores es conservador y se dirige a reducir la actividad de carga repetitiva en extensión, a menudo durante 2-3 meses. Para la recuperación funcional del deportista motivado puede ser muy útil una adecuada mecánica corporal, las directrices posturales, el fortalecimiento de la musculatura central y las rutinas de estabilización lumbopélvica. Caminar, nadar y montar en bicicleta pueden ser ejercicios apropiados también durante la fase de rehabilitación. En raras ocasiones puede estar indicada la artrodesis vertebral segmentaria en el deportista con espondilolistesis e inestabilidad segmentaria que continúa siendo sintomática a pesar de haber recibido tratamiento conservador adicional.

HERNIA DE DISCO, ESGUINCE Y CONTUSIÓN LUMBAR

La lesión del disco intervertebral en los niños y los deportistas jóvenes es infrecuente. A diferencia de los déficits motores y sensoriales selectivos frecuentemente observados en los adultos con hernia de disco, los deportistas menores de 20 años presentan dolor o sensibilidad a lo largo del nervio ciático con menos frecuencia. Los hallazgos de la exploración física son mínimos, pero pueden consistir en dolor con la flexión anterior y la inclinación lateral. En un atleta joven con una lesión discal es muy poco frecuente encontrar un signo de Lasègue positivo o déficits neurológicos. Puede existir dolor a la palpación de la apófisis espinosa a nivel del disco lesionado. Puede estar presente una sensación de dolor generalizado en la región lumbar o en la parte superior de los glúteos. La RM suele confirmar el diagnóstico clínico. Si la hernia es pequeña, y el dolor no es incapacitante, el tratamiento de elección es conservador con analgesia y fisioterapia. No suele ser necesaria la cirugía.

En el atleta más joven puede verse **una distensión o una contusión lumbar aguda** y, por lo general, se asocia a una actividad desencadenante a menudo fuera de la rutina normal. La exploración revela sensibilidad en las partes blandas paravertebrales y laterales, que a menudo se desencadena al repetir el mecanismo de la lesión. La distensión torácica y lumbar en el niño en edad escolar se asocia frecuentemente con obesidad, falta de condición física e historia familiar positiva, así como por actividad recreativa mal supervisada y equipada. Hasta un 20% de los jóvenes han experimentado dolor de espalda en algún momento de su vida antes de los 15 años de edad. El uso de la mochila escolar se está convirtiendo rápidamente en la causa más común de dolor de espalda de naturaleza benigna en niños. Hasta el 74% de los escolares que portan mochilas experimentan dolor. El dolor de espalda es más común en niños con una mochila pesada (más del 10-20% del peso corporal), de sexo femenino, con índice de masa corporal elevado y que portan la mochila colgada sobre un solo hombro.

El tratamiento es conservador e incluye analgesia, liberaciones miofasciales, masaje y fisioterapia según la tolerancia. La historia natural de un esguince lumbar agudo en adultos indica que el 50% mejora en 1 semana, el 80% en 1 mes y el 90% en 2 meses, con independencia del tratamiento. Probablemente, la historia del dolor de espalda en los deportistas jóvenes es similar cuando se eliminan los factores y/o las actividades desencadenantes obvias, como se ha discutido anteriormente.

La **sacroilitis** se presenta como dolor sobre las articulaciones sacroiliácas; generalmente es crónica, pero en ocasiones se asocia a un antecedente traumático. Los pacientes presentan una **prueba de Patrick** positiva, que consiste en colocar el pie del lado afectado sobre la rodilla contralateral (cadera flexionada a 90 grados), estabilizar la cresta ilíaca contralateral y rotar externamente la cadera sobre el lado afectado (presionando la rodilla hacia abajo y hacia el lateral). Puede producirse una mejoría de los síntomas con los ejercicios de elevación de las rodillas al pecho, y puede existir una inclinación pélvica subsecuente. Está indicada una radiografía de las articulaciones sacroiliácas y, si resulta positiva, se recomienda investigar la presencia de una enfermedad reumática (espondilitis anquilosante [v. cap. 181], artritis idiopática juvenil [v. cap. 180] o la enfermedad inflamatoria intestinal [v. cap. 362]).

El tratamiento consiste en reposo relativo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y fisioterapia. La espondilitis anquilosante es más probable si el dolor comienza antes de los 40 años de edad, si existe rigidez

matutina comprobada que mejora con la actividad y si el dolor aumenta de forma progresiva y dura más de 3 meses.

OTRAS CAUSAS

Las posibles causas de lumbalgia no relacionadas con el deporte son numerosas en los deportistas jóvenes e incluyen infección (osteomielitis, discitis) y neoplasia. Estas deben considerarse en pacientes con fiebre, pérdida de peso, otros signos constitucionales o la falta de respuesta al tratamiento inicial. La osteomielitis de la región lumbar o de la pelvis a menudo, pero no siempre, se asocia a fiebre. La **enfermedad de Scheuermann** no diagnosticada se debe tener en cuenta con un antecedente de dolor de espalda crónico, siendo este más común en varones y adolescentes jóvenes, y debe distinguirse del dorso curvo postural sintomático y de la cifosis congénita descompensada. La enfermedad de Scheuermann atípica, o apofisis toracolumbar, puede progresar y convertirse en el equivalente pediátrico de una fractura de compresión del adulto. Los tumores benignos de la columna vertebral incluyen osteoma osteoide, que cursa con dolor focalizado nocturno intenso, no relacionado con la actividad, y que casi siempre se alivia con aspirina o antiinflamatorios no esteroideos. El osteoblastoma no diagnosticado, el granuloma eosinófilo, el quiste óseo aneurismático y la displasia fibrosa son otros tumores benignos que deben ser excluidos. Los tumores vertebrales malignos incluyen el sarcoma de Ewing (aspecto radiológico en capas de cebolla) y el sarcoma osteogénico (patrón radiológico en rayos de sol), ambos asociados al triángulo de Codman. Los tumores metastásicos de la columna vertebral incluyen neuroblastoma, tumores de la médula espinal, la leucemia y el linfoma. El tumor de Wilms también puede metastatizar en la columna vertebral y se asocia a hemihipertrofia. Siempre debe tenerse en cuenta el dolor referido a la columna vertebral. Las entidades que pueden cursar con dolor referido incluyen pielonefritis, osteodistrofia renal, neumonía, endocarditis, colecistitis, litiasis renal, pancreatitis, megacolon, estreñimiento/ileo, hernia de hiato/reflujo, enfermedad inflamatoria pélvica y crisis de células falciformes. El embarazo no diagnosticado es siempre una consideración en la mujer con la edad apropiada. El dolor psicogénico y la fibromialgia se pueden ver en los niños. En la columna vertebral, el maltrato infantil puede presentarse más frecuentemente como lesiones de partes blandas que como fracturas. Hasta en el 30% de los niños maltratados se pueden ver fracturas costales posteriores y fracturas de las apófisis espinosas. Puede ser útil realizar una serie ósea para el diagnóstico de maltrato, que muestre múltiples lesiones en diferentes etapas de curación.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

707.5 Lesiones de la cadera y de la pelvis

Aaron M. Karlin, Nicholas P. Goyeneche
y Kevin P. Murphy

Las lesiones de la cadera y la pelvis suponen un porcentaje pequeño de las lesiones deportivas, pero pueden ser graves y precisan un diagnóstico inmediato. Los trastornos pueden presentarse con dolor en la rodilla sin hallazgos en la exploración.

En los niños, la **sinovitis transitoria** es la causa no traumática más frecuente de dolor de cadera. Suele presentarse como una cojera de inicio agudo,

con rechazo del niño a apoyar la pierna afectada y con dolor a la movilidad en la exploración. Puede haber un antecedente de traumatismo leve. Es una enfermedad autolimitada que suele resolverse en 48-72 horas.

La **enfermedad de Legg-Calvé-Perthes** (necrosis avascular de la cabeza femoral) también se presenta en la infancia con inicio insidioso de cojera y coxalgia (v. cap. 698.3).

Hasta la madurez esquelética (tabla 707.2) los deportistas jóvenes son susceptibles de sufrir lesiones apofisarias (p. ej., la espina ilíaca anterosuperior). La **apofisis** suele estar causada por una sobrecarga o por un traumatismo directo. Las **fracturas por avulsión** se producen en adolescentes que practican deportes que requieren cambios de velocidad explosivos (v. fig. 707.2). Los músculos largos se contraen y ejercen una fuerza superior a la resistencia de la inserción muscular en la apófisis. La susceptibilidad biomecánica de la pelvis permite que se produzca la separación en la región cartilaginosa entre las apófisis y el hueso adyacente. Las localizaciones más frecuentes en las fracturas pélvicas por avulsión son la espina ilíaca anterosuperior (músculo sartorio y tensor de la fascia lata), espina ilíaca anteroinferior (músculo recto femoral), trocánter menor (iliopsoas), tuberosidad isquiática (isquiotibiales) y cresta ilíaca (músculos abdominales). Los síntomas incluyen dolor localizado y derrame, con disminución de la fuerza y movilidad. Las radiografías bilaterales son importantes con el fin de permitir la comparación para evaluar el desplazamiento, en su caso, del fragmento fracturario. Un desplazamiento significativo o la presencia de un gran fragmento pueden requerir la consulta con el traumatólogo. El tratamiento inicial incluye hielo, analgesia, reposo y ejercicios de movilización sin dolor. A veces se necesitan muletas para la deambulación. No suele estar indicada la cirugía, ya que la mayoría de estas fracturas consolida bien, incluso si el fragmento es grande o están desplazadas. Los traumatismos directos sobre la cadera y la pelvis producen hematomas subperiósticos muy dolorosos llamados «**hip pointers**». Estas lesiones son más frecuentes alrededor de la espina ilíaca anterosuperior y la cresta ilíaca. Se puede apreciar una disminución del arco de movilidad activo de la cadera provocado por la contractura de la musculatura local, como los flexores y los abductores de la cadera. El tratamiento sintomático consiste en reposo, hielo, analgesia y protección para evitar una refractura.

La **epifisiolisis de la cabeza femoral** suele aparecer a los 11-15 años, durante el pico de crecimiento lineal (v. cap. 698.4) y suele presentar dolor en la zona inguinal o, en ocasiones, dolor referido en la rodilla.

La **fractura por sobrecarga del cuello femoral** puede manifestarse por coxalgia inespecífica y progresiva en atletas de deportes de resistencia. Las chicas que sufren la «triada de la atleta» están especialmente en riesgo. Este diagnóstico debería tenerse siempre en cuenta en la corredora con dolor inespecífico del muslo. En la exploración puede haber dolor con el estiramiento pasivo de los flexores de la cadera y con la rotación de la cadera. Si en las radiografías no se observa una reacción periótica que oriente a una fractura por sobrecarga puede ser necesario realizar una RM o una gammagrafía. En las fracturas por sobrecarga del cuello femoral es necesario consultar con el especialista por su tendencia a la seudoartrosis y a desplazarse con traumatismos leves o con la carga. Estas fracturas conllevan un mayor riesgo de necrosis avascular de la cabeza femoral.

La **osteopatía de pubis** es una inflamación de la sínfisis del pubis que puede estar causada por un excesivo balanceo de la pelvis de lado a lado. Puede verse en atletas de cualquier deporte de carrera y es más frecuente en deportes que requieren un uso adicional de los músculos aductores, como el *hockey sobre hielo*, el *fútbol americano* y el *patinaje en línea*. Los atletas debutan típicamente con dolor difuso en la ingle, que puede ser unilateral o

Tabla 707.2 Edad de aparición y de fusión de las apófisis en la cadera y la pelvis

APÓFISIS	APARICIÓN (AÑOS)	FUSIÓN (AÑOS)	GRUPO DE MÚSCULOS RELACIONADOS
Espina ilíaca anteroinferior	13-15	16-18	Cuádriceps
Espina ilíaca anterosuperior	13-15	21-25	Sartorio
Trocánter menor	11-12	16-17	Iliopsoas
Trocánter mayor	2-3	16-17	Glúteos
Tuberosidad isquiática	13-15	20-25	Isquiotibiales
Cresta ilíaca	13-15	21-25	Oblicuos del abdomen Dorsal ancho

De Waite BL, Krabak BJ: Examination and treatment of pediatric injuries of the hip and pelvis, *Phys Med Rehabil Clin N Am* 19:305-318, ix, 2008.

bilateral. En la exploración física hay dolor en la sínfisis y, en ocasiones, en los aductores proximales. La prueba de fuerza de aducción produce molestias. Los signos radiológicos (irregularidad, esclerosis, ensanchamiento de la sínfisis del pubis con osteólisis) pueden no aparecer hasta 6-8 semanas después del inicio de los síntomas, pero la gammagrafía y la RM son más sensibles para identificar los cambios iniciales. Puede ser necesario mantener reposo relativo durante 6-12 semanas. Algunos pacientes requieren inyección de corticoides como terapia adyuvante. La infiltración guiada por ecografía puede mejorar la precisión de la inyección y, a su vez, evitar lesiones en las estructuras circundantes, como la vejiga y las estructuras vasculares de los genitales.

Las **fisuras del reborde acetabular** se producen en la cadera de forma parecida a las fisuras que aparecen en el rodete glenoideo del hombro. En pacientes atletas pueden observarse antecedentes de traumatismos y de dolor agudo en la parte anterior de la cadera asociados a clics y a sensación de bloqueo. El diagnóstico clínico es difícil, así que la artrografía mediante RM puede resultar de utilidad.

El **síndrome de la cadera en resorte** se debe a que la unidad miotendinosa del iliopsoas roza sobre la eminencia ileopectínea de la pelvis, la cápsula anterior de la cadera o la cintilla iliotibial (CIT) sobre el trocánter mayor. La falta de flexibilidad en estos músculos resulta en chasquidos, a medida que la unidad musculotendinosa se desliza sobre las prominencias óseas asociadas. Suele presentarse más comúnmente en bailarines de *ballet* y en corredores, y aparece como una lesión aguda o, lo más habitual, por sobreuso. Los pacientes atletas presentan un clic con o sin dolor en la cadera, normalmente localizado lateral o anterior y profundo dentro de la articulación. La exploración a menudo reproduce los síntomas. Normalmente no son necesarias las radiografías en el estudio diagnóstico. La revisión con ultrasonido puede ser de utilidad para visualizar las estructuras anatómicas mencionadas que causan la sensación de clic. Suele existir debilidad de la musculatura central, lo que puede ocasionar una movilidad excesiva de la cintura pélvica, lo que contribuye a un mayor deslizamiento del músculo tenso sobre la prominencia ósea. El tratamiento implica analgesia, reposo relativo, valoración biomecánica, flexibilización de la musculatura central y ejercicios de estiramiento y flexibilidad de las partes blandas afectadas. El paciente puede volver a su actividad normal a medida que lo tolere.

Las lesiones más comunes de las partes blandas de la región de la cadera y la pelvis incluyen los esguinces y la tendinosis de los flexores de la cadera (la ingle) y de los isquiotibiales, además de las contusiones del cuádriceps y la bursitis trocantérea. El término **pubalgia atlética** es usado más comúnmente para describir diferentes patologías que pueden causar dolor en abdomen inferior o en la ingle. A menudo se le llama «hernia de deportista», lo que origina confusión ya que realmente no existe una hernia a través del canal inguinal o la pared abdominal. La fisiopatología abarca desde el tejido lesionado hasta las estructuras que incluyen la aponeurosis pélvica, más frecuentemente la inserción tendinosa de los músculos aductores en el abdomen y en la cadera. Como si se tratase de una hernia real, el dolor puede irradiar hacia la cara anterior del muslo, la región inguinal, el perineo y/o el escroto. La exploración física presenta dolor en, o junto a, la rama pélvica y/o reproducción del dolor al ejercer resistencia con una flexión abdominal o aducción de la cadera. La RM, la TC y la gammagrafía ósea pueden ser útiles para descartar otros diagnósticos pero, por lo general, son negativas en la hernia deportiva. Algunos servicios de radiología pueden tener protocolos de RM especializados para la pubalgia atlética, y obtienen imágenes más detalladas del área patológica. Los pacientes que continúan con síntomas a pesar del tratamiento conservador, como la terapia física, pueden ser candidatos para la cirugía. La reparación quirúrgica puede tener éxito en el 95% de los casos si se identifican lesiones anatómicas. El **pinzamiento femoroacetabular** (PFA) puede coexistir con la pubalgia atlética y producir dolor inguinal. El PFA se define como un contacto irregular entre el cuello femoral y el acetábulo debido a un exceso óseo en el borde acetabular, el cuello femoral o ambos. Las radiografías y la TC pueden ser diagnósticas. Al igual que en la pubalgia atlética, primero se deben intentar reposo y rehabilitación; los casos donde el tratamiento conservador no funciona deben remitirse al especialista en medicina del deporte.

Igual que en cualquier niño o adolescente con dolor en la cadera o la pelvis, deben considerarse entidades no relacionadas con el deporte no diagnosticadas. El diagnóstico diferencial también puede incluir la displasia epifisaria; la displasia congénita o del desarrollo de cadera; diferentes causas de necrosis avascular, incluyendo anemia de células falciformes; enfermedad de Gaucher; artritis reumatoide y otros trastornos del colágeno, incluyendo el tratamiento con corticoides. La hernia inguinal debe reconocerse en aquellos pacientes con dolor en la ingle exacerbado con la tos/Valsalva y masa palpable en la región inguinal. La luxación traumática de cadera es

relativamente rara en los niños, pero no debe pasarse por alto. Las discrepancias de longitud en las piernas (por lo general 1 cm), pueden ser sintomáticas en la cadera en un niño sin otras alteraciones. Los tumores más comunes en las extremidades inferiores incluyen osteosarcoma junto con osteoblastoma, quiste óseo aneurismático y displasia fibrosa (más común en la pelvis). Los tumores que metastatizan a las extremidades inferiores incluyen neuroblastoma y linfomas de varios tipos, sin excluir la infiltración leucémica de la articulación con artralgia. Siempre debe tenerse en cuenta el maltrato infantil en un paciente joven con dolor musculoesquelético, sin importar el nivel socioeconómico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

707.6 Lesiones de la rodilla

Aaron M. Karlin, Nicholas P. Goyeneche
y Kevin P. Murphy

El dolor de rodilla es frecuente en los adolescentes. Las lesiones agudas de rodilla que causan incapacidad inmediata y/o derrame suelen deberse a fractura, luxación de la rótula, lesión del ligamento cruzado anterior o posterior (LCA o LCP) o rotura de menisco. El mecanismo de lesión suele ser una actividad con carga. Si la rodilla se hincha de forma inmediata (en pocas horas desde la lesión), la inflamación probablemente esté causada por una hemartrosis y se trate de una lesión más grave. La lesión más probable cuando existe hemartrosis es una rotura del LCA. Esta lesión (poco frecuente en niños menores de 12 años) se produce generalmente por un traumatismo directo, al aterrizar de un salto tras perder el equilibrio, en un cambio rápido de dirección durante la carrera o tras una hiperextensión. A menudo existe inestabilidad, pero puede ser difícil de detectar en presencia de tumefacción significativa. Las mujeres tienen más del doble de probabilidades que los varones de sufrir una rotura del LCA, siendo una lesión de fútbol un escenario común. A menudo, estas lesiones están asociadas con una avulsión de la espina tibial anterior. La mayoría de los deportistas con una rotura del LCA significativa necesitan consultar con el traumatólogo para valorar una posible reconstrucción del LCA. La insuficiencia crónica del LCA puede aumentar el riesgo de lesión meniscal y de disfunción articular progresiva. En niños menores de 12 años y adolescentes se han realizado con éxito reconstrucciones, preservando la fisis con un riesgo mínimo de detención del crecimiento o deformidad angular.

Las lesiones del **ligamento cruzado posterior (LCP)** se producen por un golpe directo sobre la tibia proximal, como en una caída de rodillas en el voleibol o una lesión contra el salpicadero del coche. Las lesiones de LCP son raras y normalmente no necesitan tratamiento quirúrgico.

Las **lesiones del ligamento colateral medial** se deben a un valgo forzado producido por un golpe en la cara externa de la rodilla. Las lesiones aisladas del **ligamento colateral lateral** son poco frecuentes y pueden deberse a diferentes varos forzados de la rodilla. Dado que son extraarticulares, las lesiones del ligamento colateral lateral no producen mucho derrame y, generalmente, son menos incapacitantes. Normalmente, las lesiones aisladas de los ligamentos colaterales no requieren tratamiento quirúrgico y se tratan mediante medidas conservadoras y rehabilitación apropiada.

Las **roturas meniscales** generalmente se producen por los mismos mecanismos que las lesiones del LCA. Con frecuencia se asocian a menos hemartrosis, importante dolor en la línea articular y a aumento del dolor con la flexión máxima de la rodilla. A menudo, la RM proporciona el diagnóstico; el tratamiento conservador, incluyendo los principios PRHiCE, suele ser suficiente en las lesiones más pequeñas. Está indicada la consulta con el traumatólogo en las roturas más grandes, que no se resuelven con tratamiento conservador y que causan una disfunción significativa, alterando la calidad de vida o el retorno a la práctica deportiva. Una rotura meniscal aislada en un niño menor de 10 años de edad es inusual, siendo necesaria la cirugía solo si fracasan las medidas conservadoras. La elección es, a menudo, la reparación del menisco en lugar de la resección quirúrgica, debido al mayor potencial para la cicatrización del cartílago en niños. Las lesiones fisarias tienden a predominar en los pacientes más jóvenes, mientras que los adolescentes con un esqueleto más maduro tienden a sufrir lesiones del ligamento colateral medial. Siempre debe tenerse en cuenta el menisco discoide (una variante anatómica que cubre el platillo tibial lateral), sobre todo en niños menores de 12 años de edad.

Las **luxaciones de la rótula** se producen con más frecuencia como consecuencia de una lesión sin contacto por contracción forzada del cuádriceps para extender la rodilla con la tibia en rotación externa en relación con el fémur. Esta lesión es la segunda causa más frecuente de hemartrosis. La

luxación de rótula es casi siempre lateral y se acompaña de una rotura de los estabilizadores rotulianos mediales, con un hematoma de crecimiento rápido. Los episodios recurrentes de inestabilidad rotuliana se asocian con menor inflamación. Las luxaciones de rótula se asocian a menudo con *genu valgo*, torsión tibial externa e hiperlaxitud generalizada del ligamento. Los ejercicios para fortalecer el cuádriceps, particularmente el vasto interno, y la utilización de ortesis centradoras de rótula pueden ser útiles. La inestabilidad recurrente puede requerir una intervención quirúrgica. En los casos más difíciles puede ser útil la estabilización quirúrgica del alerón medial y la liberación del retináculo lateral.

TRATAMIENTO INICIAL DE LAS LESIONES AGUDAS DE LA RODILLA

El médico debe buscar un derrame y deformidades evidentes. Si están presentes, debe evaluar la exploración neurovascular y está indicado trasladar al paciente a un servicio de urgencias. Si no hay una deformidad evidente y la exploración neurovascular es normal, debe realizar las maniobras iniciales como la extensión pasiva completa y una sobrecarga suave en valgo y varo con la rodilla en extensión. Siempre es útil la comparación con la rodilla no lesionada para evaluar el grado de laxitud y el arco de movilidad. Se debe comprobar la capacidad del paciente para contraer el cuádriceps. La presencia de dolor con la contracción del cuádriceps, o la incapacidad para contraer este músculo, implican una lesión del aparato extensor. La presencia de dolor en la parte medial de la rótula o del retináculo, o por encima del tubérculo aductor se asocia a luxación de rótula (generalmente lateral). El dolor a punta de dedo puede indicar una fractura o una lesión de la estructura subyacente. Las roturas de menisco se manifiestan generalmente como sensibilidad a lo largo de la línea de la articulación, que se acentúa con la flexión de la rodilla, a menudo más allá de los 90 grados. El dolor o la limitación de la flexión o de la extensión al rotar la tibia implican una lesión meniscal. La lesión del ligamento se manifiesta como dolor o laxitud con la maniobra adecuada (fig. 707.11).

Si un paciente no puede apoyar en carga sin dolor o tiene signos clínicos de inestabilidad, o presenta importante inflamación o algún hallazgo

preocupante hay que inmovilizar la rodilla, proporcionar muletas y obtener radiografías simples. Si existe luxación de rótula se puede lograr la reducción con la extensión activa asistida suave de la rodilla. Los inmovilizadores con la pierna extendida no aportan soporte estructural y se utilizan únicamente por comodidad, siendo necesario recordar al paciente que tenga cuidado con la carga. Puede estar indicado utilizar una ortesis desrotatoria articulada para estabilizar las lesiones con afectación del LCA y del ligamento colateral medial. El miembro inferior debe mantenerse elevado con vendaje elástico compresivo (principios PRICE).

LESIONES CRÓNICAS

Síndrome de sobrecarga femororrotuliana

El síndrome de sobrecarga femororrotuliana (SSFR), o «rodilla de corredor», es la causa más frecuente de dolor crónico en la región anterior de la rodilla. El SSFR también se conoce como **síndrome de dolor femororrotuliano** o **disfunción femororrotuliana** (v. cap. 697.5). Es un diagnóstico de exclusión que se emplea para describir el dolor de rodilla anterior que no presenta otra lesión identificable. Puede existir condromalacia asociada a reblanecimiento del cartílago articular por debajo de la superficie rotuliana. Este dolor a menudo es difícil de localizar. Los pacientes suelen indicar un área difusa en la parte anterior de la rodilla o pueden sentir dolor que se origina por debajo de la rótula. Es frecuente el dolor bilateral, que empeora al subir escaleras, al estar sentado mucho tiempo o al agacharse en cuclillas o correr. No hay antecedentes de inflamación significativa, ya que esto podría indicar lesiones más graves. Es habitual referir antecedentes de cambio de actividad como modificaciones del entrenamiento o de la superficie sobre la que se practica el deporte, aumento del régimen de entrenamiento o la realización de nuevos ejercicios.

En la exploración debe incluirse una valoración de la marcha y de la situación estática para la alineación de miembros inferiores, musculatura e hiperpronación del mediopié. Debe valorarse la flexibilidad de los isquiotibiales, CIT y de los gastrocnemios, ya que el esfuerzo aumenta en la articulación femororrotuliana cuando estas estructuras se tensan excesivamente. El arco de movilidad de la cadera también debe evaluarse



Fig. 707.11 Las maniobras de exploración incluyen las pruebas de Lachman, del cajón anterior, del desplazamiento lateral del pivote, de compresión de Apley y la prueba de McMurray (se muestra la pierna derecha). La prueba de Lachman, efectuada para detectar lesiones del ligamento cruzado anterior (LCA), se realiza con el paciente en supino y la rodilla flexionada 20-30 grados. La prueba del cajón anterior detecta lesiones del LCA y se realiza con el paciente en supino y la rodilla en 90 grados de flexión. La prueba del desplazamiento lateral del pivote se realiza con el paciente en supino, la cadera flexionada 45 grados y la rodilla en extensión completa; se aplica rotación interna a la tibia mientras se flexiona la rodilla a 40 grados con sobrecarga en valgo (empujando sobre la cara lateral de la rodilla en dirección medial). La prueba de compresión de Apley, empleada para evaluar la integridad meniscal, se efectúa con el paciente en pronación y la rodilla del examinador sobre la cara posterior del muslo del paciente; se aplica rotación externa a la tibia mientras se ejerce una fuerza hacia abajo sobre esta. La prueba de McMurray, utilizada para evaluar la integridad meniscal, se lleva a cabo con el paciente en supinación y el examinador a un lado de la rodilla afectada.

para descartar lesiones a este nivel. La presencia de dolor o hipersensibilidad rotuliana medial o de la articulación femororrotuliana confirma el diagnóstico en ausencia de derrame significativo y otros signos positivos. El SSFR es un diagnóstico clínico para el que no suelen necesitarse pruebas de imagen.

El tratamiento se centra en la evaluación y en mejorar la flexibilidad, la fuerza y las anomalías de la marcha. En presencia de hiperpronación del mediopié (tobillo valgo), el uso de calzado nuevo o de soportes del arco puede de mejorar la mecánica femororrotuliana y disminuir el dolor. También puede emplearse crioterapia y analgesia. Es fundamental disminuir la actividad global o el entrenamiento en las fases iniciales de la rehabilitación, junto con la limitación de la flexión por encima de 60 grados en lo posible. Los ejercicios de fortalecimiento de cuádriceps de arco corto pueden ser útiles: extensión activa de la rodilla con o sin resistencia entre 0 y 30 grados de flexión de la rodilla. Los vendajes funcionales que ayudan a mejorar el deslizamiento de la rótula en el surco troclear pueden ser útiles con ayuda de un fisioterapeuta deportivo. El uso de una rodillera de estabilización con refuerzo lateral para mantener la rótula alineada también puede tener beneficios en casos más crónicos.

Enfermedad de Osgood-Schlatter

La **enfermedad de Osgood-Schlatter** es una apofisisis por tracción que se produce en la inserción del tendón rotuliano en la tuberosidad tibial (v. cap. 697.4). Dado que se relaciona con un sobreuso del aparato extensor esta enfermedad se trata como el SSFR, con adición de una almohadilla que protege la tuberosidad tibial de los traumatismos directos. Los vendajes funcionales del tubérculo tibial pueden proporcionar comodidad, junto con el uso de rodilleras adecuadamente ajustadas. A menudo también se prescriben AINE. Puede ser mejor el fortalecimiento sin dolor de las partes blandas en carga utilizando técnicas de cadena cinética cerrada. Se aplican los principios PRICE. Es importante informar a los pacientes y a los padres de que la resolución suele ser lenta, siendo necesario a menudo 12-18 meses. Las complicaciones son raras y pueden incluir la detención del crecimiento con *recurvatum* o rotura o avulsión del tendón rotuliano/tubérculo tibial.

Otras lesiones crónicas

La **enfermedad de Sinding-Larsen-Johansson** es una apofisisis por tracción que se produce en el polo inferior de la rótula. Se presenta sobre todo en jugadores de voleibol y baloncesto. El tratamiento es similar al SSFR y al de la enfermedad de Osgood-Schlatter.

La **tendinopatía rotuliana**, o «**rodilla del saltador**», está producida por microtraumatismos repetitivos del tendón rotuliano y normalmente afecta al polo inferior de la rótula. En aproximadamente el 10% de los casos se ve afectado el tendón cuadripcital por encima de la rótula. Se asocia a los deportes de salto, pero también puede presentarse en corredores. El tratamiento es similar al del SSFR, haciendo énfasis en el fortalecimiento excéntrico durante la fisioterapia. En este tipo de lesión, lo más importante es el descenso relativo, ya que el dolor crónico puede asociarse a cambios irreversibles a nivel del tendón. En estos casos, se recomienda reposo absoluto, cambio de actividades y fisioterapia; las inyecciones biológicas, tales como el plasma rico en plaquetas en el área patológica, pueden tener relevancia. Las técnicas quirúrgicas también tienen un buen porcentaje de éxito si fueran necesarias.

El **síndrome de fricción de la banda iliotibial (SCIT)** es la causa más frecuente de dolor lateral crónico de rodilla. Por lo general, no se asocia con tumefacción ni inestabilidad. Se debe a la fricción de la CIT sobre la parte lateral de la rodilla y termina produciendo una bursitis. Puede haber dolor a la palpación sobre la CIT en su trayecto sobre el cóndilo femoral lateral, o en su inserción en el tubérculo de Gerdy, sobre el platillo tibial lateral. Con la prueba de Ober se observa tensión excesiva en la CIT. Para realizar esta prueba el paciente se coloca en decúbito lateral, la cadera inferior está flexionada, y se realiza la extensión de la cadera superior con la rodilla flexionada. El examinador sujetá la parte superior del pie en el aire y, si la rodilla superior se desciende inferiormente hacia la mesa de exploración, implica la presencia de una CIT flexible y una prueba de Ober negativa. Si la rodilla y la pierna permanecen en el aire, la prueba de Ober se considera positiva, sugiriendo una CIT tensa. Los principios terapéuticos son similares a los del SSFR, excepto por la insistencia en mejorar la potencia, la flexibilidad y la resistencia de la CIT.

Otras lesiones de partes blandas que deben ser excluidas incluyen **bursitis** prerrotuliana y de la pata de ganso, plicas y el síndrome de Hoffa. La bolsa de la pata de ganso se encuentra justo debajo del tendón conjunto del sartorio, del recto interno y del semitendinoso en su inserción en la parte medial de la tibia proximal. En el **síndrome de Hoffa**, la almohadilla de grasa situada debajo de la rótula y por detrás del ligamento rotuliano

no se atrapa, generando dolor anterior con la extensión de la rodilla. Generalmente, estas entidades son más comunes en los adolescentes, los pacientes con *genu recurvatum* y los corredores de larga distancia. De nuevo, deben considerarse entidades sin diagnosticar no relacionadas con el deporte, en cualquier niño con una rodilla dolorosa, especialmente en los menores de 12 años. Estas incluyen condiciones tales como la osteocondritis disacente (v. cap. 697.3), que es más común en la cara lateral del cóndilo femoral medial. La artritis inflamatoria e infecciosa, el **quiste de Baker** (v. cap. 697.2) y el dolor en la cadera referido a la rodilla son otros posibles diagnósticos. Los tumores más comunes en la articulación de la rodilla incluyen el sarcoma osteogénico (fémur distal y tibia proximal), histiocitosis X en la diáfisis y granuloma eosinofílico en la epífisis de los huesos largos. Los tumores metastásicos en las extremidades inferiores incluyen neuroblastoma y linfomas de varios tipos. Como con cualquier otra lesión musculoesquelética en un niño que no responde al tratamiento conservador, es obligatorio realizar un estudio diagnóstico en profundidad en busca de patología alternativa; el maltrato infantil no está excluido.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

707.7 Dolor de esfuerzo en la pierna: periostitis tibial, fracturas de estrés y síndrome compartimental crónico

Aaron M. Karlin, Nicholas P. Goyeneche
y Kevin P. Murphy

Las lesiones por estrés de los huesos de los miembros inferiores se producen por una progresión desde una lesión leve (periostitis tibial) hasta una fractura de estrés. Todos se producen por un mecanismo de sobrecarga.

El **síndrome de sobrecarga tibial medial**, o **periostitis tibial**, comienza con dolor en la tibia medial y es la fractura por sobrecarga más frecuente de los miembros inferiores. El dolor aparece inicialmente hacia el final del ejercicio, y si se continúa la práctica deportiva sin rehabilitación el dolor empeora y se produce antes en el periodo de ejercicio. Hay un dolor difuso entre el tercio y la mitad distal de la tibia medial. Cualquier dolor local o difuso de la tibia proximal es sospechoso de fractura por estrés. Las fracturas por estrés suelen ser dolorosas durante todo el ejercicio. La periostitis puede distinguirse a menudo de la **fractura por estrés tibial** en que el dolor está más focalizado (2-5 cm) y es más intenso. La periostitis y las fracturas de estrés suponen distintos grados de la misma lesión de estrés de la tibia y se cree que están relacionadas con la tracción del sóleo sobre la tibia. Se requiere la contracción excéntrica de la parte medial del sóleo para controlar la pronación desde el contacto inicial hasta la etapa media del apoyo durante la carrera. Esta contracción aumenta las solicitudes sobre el origen fascial del sóleo, posiblemente a través de las fibras de Sharpey, lo que causa la lesión del periostio tibial y de las inserciones fibrocartilaginosas.

El diagnóstico puede hacerse por la historia y la exploración física. Normalmente, los hallazgos de las radiografías simples de la tibia apenas son notables en la periostitis tibial, así como en las fracturas de estrés tibial durante las primeras 2 semanas tras la lesión. Más allá de este periodo de tiempo, si existe una fractura de estrés, las radiografías pueden mostrar la reacción periótica. La sensibilidad de la radiología simple puede aumentar si se obtienen cuatro proyecciones de la tibia: anteroposterior, lateral y las dos vistas oblicuas. La gammagrafía ósea es la prueba más sensible para diagnosticar fracturas de estrés. Esta muestra una discreta captación alrededor de la fractura de estrés. Ante una periostitis tibial se puede apreciar un aumento de la captación, pero un patrón fusiforme a lo largo de la superficie periostal sugiere una reacción de esfuerzo, pero no una fractura. Si la gammagrafía es normal, el diagnóstico es probablemente una periostitis tibial o un síndrome compartimental crónico. La RM ha sustituido a la gammagrafía en muchos centros médicos al ser la herramienta diagnóstica más sensible para las fracturas de estrés en huesos largos.

El tratamiento de la periostitis y las fracturas de estrés tibial es similar, e incluye reposo relativo, corrección de los errores del entrenamiento y la corrección de los desequilibrios musculares y de la alineación mecánica anormal. En pacientes hiperpronadores pueden ser útiles las ortesis o un cambio de calzado. Puede mantenerse la forma física con actividades en descarga como natación, ciclismo y gimnasia acuática. Con la periostitis, después de 7-10 días se autoriza a los pacientes a iniciar la marcha-trote. Si el dolor empeora se requieren 2-3 días sin dolor antes de reanudar el

programa. Puede utilizarse hielo diariamente y analgesia para el control del dolor. Pueden ser útiles los estiramientos de los flexores plantares y de los isquiotibiales, así como el fortalecimiento de los flexores dorsales del tobillo. Los vendajes funcionales para reforzar las inserciones de las partes blandas han sido útiles en algunos pacientes cuando han sido aplicados por un terapeuta deportivo con experiencia. Se recomienda un periodo libre de dolor de 7-10 días antes de empezar con los ejercicios. En los pacientes con dolor en reposo que no responden al tratamiento debe sospecharse una fractura de estrés.

El **síndrome compartimental crónico** se produce en atletas que practican deportes de carrera, habitualmente durante un periodo de entrenamiento fuerte. Está producido por hipertrofia muscular y aumento de la presión intracompartimental con el ejercicio. Generalmente se produce un periodo libre de dolor de unos 10 minutos al principio del entrenamiento, antes del inicio de un dolor de tipo pulsátil difícil de localizar, que dura de minutos a horas tras el ejercicio y cede con hielo y elevación. De forma típica, se presentan parestesias en el pie, asociadas a la elevación de la presión en el compartimento muscular correspondiente. El compartimento más frecuentemente afectado es el anterolateral, con compresión del nervio peroneo, seguido por el compartimento posterior profundo. La exploración física en la consulta suele ser normal, pero con una debilidad del extensor de flexor largo del hallux (compartimento anterolateral) y una sensibilidad disminuida entre el primer y el segundo dedo. Las radiografías, la gammagrafía ósea y la RM suelen ser negativas y se utilizan, sobre todo, para descartar otras entidades. La prueba de elección es la medición de la presión compartimental. El tratamiento consiste en reducción de la actividad, medicación antiinflamatoria, ortesis (hiperpronación), estiramientos del tendón de Aquiles, fortalecimiento ligero de la musculatura distal, optimización del calzado y en realizar modalidades alternativas de entrenamiento (natación, ciclismo, y gimnasia acuática). Además, la crioterapia y el calor superficial pueden ser útiles. Si persisten los síntomas a pesar del tratamiento conservador, puede ser necesaria una fasciotomía (con una tasa de éxito de hasta el 90% de los casos).

El **síndrome de atrapamiento de la arteria poplítea** sucede cuando la arteria poplítea es comprimida por la cabeza medial del músculo gastrocnemio y la banda fascial del sóleo durante el ejercicio; el atrapamiento puede ser anatómico o funcional (por hipertrofia). Los pacientes pueden tener claudicación o parestesia (implicación del nervio tibial) e inflamación de pantorrilla (obstrucción venosa principalmente). La mayoría de los pacientes suelen tener dolor por esfuerzo en la pierna, sin presentar síntomas durante el descanso; el dolor puede ser unilateral o bilateral, dependiendo del tipo de síndrome de atrapamiento. El pulso tibial o dorsal del pie puede disminuir o estar ausente en la flexión dorsal pasiva del tobillo con la rodilla extendida. La ecografía doppler en posición neutral y flexionada confirma el diagnóstico en la mayoría de los casos; una angiografía por resonancia magnética o TC puede ser necesaria si la ecografía *doppler* no es concluyente. La corrección quirúrgica es el tratamiento de elección e implica una fasciotomía medial del gastrocnemio, quitando las inserciones tibiales del sóleo, y realizando la resección de la banda sóleo peronea. Si existe lesión en la arteria, requerirá cirugía de baipás.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

707.8 Lesiones del tobillo

Aaron M. Karlin, Nicholas P. Goyeneche
y Kevin P. Murphy

Las lesiones del tobillo son las lesiones deportivas agudas más frecuentes. Aproximadamente, el 85% de estas lesiones son esguinces de tobillo; de estos, el 85% son lesiones por inversión (pie apoyado con la región lateral del peroné que se acerca al suelo), el 5% lesiones por eversion (pie apoyado con la región del maléolo medial que se acerca al suelo) y el 10% combinadas.

EXPLORACIÓN Y ESCALA DE GRAVEDAD DE LA LESIÓN

En los casos en los que es evidente una fractura o luxación, la prioridad inicial es la evaluación neurovascular con el menor movimiento posible. Si no existe una deformidad evidente, el paso siguiente es la inspección de edema, equimosis y variantes anatómicas. Los puntos clave de la palpación dolorosa son el peroné en toda su longitud; el maléolo medial y lateral; la base del quinto metatarsiano; la región anterior, medial y lateral de la interlínea articular; el escafoides; y el complejo del tendón de Aquiles. Puede ser útil



Fig. 707.12 Prueba de inclinación con sobrecarga en inversión para la inestabilidad de tobillo. (De Hergenroeder AC: Diagnosis and treatment of ankle sprains. A review, Am J Dis Child 144:809-814, 1990.)

evaluar el arco de movilidad activa (el propio paciente) en extensión, flexión, inversión y eversion y contra una leve resistencia.

Las pruebas de provocación intentan evaluar la integridad de los ligamentos. En un paciente con un tobillo marcadamente hinchado y doloroso, realizar estas pruebas es difícil debido al espasmo muscular y a la defensa involuntaria. Es más útil realizarla en el campo de juego, antes de que haya sangrado profuso y edema. La prueba del cajón anterior evalúa el desplazamiento anterior del astrágalo y la competencia del ligamento peroneoastragalino anterior. La prueba de la inversión forzada explora la competencia de los ligamentos peroneoastragalino anterior y peroneocalcáneo (fig. 707.12). En la fase aguda, la integridad de los ligamentos tibioperoneos y de la sindesmosis se explora con la prueba de compresión de la sindesmosis. El dolor en la articulación del tobillo que aparece al comprimir el lado superior del miembro inferior implica lesión de la membrana interósea y de la sindesmosis entre tibia y peroné, con sospecha de un esguince más alto o una lesión más grave. Los deportistas con esta lesión no pueden cargar nada de peso y tienen dolor con la rotación externa del pie. A veces, los tendones peroneos se luxan del surco peroneal al sufrir un esguince de tobillo. Para valorar la inestabilidad de los tendones peroneos, el examinador ha de empujar desde la parte posterior de los tendones a la vez que el paciente realiza una flexión plantar con resistencia y el tendón salta hacia delante. La exploración quirúrgica está indicada si se sospecha una lesión importante de la sindesmosis o una luxación aguda de peroneos.

RADIOGRAFÍAS

Cuando el paciente presenta dolor en la región de los maléolos, no puede apoyar en carga o se queja de dolor a la palpación localizado sobre la tibia distal posterior o el peroné es necesario obtener radiografías en proyección anteroposterior, lateral y de la mortaja. Las **reglas de Ottawa del tobillo** ayudan a determinar qué paciente precisa una radiografía (fig. 707.13). Debe obtenerse una serie radiológica del pie (proyecciones anteroposterior, lateral y oblicua) cuando el paciente presenta dolor en el mediopié o dolor a la palpación sobre el escafoides o el quinto metatarsiano. Es importante distinguir la **fractura por avulsión de la base del quinto metatarsiano (fractura de la bailarina)** de la fractura más distal, la **fractura de Jones de la región proximal del quinto metatarsiano** (localizada a unos 2 cm, distalmente, del extremo proximal). La primera se trata más como un esguince de tobillo, mientras que la segunda tiene un riesgo elevado de seudoartrosis y requiere una consulta con el especialista. La lesión del ligamento deltoides de la cara medial del tobillo es rara, pero debe plantear la cuestión de una posible fractura proximal del peroné. En esta circunstancia, es necesario obtener radiografías de la tibia proximal. Una **fractura de la cúpula del astrágalo** se manifiesta como un esguince de tobillo que no mejora. Las radiografías iniciales pueden mostrar anomalías sutiles. Cualquier sospecha en las radiografías iniciales de la cúpula del astrágalo justifica la consulta al traumatólogo y más estudios de imagen. En la adolescencia temprana se debe observar cuidadosamente la epífisis tibial. Las fracturas no desplazadas Salter III pueden ser sutiles y necesitan ser reconocidas pronto y derivadas rápidamente al especialista. El diagnóstico por ecografía, cuando existe disponibilidad, puede aportar información sobre el pronóstico mediante una visualización directa de los ligamentos lesionados. Adicionalmente, se pueden aplicar maniobras dinámicas durante la visualización del ligamento



Fig. 707.13 Reglas de Ottawa para el tobillo. (De Bachmann LM, Kolb E, Koller MT, et al: Accuracy of Ottawa ankle rules to exclude fractures of the ankle and mid-foot; systematic review, BMJ 326:417-419, 2003.)

para buscar separaciones en la articulación, que indican si existe una rotura completa y, por tanto, tendrá una recuperación prolongada.

TRATAMIENTO INICIAL DE LOS ESGUINCES DE TOBILLO

Los esguinces de tobillo necesitan ser tratados mediante **PRICE**, que debe mantenerse durante las primeras 48-72 horas tras la lesión para minimizar el sangrado y el edema. Para las lesiones de tobillo, esto puede implicar el uso de muletas y vendaje elástico, aunque otros métodos de compresión, como una férula de tobillo, pueden funcionar igualmente bien. Esto permite una carga precoz con protección y se puede retirar para la rehabilitación. Es importante comenzar el programa de rehabilitación lo antes posible.

Rehabilitación

Debe comenzarse el mismo día de la lesión; en pacientes con dolor al movimiento pueden iniciarse la movilidad y el fortalecimiento isométrico. La intervención en la fase precoz incluye la restauración del arco de movilidad funcional, el fortalecimiento con énfasis en la musculatura peronea y el entrenamiento propioceptivo temprano. La intervención tardía incluye actividades de equilibrio de más alto nivel, ejercicios de propiocepción avanzados y entrenamiento de resistencia. Para determinar cuándo un atleta está preparado para correr debe haberse alcanzado un arco de movilidad completo y una fuerza casi completa comparada con el lado no lesionado. Se pide al deportista que, sosteniéndose solamente sobre el lado sano, salte 8-10 veces, si es posible. Cuando esto se consigue sin dolor sobre el lado lesionado, entonces el atleta puede empezar a correr. Comenzará con carrera y progresará de forma gradual en velocidad hasta, finalmente, alcanzar su velocidad máxima; los atletas deben parar si tienen dolor o cojera. Por último, antes de reanudar la actividad deportiva, el atleta deberá ser capaz de esprintar y cambiar cómodamente de dirección sobre el tobillo lesionado. La realización de tareas relacionadas con el deporte también es útil para determinar cuándo se está preparado para volver a jugar.

Las lesiones recidivantes de tobillo son más probables en los pacientes que no han realizado una rehabilitación completa. Los esguinces de tobillo son menos frecuentes en los deportistas que usan calzado más alto. El vendaje funcional del tobillo con esparadrapo puede proporcionar soporte funcional, pero se afloja con el uso y no todos los atletas disponen de él. Muchos consideran que las tobilleras con cordones son más útiles para prevenir las recurrencias. Estabilizan más que los vendajes funcionales y se pueden apretar repetidamente durante el curso de la práctica o del juego. Muchos de los médicos deportivos recomiendan su uso por tiempo indefinido para ayudar a prevenir más esguinces. Se debe considerar la cirugía para la inestabilidad mecánica crónica con laxitud del complejo ligamentoso lateral

cuando fracasan los tratamientos más conservadores. Las fracturas distales del peroné Salter-Harris grado I necesitan una cuidadosa consideración, sobre todo en el niño menor de 12 años de edad. Las placas fisarias, generalmente, son el eslabón más débil en la cadena musculoesquelética y tienden a deslizarse o separarse antes de que se desgarren las partes blandas circundantes y/o los ligamentos en esta población más joven. La denominada «**fractura de los primeros pasos**» también debe tenerse en cuenta, especialmente en los menores de 8 años. El mecanismo propuesto implica una fuerza de cizallamiento sin desplazamiento debido a que el periostio es relativamente fuerte en comparación con el hueso elástico de los niños más pequeños. Las radiografías adicionales pueden ser poco evidentes (una línea oblicua espiral tenue) o incluso normales. Despues de 1 o 2 semanas se desarrolla el callo. Esta entidad puede ser confundida con osteomielitis, sinovitis transitoria y/o, incluso, abuso de menores. La «fractura de los primeros pasos» ocurre, generalmente, en el tercio inferior de la tibia, mientras que la lesión no accidental afecta típicamente a los dos tercios superiores o diáfisis de la tibia. Otras entidades menos frecuentes que se deben descartar incluyen el *os fibulare*, un centro secundario de osificación congénito no fusionado del peroné distal. Este se puede observar en pacientes más jóvenes con esguinces de tobillo recurrentes, especialmente cuando aumenta su peso corporal y su actividad durante los primeros años académicos. Las coaliciones tarsales no diagnosticadas se pueden ver también en presencia de esguinces de tobillo en niños más pequeños, siendo las más frecuentes la astragalocalcánea y la calcaneoescafoidea. Los esfuerzos musculares y/o las tendinosis son más frecuentes en los niños mayores y adolescentes, e incluyen los tipos peroneos, tibial posterior y gemelos/Aquiles. El síndrome del túnel tarsiano también es más frecuente en el adolescente/adulto más joven y, frecuentemente, se asocia a dolor en la parte medial del tobillo y a ardor u hormigueo en la planta del pie.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

707.9 Lesiones del pie

Aaron M. Karlin, Nicholas P. Goyeneche
y Kevin P. Murphy

Las **fracturas por estrés de los metatarsianos** pueden producirse en atletas que practican carrera. La semiología es a menudo un dolor insidioso con la actividad que va empeorando. La exploración muestra hipersensibilidad de la parte media de la diáfisis del metatarsiano, sobre todo del segundo o tercer metatarsiano. La reacción perióstica puede no verse en las radiografías hasta 2 semanas o más después de haber comenzado el dolor. El tratamiento

consiste en reposo relativo durante 6-8 semanas. Un calzado con un buen soporte del arco puede reducir el estrés de los metatarsianos.

El dolor vago del pie en corredores puede deberse a una **fractura de estrés del hueso navicular o escafoides**. A diferencia de otras fracturas, esta no se localiza bien en la exploración. La presencia de hipersensibilidad alrededor del escafoides debe hacer sospechar una fractura de estrés. Estas fracturas tardan muchas semanas en visualizarse en las radiografías simples, así que se debe solicitar una gammagrafía ósea o una RM para llegar al diagnóstico. Dado el alto riesgo de defectos de consolidación de estas fracturas, el tratamiento habitual consiste en inmovilización, y descarga durante 8 semanas. La consolidación se debe documentar con una TC tras el periodo de inmovilización.

La **enfermedad de Sever (apofisis del calcáneo)** se localiza en la inserción del tendón de Aquiles en el calcáneo y cursa con dolor durante la actividad (v. fig. 707.3). Es más frecuente en varones, con afectación bilateral frecuente y generalmente debutante entre los 8-13 años. Se observa hipersensibilidad en la inserción del tendón de Aquiles en el calcáneo, sobre todo con la prueba de compresión del talón (test de *squeeze* positivo). La enfermedad de Sever se asocia con el acortamiento del tendón Aquiles y la hiperpronación del mediopié, que aumenta el estrés en los flexores plantares del pie. El tratamiento consiste en reposo relativo, hielo, masaje, estiramiento y fortalecimiento del tendón de Aquiles. Es importante en los atletas con enfermedad de Sever la corrección de la hiperpronación del mediopié con ortesis, soportes del arco o uso de calzado estabilizador. Si el pie es neutral o hay una leve hiperpronación, unas alzas acolchadas en el talón pueden ayudar a descargar el tendón de Aquiles y su inserción. Con un manejo óptimo, los síntomas mejoran, con frecuencia, en 4-8 semanas. Normalmente, si no hay cojera durante la actividad atlética, se puede permitir jugar a los atletas jóvenes con enfermedad de Sever.

La **fascitis plantar** es una lesión por sobreuso que acaba por degenerar en una aponeurosis plantar. Rara en prepúberes, se ve con más frecuencia en adolescentes o adultos jóvenes. Los atletas refieren dolor en el talón con la actividad, que empeora con los primeros pasos del día o tras varias horas sin carga. Hay dolor en la tuberosidad medial del calcáneo. Es beneficioso el reposo relativo evitando la carga de peso. Los atletas sufren fascitis plantar cuando el soporte del arco del calzado no es el adecuado. El dolor disminuye cambiando el calzado o utilizando un soporte semirrígido. También ayuda el estiramiento de la pantorrilla y la fascia plantar, asistido a veces con el tratamiento mediante ultrasonidos. Algunos pacientes pueden beneficiarse del uso de férulas nocturnas, aunque puede dificultarles el sueño. Mientras no exista cojera, el atleta puede seguir practicando. La recuperación completa suele verse a los 6 meses. En aquellos casos resistentes al tratamiento conservador, pueden considerarse las inyecciones de corticoides, la terapia con ondas de choque o las inyecciones de plasma rico en plaquetas.

La **fractura de estrés del calcáneo** se ve en el adolescente mayor o en el adulto joven que participa en deportes de carrera. Cursa con talalgia con cualquier actividad que suponga cargar peso. La exploración física revela dolor al presionar el calcáneo. Después de 2-3 semanas de dolor es posible visualizar la esclerosis en las radiografías anteroposterior y lateral. En algunos casos puede ser necesaria una gammagrafía ósea o una RM para resolver el diagnóstico. El calcáneo es una localización poco común para las fracturas de estrés, se asocia con osteopenia (mujeres amenorreicas). El tratamiento consiste en reposo de carrera y otras actividades con carga durante, al menos, 8 semanas. Raramente se precisa la inmovilización.

El **pie plano** puede ser definido como «flexible» o «rígido». El **pie plano flexible** suele ser asintomático, por lo menos en los primeros años, y es el tipo más común en los niños. La utilización de suplementos debajo del escafoides o suplementos mediales puede ser útil para obtener un apoyo plantigrado. La progresión en deportistas sin tratamiento puede generar *hallux valgus* compensatorio, pie plano valgo y deformidad secundaria de los dedos con prominencia del bunion. Con la progresión, se puede desarrollar dolor, junto con contractura de la musculatura peronea. El **pie plano rígido** es una deformidad congénita asociada a otras anomalías en el 50% de los casos. Está producido por la no individualización de los huesos del tarso, quedando unidos dos o más huesos del tarso por un puente cartilaginoso u óseo (coalición). Las coaliciones astragalocalcáneas son más sintomáticas entre los 8 y los 12 años de edad, mientras que las coaliciones escafocalcáneas son más sintomáticas entre los 12 y los 16 años. Los síntomas son insidiosos, con dolor agudo ocasional en el arco, el tobillo y el mediopié, que a veces se reproduce con actividades relacionadas con el deporte. Con frecuencia, el retropié no se alinea en su posición normal en varo al ponerse de puntillas. Los pacientes están predisposados a sufrir esguinces de tobillo secundarios a la limitada movilidad subastragalina, y la sobrecarga de la articulación subastragalina y de las articulaciones intertarsianas produce dolor con frecuencia. La TC es diagnóstica, y el tratamiento inicial es conservador mediante un yeso y/o ortesis europédicas y reposo. En el caso de fracaso del tratamiento conservador, generalmente es necesaria una intervención quirúrgica. Los **pies cavos rígidos** también se pueden asociar a metatarsal-

gia, dedos en garra y atrofia muscular intrínseca, condiciones que pueden aparecer en el deportista joven. Ante un pie cavo, es necesario tener en cuenta posibles patologías neurológicas no diagnosticadas, como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, disrafismo espinal, ataxia de Friedrich o tumores de la columna. Los dispositivos ortopédicos a medida pueden ser útiles; y los antecedentes familiares pueden ser críticos. Una prueba del bloque de Coleman puede ayudar a determinar la flexibilidad del retropié y sugiere un pie plano rígido más que flexible. La liberación de la fascia plantar es el tratamiento estándar para todos los procedimientos quirúrgicos del pie cavo. Se debe considerar la posibilidad de un escafoides accesorio o la presencia de sesamoiditis en todos los pies sintomáticos, especialmente en aquellos con componentes rígidos. Estas condiciones son más comunes en el adolescente o en el adulto joven y pueden exacerbarse con las actividades deportivas.

Otras condiciones que causan dolor en el pie incluyen el **esguince y/o luxación de Lisfranc**, que es más común en el fútbol u otros deportes que aplican importantes cargas en las articulaciones del mediopié y del antepié y en los gimnastas que utilizan la barra de equilibrio. La articulación de Lisfranc es la articulación metatarsotarsiana de los tres huesos cuneiformes y el cuboides con la parte proximal de los cinco metatarsianos. El esguince de la articulación metatarsofalángica del dedo gordo se puede ver, sobre todo, en los niños mayores y/o en los adolescentes que corren en superficies artificiales o sintéticas. Se genera por la hiperextensión de la primera articulación metatarsofalángica, debido a la distensión de los ligamentos que rodean a la articulación, a menudo, durante la práctica del fútbol o del fútbol americano.

La **apofisis de Iselin** es una apofisis que se produce en la tuberosidad del quinto metatarsiano. La apófisis en esta localización aparece entre los 9 y los 14 años y se encuentra dentro de la inserción del tendón del peroneo lateral corto. Esta condición puede ser un factor que predispone a la «fractura de la bailarina» (v. cap. 707.8). La **enfermedad de Freiberg** (que implica el colapso de la cabeza articular y del hueso subcondral, por lo general del segundo metatarsiano) y la **enfermedad de Kohler** (que se debe a una osificación irregular del escafoides tarsiano y cursa con dolor localizado y una mayor densidad) deberían considerarse siempre en la evaluación de la **osteochondrosis del pie** (v. cap. 694.8). La enfermedad de Freiberg es más común en las niñas entre las edades de 12 y 15 años, mientras que la enfermedad de Kohler se produce en los individuos más jóvenes, entre los 2-9 años y, con frecuencia, es reversible con tratamiento conservador incluyendo ortesis y yeso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 708

Lesiones traumáticas cerebrales relacionadas con el deporte (conmoción cerebral)

Christopher W. Liebig y Joseph A. Congeni

La conmoción cerebral se define como una lesión cerebral traumática (LCT) producida por fuerzas mecánicas que provocan una perturbación transitoria de la función cerebral. La conmoción cerebral puede producirse por un traumatismo directo en la cabeza, la cara, el cuello o en otras partes del cuerpo que transmite una fuerza «impulsiva» a la cabeza, o por una fuerza lineal o rotatoria. Aunque no está claro cuándo una conmoción se considera una LCT, es importante comunicar que se trata de una **lesión cerebral traumática**; la palabra «conmoción» se ha utilizado de forma no intencional e incorrecta para transmitir a algunas familias que no se ha producido una lesión cerebral, lo que resulta en un seguimiento inadecuado de la lesión.

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se producen en Estados Unidos, al menos, entre 1,6-3,8 millones de conmociones cerebrales, de las que 1,1-1,9 millones afectan a niños menores de 18 años durante la práctica deportiva y las actividades recreativas. Es probable que este número represente solo una fracción de la verdadera incidencia, porque se ocultan los síntomas para continuar participando en la actividad

deportiva o debido a la mala comprensión de los síntomas. Desde 2007 a 2014, ha habido un incremento del 60% en el número de commociones, con un 143% de incremento en niños de entre 10-14 años y un 87% de aumento en pacientes de 15-19 años. Las actividades incluyen, pero no se limitan, el fútbol americano, el fútbol, la lucha libre, el ciclismo, el *hockey* sobre hielo, el *lacrosse*, el *hockey* sobre hierba, el baloncesto y los traumatismos durante el juego.

FISIOPATOLOGÍA

Como mejor se describe el proceso fisiopatológico tras una commoción cerebral es como una «crisis energética» tras una cascada neurometabólica. En modelos animales, estos eventos iónicos y metabólicos, junto con la lesión axonal microscópica, ocasionan una utilización desesperada de la glucosa para comenzar el proceso de curación. El aumento de la demanda de energía coincide con una disminución del flujo sanguíneo cerebral, lo que resulta en menos energía disponible para otros procesos cerebrales y en un verdadero desajuste entre la oferta y la demanda de energía.

EVALUACIÓN DEL DEPORTISTA LESIONADO

Ha sido difícil determinar un «patrón oro» para la evaluación ante una sospecha de contusión. Es particularmente difícil la evaluación en el terreno de juego, donde el simple reconocimiento de la lesión puede ser más difícil para el personal médico. La evaluación inicial sobre el terreno debe incluir la estabilización de la columna cervical, las pruebas neurológicas en las cuatro extremidades y la evaluación ABC (*airway, breathing, circulation*): vía aérea, respiración, circulación. Se debe completar una entrevista sobre los síntomas con el deportista, utilizando una herramienta de evaluación sobre el terreno.

Las herramientas de evaluación más actuales son la Sport Concussion Assessment Tool (SCAT5) y, en niños de 5-12 años, la Child-SCAT5, disponibles en: <http://bjsm.bmjjournals.com/content/51/11/851> and <http://bjsm.bmjjournals.com/content/51/11/862>.

Estas pruebas incluyen: la escala de coma de Glasgow; signos observables como la torpeza o los movimientos lentos; una lista de verificación de síntomas; una evaluación de la memoria («¿Quién fue el último en marcar?», «¿Contra quién jugaste la semana pasada?»), de la memoria/orientación general (fecha, día de la semana, estación del año) y de la memoria a corto plazo (se enumeran 5-10 palabras y se solicita al paciente que las repita); la concentración (se enumeran 3-6 dígitos y se pide al paciente que los repita hacia atrás o los meses en sentido inverso); pruebas de equilibrio (apoyo monopodal, bipodal o en tandem); la coordinación; una evaluación neurológica; y pruebas cognitivas (repetición de una lista de palabras).

Otras pruebas que pueden ser de ayuda en la evaluación son el tiempo de reacción y la evaluación oculomotora, ya que la coordinación sensorial y los sistemas vestibulares se ven afectados por la commoción cerebral. Cuando esté disponible, puede compararse el rendimiento de referencia previo con la prueba después de la lesión. Dada la variabilidad en la presentación de la commoción cerebral, y dado que con frecuencia se trata de una lesión con presentación tardía de los síntomas, se recomienda al personal médico errar por el lado de la seguridad: en caso de duda se debe retirar al deportista de la competición. Si se sospecha una commoción cerebral, el deportista debe ser retirado, y se le debe prohibir su participación en el día de la lesión. La evaluación con pruebas neuropsicológicas proporciona otra medida objetiva de la función cerebral.

Los signos y síntomas de la commoción cerebral se incluyen en cuatro categorías: física, cognitiva, emocional y alteraciones del sueño (tabla 708.1). Se ha constatado que la cefalea es el síntoma más común, y un mayor número de síntomas y severidad de los mismos pronostican una recuperación lenta. La pérdida transitoria de la conciencia ocurre en menos del 5% de las commociones cerebrales y no se correlaciona con la gravedad de la lesión. La evaluación puede ser un reto, ya que puede que se identifiquen varios, o solamente uno, de los síntomas que se mencionan. Por otra parte, los pacientes con trastornos preexistentes de su salud mental, como la depresión o el trastorno por déficit de atención/hiperactividad pueden experimentar exacerbaciones de los síntomas.

Las funciones cognitivas son un componente importante de la valoración en general. Las pruebas neuropsicológicas aportan otra medición objetiva de la función cerebral. Las pruebas neurocognitivas computarizadas pueden ser útiles para quienes están familiarizados con la prueba y si los deportistas realizaron una prueba de referencia, pero no se utilizan como factor determinante para decidir si el paciente debe volver a la competición.

La commoción carece de cambios estructurales en las pruebas de imagen convencionales (RM y TC), lo que limita su utilidad en la evaluación. Se deben utilizar pruebas de neuroimagen si existe sospecha de lesión intracerebral. Los avances en la neuroimagen funcional han mostrado resultados positivos en la commoción cerebral, pero se necesitan más investigaciones antes de que se pueda recomendar su uso clínico. Las pruebas de imagen pueden estar indicadas ante una posible lesión cervical (v. cap. 709). La TC puede estar indicada en caso de pérdida prolongada de la conciencia,

	Escala de los síntomas poscommoción					
	NINGUNO	LEVE	MODERADO	SEVERO		
Cefalea	0	1	2	3	4	5
«Presión en la cabeza»	0	1	2	3	4	5
Dolor de cuello	0	1	2	3	4	5
Náuseas o vómitos	0	1	2	3	4	5
Mareos	0	1	2	3	4	5
Visión borrosa	0	1	2	3	4	5
Problemas de equilibrio	0	1	2	3	4	5
Sensibilidad a la luz	0	1	2	3	4	5
Sensibilidad al ruido	0	1	2	3	4	5
Sensación de «lentitud mental»	0	1	2	3	4	5
Sensación de estar aturdido	0	1	2	3	4	5
«No sentirse bien»	0	1	2	3	4	5
Dificultad para concentrarse	0	1	2	3	4	5
Dificultad para recordar	0	1	2	3	4	5
Fatiga o baja energía	0	1	2	3	4	5
Confusión	0	1	2	3	4	5
Somnolencia	0	1	2	3	4	5
Emotividad	0	1	2	3	4	5
Irritabilidad	0	1	2	3	4	5
Tristeza	0	1	2	3	4	5
Nerviosismo o ansiedad	0	1	2	3	4	5
Dificultad para conciliar el sueño (si aplica)	0	1	2	3	4	5

De Echemendia RJ, Meeuwisse W, McCrory P, et al: Sport concussion assessment tool—5th edition. Br J Sports Med 51:851-858, 2017. doi:10.1136/bjsports-2017-097506SCAT5.

alteración persistente del estado mental, déficits neurológicos focales, sospecha de una fractura de cráneo o signos de deterioro clínico.

MANEJO Y TRATAMIENTO

Fase inicial

El manejo de una commoción cerebral sigue evolucionando y se basa, principalmente, en el control de los síntomas mientras se protege al deportista de actividades que puedan retardar su recuperación. El manejo debe consistir en la reducción, pero no eliminación, de la actividad física y cognitiva. Se recomienda la actividad leve, mientras se toma la precaución de permanecer por debajo del umbral de exacerbación de los síntomas cognitivos y físicos. El descanso de solo unos pocos días no acelerará la recuperación y puede conllevar a una prolongación de los síntomas. Los síntomas se pueden seguir utilizando una escala de síntomas poscommoción (v. tabla 708.1), prestando atención a la posible diferenciación de los síntomas clínicos en grupos separados como somático/cefalea, cognitivo, afectivo, cervical, vestibular, y/o oculomotor, lo que puede ayudar a la hora de establecer una rehabilitación objetivo. A menudo, los pacientes con una commoción cerebral se quejan de un aumento de los síntomas con las actividades cognitivas, tales como la lectura, los videojuegos, la música y los mensajes de texto. Con frecuencia, tienen dificultades para asistir a la escuela, centrarse en las tareas escolares y mantenerse al día con las tareas. Se desaconseja la realización de exámenes estandarizados mientras el deportista se recupera de una commoción cerebral, ya que se pueden obtener puntuaciones más bajas de lo esperado.

El reposo cognitivo puede incluir una reducción en las horas de escuela, la disminución de la carga de trabajo o, incluso, no asistir al colegio temporalmente y volver gradualmente (tabla 708.2). Se debe considerar el tratamiento farmacológico en aquellos con una recuperación prolongada que presenten síntomas específicos. Sin embargo, no existe un tratamiento farmacológico basado en evidencias para la commoción cerebral. La terapia vestibular, que consiste en hacer ejercicios de equilibrio y oculomotores, ha mostrado resultados en la lucha contra el mareo y vértigo. Un programa de rehabilitación activo puede facilitar la recuperación.

Tabla 708.2 Estrategia para reanudar progresivamente las clases

ETAPA	META	ACTIVIDAD	OBJETIVO EN CADA ETAPA
1	Actividades diarias en el domicilio que no supongan un problema para el niño	Actividades típicas durante el día siempre que no incrementen los síntomas (p. ej., leer, mensajes de texto, tiempo usando pantallas). Empezar con 5-15 min cada vez y aumentar gradualmente	Retorno gradual a las actividades normales
2	Actividades escolares	Deberes, leer u otras actividades cognitivas fuera del aula	Aumento de la tolerancia al trabajo cognitivo
3	Vuelta a las clases a tiempo parcial	Introducción gradual de los deberes. Puede precisar asistencia a tiempo parcial o realizar más descansos durante la jornada	Aumento de las actividades académicas
4	Vuelta a las clases a tiempo completo	Progresión gradual de actividades escolares hasta tener buena tolerancia a un día completo normal de clases	Retorno completo a las actividades escolares y ponerse al día con el trabajo de clase perdido

De McCrory P, Meeuwisse WH, Dvorak et al: Consensus statement on concussion in sport the 5th international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. *Br J Sports Med* 51:838–847, 2017.

Tabla 708.3 Estrategia para el reinicio progresivo de la actividad deportiva

ETAPA	META	ACTIVIDAD	OBJETIVO EN CADA ETAPA
1	Actividad limitada por los síntomas	Actividades diarias que no reproduzcan síntomas	Reintroducción gradual a las actividades del colegio/trabajo
2	Ejercicios aeróbicos ligeros	Caminar o bicicleta estática con un ritmo lento o moderado. Sin entrenamiento de resistencia	Aumento de la frecuencia cardiaca
3	Ejercicios específicos del deporte	Ejercicios de correr o patinar. Sin actividades que puedan suponer impactos en la cabeza	Añadir movimiento
4	Entrenamiento sin contacto	Ejercicios de entrenamiento más duros (p. ej., entrenamiento de pases). Puede comenzar el entrenamiento de resistencia de forma progresiva	Ejercicio, coordinación y aumento de la actividad cognitiva
5	Entrenamiento de contacto completo	Tras el alta médica, participación en las actividades de entrenamiento normales	Restaurar la confianza y evaluar las habilidades funcionales por parte del entrenador
6	Reinicio de la actividad competitiva	Juego normal	

NOTA: Se recomienda un periodo inicial de 24-48 h de descanso físico relativo, así como cognitivo, antes de comenzar el retorno progresivo a la actividad deportiva.

Debe haber, por lo menos, 24 h (o más) en cada etapa de progresión. Si algún síntoma empeora con el ejercicio, el deportista debe volver a la etapa previa. Los ejercicios de resistencia deben añadirse únicamente en las etapas finales (etapa 3 o 4, como muy pronto). Si los síntomas persisten (p. ej., más de 10-14 días en adultos o más de 1 mes en niños), se debe derivar al deportista a un médico experto en el tratamiento de la conmoción cerebral.

De McCrory P, Meeuwisse WH, Dvorak J, et al: Consensus statement on concussion in sport—the 5th international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. *Br J Sports Med* 51:838–847, 2017.

Vuelta a la práctica deportiva

Ningún deportista debe reiniciar la práctica deportiva hasta haber vuelto al nivel de síntomas y de capacidad de llevar a cabo la carga de trabajo escolar previos a la lesión sin el uso de medicación. En cada deportista, la planificación de la vuelta debe ser individualizada y basarse en el ritmo de su recuperación; la mayoría de los jóvenes se recupera totalmente en 4 semanas. Un **protocolo de retorno a la actividad deportiva** proporciona una guía estructurada por la que los deportistas van progresando de forma gradual, a condición de que el deportista permanezca asintomático durante 24 horas en cada uno de los pasos (tabla 708.3). Si no reaparecen los síntomas, el deportista deberá esperar 5 días para completarlo y volver a jugar. Si reaparecen los síntomas, se recomienda al deportista que descansen hasta permanecer asintomático durante 24 horas, reanudándose la actividad en la etapa asintomática anterior. En esta coyuntura, es importante tener en cuenta los factores individuales que se sospeche que puedan prolongar la recuperación o aumentar la susceptibilidad del paciente. Existe evidencia que refleja que la adolescencia podría ser la época más vulnerable para presentar síntomas de forma persistente, y que las mujeres tienen mayor riesgo de gravedad y una recuperación más larga.

Después de sufrir una conmoción cerebral, un niño tiene entre 2-6 veces más probabilidades de sufrir otra conmoción cerebral. Este riesgo es mayor mientras el niño se recupera de la lesión inicial, dando lugar a una lesión rara, pero catastrófica, conocida como síndrome del segundo impacto. En esta lesión, vista con más frecuencia en niños deportistas, un impacto leve puede provocar inflamación cerebral y muerte. La existencia de conmociones cerebrales previas y repetidas se puede asociar a una recuperación más lenta de la faceta cognitiva, de los síntomas emocionales y de los físicos, que pueden precisar un abordaje multidisciplinario y

colaborativo. Aquellos con múltiples conmociones cerebrales pueden experimentar un efecto acumulativo que resulta en una dificultad para la atención y la concentración, pero se continúan investigando los efectos a largo plazo. Los **síntomas persistentes de conmoción** son otra complicación cuya característica principal son los síntomas de conmoción que persisten más allá del límite de tiempo esperable, sugerido recientemente como mayor de 4 semanas en niños. Las causas y las correlaciones aun no se han establecido, pero el tratamiento debe dirigirse a factores médicos, físicos y psicológicos específicos, incluyendo la posibilidad de desarrollar trastornos de ánimo. El tratamiento debe incluir ejercicio aeróbico adaptado a la limitación de los síntomas en aquellos pacientes con inestabilidad autonómica, poco acondicionamiento, terapia física para columna cervical o disfunción vestibular y/o terapia conductual para trastornos del ánimo u otras condiciones de salud mental. Los antecedentes de trastornos del ánimo o las migrañas previas a la lesión se han asociado con la persistencia de los síntomas durante más de 1 mes.

PREVENCIÓN

A pesar de la continua investigación y de los avances tecnológicos, los equipos de protección personal y los suplementos no han disminuido la gravedad o la incidencia de la conmoción cerebral en los deportes de equipo. Se han promovido legislaciones en relación con la conmoción cerebral en un intento de aumentar la concienciación, el reconocimiento y la calidad del cuidado sin mucho éxito. Por tanto, educar a los deportistas, los entrenadores, los funcionarios y los padres resulta primordial.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 709

Lesiones de la columna cervical

S. Derrick Eddy y Joseph A. Congeni

La actividad deportiva ha superado a los accidentes automovilísticos como la primera causa de lesiones de la columna cervical (involucrando primordialmente tejidos blandos) en los jóvenes mayores de 9 años de edad. El fútbol americano, el *hockey* y la lucha libre tienen la incidencia más alta en los Estados Unidos; a nivel internacional, el *rugby* tiene una incidencia casi igual de alta. Las lesiones de columna cervical catastróficas son raras, pero ocurren en su mayoría en el contexto del placaje en el *rugby* y el placaje en el fútbol americano.

La columna vertebral cervical normal tiene una curva lordótica, que le permite absorber y disipar las fuerzas de choque. Cuando el cuello se flexiona hacia delante, la columna vertebral se endereza y pierde esta propiedad de amortiguación. En esta posición de flexión, la carga axial aplica la fuerza a la parte superior de la cabeza y la transmite a través de la columna vertebral.

LESIONES DE LAS PARTES BLANDAS

La lesión más frecuente como consecuencia de un traumatismo en la cabeza y el cuello afecta a los músculos, los tendones y las estructuras ligamentosas. A pesar de que las distensiones, los esguinces y las contusiones son comunes, y se tratan con ejercicios cervicales, escapulotorácicos y estiramientos de hombro, se requiere una evaluación adecuada para descartar lesiones más graves. Incluso en ausencia de anomalías óseas, la columna cervical puede volverse inestable debido a la lesión de las partes blandas.

La laxitud vertebral se produce cuando se lesionan la mayoría de los restrictores ligamentosos. Cuando se compara con la vértebra adyacente, el desplazamiento horizontal debe ser de menos de 3,5 mm, y el desplazamiento angular de menos de 11 grados en las radiografías simples en flexión y extensión. Sin embargo, los deportistas más jóvenes tienen mayor laxitud basal, siendo estos criterios menos aplicables y, además, la contracción muscular puede enmascarar la inestabilidad aguda. Si existe sospecha de subluxación, aunque sea ínfima, se debe colocar un collarín cervical rígido y repetir las proyecciones de flexión/extensión a las 2-4 semanas, una vez que haya disminuido la inflamación y el espasmo. La pérdida de lordosis en la radiografía lateral se asocia con debilidad significativa de los músculos cervicales, particularmente los extensores cervicales. Las lesiones del disco son poco frecuentes en los pacientes pediátricos. En el diagnóstico diferencial de cualquier dolor cervical se debe considerar la rotura del anillo y la hernia discal (v. cap. 83).

LESIONES DE COLUMNA EN LOS PLACAJES DEPORTIVOS

Esta entidad clínica se caracteriza por cambios progresivos en la columna cervical, secundarios a una forma incorrecta de placaje. Los hallazgos en la radiografía simple consisten en: 1) estrechamiento del canal medular cervical, 2) pérdida o inversión de la lordosis cervical fisiológica, y 3) presencia de lesiones menores óseas o ligamentosas postraumáticas previas. Aunque los cambios en las reglas referentes a los choques en deportes de contacto han limitado los placajes con flexión forzada del cuello, esta entidad persiste.

Muchos expertos sostienen que esta condición debería descartarse al deportista para volver a jugar. Otros argumentan que si la fisioterapia y la rehabilitación son capaces de corregir la lordosis y se corrige la técnica indebida, entonces los deportistas no estarían en una situación de alto riesgo de lesión y podrían reanudar la actividad. No se dispone de datos y son necesarias más investigaciones para dar una respuesta definitiva.

FRACTURAS CERVICALES

Cualquier traumatismo cervical significativo debe ser considerado grave hasta que se descarte la gravedad mediante una adecuada exploración y las correspondientes pruebas de imagen. Aunque muchas fracturas cervicales son estables, un manejo o una evaluación inadecuados podrían terminar con resultados catastróficos. *Hasta que el paciente sea evaluado formalmente, debe ser inmovilizado y tratado como si sufriese una fractura cervical inestable* (v. cap. 83).

CALAMBRES

Los calambres, o sensación de descargas eléctricas, son lesiones unilaterales (*nunca bilaterales*) de los nervios periféricos que ocurren en algún lugar entre la raíz nerviosa cervical y el plexo braquial. Se han propuesto tres mecanismos: lesiones por estiramiento o tracción, lesiones por compresión y lesiones por traumatismo directo. La presentación típica es un episodio transitorio de dolor unilateral en una extremidad superior, con o sin parestesias. Los síntomas de las raíces C5 y C6 y del tronco superior son los más comunes. Se debe examinar en busca de debilidad, especialmente para la abducción y rotación externa del hombro y para la flexión del codo. La columna cervical debe tener un arco de movilidad completo indoloro y ausencia de dolor a la palpación. La prueba de compresión de Spurling es de gran ayuda en el diagnóstico de la radiculopatía cervical como causa de dolor en las extremidades superiores. Se sienta al paciente con el cuello inclinado hacia el lado afectado. En el caso de una prueba positiva, el dolor se reproduce con la compresión axial sutil. La prueba tiene una gran especificidad (~93%), pero una sensibilidad baja (~30%), lo que se traduce en que una prueba positiva indica probabilidad de radiculopatía cervical, aunque muchos pacientes con dicha radiculopatía no tendrán una prueba positiva.

Se puede reanudar la actividad deportiva el mismo día si el examen es tranquilizador. Esto requiere una resolución completa de los síntomas y un arco de movilidad y fuerza normales. Si existen múltiples episodios de calambres, síntomas bilaterales o los síntomas persisten durante más de una hora, se debe realizar una evaluación adicional antes de reanudar las actividades físicas.

TETRAPARESIA TRANSITORIA

La tetraparesia transitoria es un episodio neurológico temporal que incluye síntomas sensoriales, con o sin cambios motores. La tetraparesia transitoria también se conoce como *neuroapraxia medular cervical*, *síndrome de ardor de manos*, *conmoción espinal* o *conmoción de la médula*. La tetraparesia transitoria se puede dividir en tres tipos: plejia (pérdida completa de la función motora), paresia (debilidad motora) y parestesia (solo síntomas sensoriales). También hay un sistema de clasificación en tres grados: grado 1, con síntomas que duran menos de 15 minutos; grado 2, cuando los síntomas duran de 15 minutos a 24 horas; y grado 3, si los síntomas persisten más de 24 horas. La tetraparesia transitoria debe diferenciarse de un episodio de calambre o descarga eléctrica, y el deportista debe ser retirado de la actividad y considerarse la posibilidad de una lesión medular.

Los mecanismos de lesión incluyen la hiperextensión, la hiperflexión y la carga axial. Anatómicamente, cuando el cuello se hiperflexiona o hiperextiende, el canal medular se estrecha hasta en un 30%, lo que aumenta la probabilidad de lesión medular.

El *síndrome de ardor de manos* es la presentación más común. El deportista tiene intensas parestesias en ambas extremidades superiores. Esto sugiere un síndrome medular central e incluye ardor, hormigueo y pérdida de sensibilidad. Es necesario aplicar medidas de protección cervical completa en los atletas para evitar la progresión de la lesión deportiva.

La evaluación debe comenzar con radiografías simples en flexión y extensión si la columna es estable. Debe utilizarse la TC si se sospecha una fractura cervical. Se debe realizar una RM para evaluar alteraciones intrínsecas de la médula o una compresión medular o radicular en desarrollo. La estenosis de canal se expone más adelante.

La reanudación de la actividad deportiva en la tetraparesia transitoria es motivo de debate y no hay datos para guiar en la toma de decisiones. Algunos autores sostienen que un único episodio es una contraindicación para volver a realizar deportes de contacto, mientras que otros están de acuerdo en usar la tabla Return to Play (tabla 709.1) para determinar las contraindicaciones absolutas y relativas de la reanudación de la actividad. Si se permite que el deportista vuelve a jugar y se produce un segundo episodio de tetraparesia transitoria, es necesario repetir todo el proceso diagnóstico.

ESTENOSIS DE CANAL CONGÉNITA

La estenosis congénita del canal medular cervical predispone a un deportista a un mayor riesgo de lesión medular. Esta entidad puede ser un hallazgo casual durante la evaluación de otras patologías. El índice de Torg, la relación entre la anchura del cuerpo vertebral y la anchura del canal en la radiografía lateral (el punto de corte para la normalidad es de 0,7 o 0,8), continúa siendo de utilidad como prueba diagnóstica en determinados contextos clínicos. Actualmente, el «patrón de oro» es una RM que mide la estenosis con una anchura de canal menor de 13 mm entre C3 y C7, siendo su valor «normal» mayor de 15 mm.

La estenosis funcional se puede evaluar en una RM dinámica en flexión y extensión para ver si disminuye el espacio medular con el movimiento. La flexión o la extensión de la columna cervical causa el estrechamiento

Tabla 709.1 Reinicio de la actividad deportiva

SIN CONTRAINDICACIÓN PARA REINICIAR LA ACTIVIDAD DEPORTIVA	
Fracturas antiguas consolidadas, incluyendo:	Fractura C1 o C2 consolidada con arco de movilidad normal de la columna cervical. Fractura subaxial consolidada sin deformidad en el plano sagital Fractura asintomática de la apófisis espinosa de C7 por avulsión
Condiciones congénitas	Klippel-Feil (anomalía de un único nivel que no sea la articulación C0/C1) Espina bifida oculta
Condiciones degenerativas/ posquirúrgicas	Enfermedad discal cervical (sin cambios en el estado neurológico basal) Artrodesis cervical anterior de un único nivel con/sin instrumentación Laminotomía cervical posterior a uno o varios niveles
Calambres recurrentes	Menos de tres episodios de duración menor de 24 horas Debe tener un arco de movilidad cervical completo Sin déficit neurológico persistente
Tetraparesia transitoria	Episodio único Arco de movilidad cervical completo Examen neurológico normal No inestabilidad radiológica Reserva de médula normal (evidenciada mediante RM)
CONTRAINDICACIÓN RELATIVA PARA REINICIAR LA ACTIVIDAD DEPORTIVA	
Calambres/ quemazón	Síntomas prolongados de calambres/quemazón Tres o más calambres
Tetraparesia transitoria	Tetraparesia transitoria de más de 24 horas Más de un episodio con síntomas de cualquier duración
Posquirúrgica	Artrodesis cervical consolidada de dos niveles Artrodesis cervical posterior con/sin instrumentación
CONTRAINDICACIÓN ABSOLUTA PARA EL REGRESO A LA ACTIVIDAD DEPORTIVA	
Tetraparesia transitoria y uno o más de	Mielopatía cervical Malestar cervical continuo Arco de movilidad reducido Déficit neurológico añadido tras el traumatismo
Intervenciones quirúrgicas	Artrodesis C1 + C2 Laminectomía cervical Artrodesis cervical anterior o posterior de tres niveles
Lesiones de partes blandas	Laxitud ligamentosa asintomática (más de 11 grados de deformidad cifótica) Hipermovilidad C1 + C2 con un espacio entre el arco anterior del atlas y la apófisis odontoides mayor de 3,5 mm (adulto) y mayor de 4 mm (niño), p. ej., síndrome de Down (v. cap. 82) Hernia cervical sintomática
Otras condiciones, incluyendo:	Lesiones de la columna del defensor de fútbol americano Anomalía de Klippel-Feil multinivel (v. cap. 700.2) Fractura subaxial consolidada con cifosis sagital, alteración del plano coronal u ocupación del canal Espondilitis anquilosante Artritis reumatoide con alteraciones medulares Anomalías medulares (edema medular, compresión, etc.) Síndrome de Arnold-Chiari Invaginación basilar Asimilación occipital-C1 (occipitalización o unión) Estenosis de canal (anchura de canal menor de 13 mm entre C3 y C7)

Adaptada de Cantu R, Li YM, Abdulhamid M, Chin LS: Return to play after cervical spine injury in sports. *Curr Sports Med Rep* 12:14-17, 2013.



Fig. 709.1 Resonancia magnética (imagen sagital) que muestra una contusión medular (edema en la parte central de la médula). (De Krabak BJ, Kanarek SL: Cervical spine pain in the competitive athlete. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 22:459-471, 2011, Fig. 2.)

del canal debido a la posición relativa de la vértebra y del ligamento. Si la causa de la compresión es una lesión discal o una hipertrofia ligamentosa, el diámetro medido puede ser irrelevante. Esta disminución del «espacio de reserva» que rodea a la médula espinal sitúa al deportista en mayor riesgo de sufrir lesiones en comparación con la misma fuerza aplicada sobre una columna vertebral normal.

LESIÓN MEDULAR

La lesión de la médula espinal es la complicación más temida de los traumatismos cervicales y se clasifica en cuatro entidades. La hemorragia y la sección se consideran irreversibles y se asocian a lesión medular completa, mientras que la contusión y el edema se considera que tienen un mayor potencial de recuperación (fig. 709.1). Estas lesiones graves deben ser manejadas por médicos con experiencia en esta área.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 710

Lesiones por calor

Gregory L. Landry

Las lesiones por calor suponen la tercera causa de muerte asociada a la práctica deportiva en la enseñanza secundaria en EE. UU. Consisten en una secuencia de signos clínicos y síntomas que pueden ser desde leves (estrés por calor) hasta fatales (golpe de calor). Los niños son más vulnerables a las lesiones por calor que los adultos, porque tienen una mayor superficie corporal en relación al índice de masa corporal y producen más calor por kilogramo de peso corporal durante la actividad. La tasa de sudor es menor en niños y la temperatura a la que comienza la sudoración es más alta. Los niños tardan más en aclimatarse a ambientes más cálidos y húmedos (normalmente 8-12 días consecutivos de 30-45 minutos de exposición). Los niños también tienen un mecanismo de la sed menos acentuado, comparado

Tabla 710.1 El espectro de la enfermedad por calorCalambres por calor y deshidratación: REGRESO AL JUEGO
DE FORMA CAUTELOSA

Calambres musculares

Sed

Fatiga

Mareo

Sudoración

Enrojecimiento facial

Agotamiento por calor: RETIRAR DEL JUEGO

Mareos

Taquicardia

Cefalea

Náuseas

Vómitos

Pérdida de coordinación

Sudoración profusa

Temperatura central inferior a 40 °C (104 °F)

Golpe de calor: EMERGENCIA MÉDICA, LLAMAR AL 112

Temperatura central de 40 °C o superior

Piel seca y caliente

Fallo multiorgánico

Delirio

Convulsiones

Signos vitales anormales

De Merkel DL, Molony JT Jr. Medical sports injuries in the youth athlete: emergency management. *Int J Sports Phys Ther* 7:242-251, 2012, Table 4.

con los adultos, y pueden no consumir suficiente líquido durante el ejercicio para prevenir la deshidratación.

Generalmente se utilizan tres categorías para clasificar las lesiones por calor: calambres por calor, agotamiento por calor y golpe de calor (**tabla 710.1**). No obstante, los síntomas de la lesión por calor se solapan y agravan según aumenta la temperatura central. Los **calambres por calor** son la lesión por calor más común y suelen aparecer con la deshidratación leve y/o depleción salina, afectando preferentemente a los músculos de la pantorrilla y los isquiotibiales. Tienden a aparecer en actividades prolongadas, cuando se ha alcanzado la fatiga muscular y la pérdida de agua y sodio empeoran. Responden a rehidratación oral con soluciones con electrólitos y estiramientos suaves. El atleta puede volver a entrenar cuando haya recuperado la capacidad funcional normal. El **síncope por calor** es un desvanecimiento después de un ejercicio prolongado atribuido a una disminución del tono vasomotor y a la deplección de volumen intravascular; responde a fluidos, enfriamiento y reposo en decúbito. El **edema por calor** es un edema leve de manos y pies durante la exposición inicial al calor; se resuelve con la aclimatación. La **tetanía por calor** consiste en hormigueos o espasmos causados por una hiperventilación secundaria al calor. Responde al traslado a un entorno más fresco y a la disminución de la frecuencia respiratoria (o inspirando el aire exhalado en una bolsa).

El **agotamiento por calor** es una lesión moderada con temperatura central de 37,7-39,4 °C (100-103 °F). La capacidad deportiva está claramente afectada, pero la disfunción del sistema nervioso central, de existir, es leve. Se manifiesta como cefalea, náuseas, vómitos, mareo, ortostatismo, debilidad, piloerección y posible síncope. El tratamiento incluye el traslado a un entorno fresco, enfriar el cuerpo con ventiladores, retirar el exceso de ropa y colocar hielo en las ingles y las axilas. Si el paciente no es capaz de tolerar la rehidratación oral, están indicados los fluidos intravenosos. Los pacientes deberán ser monitorizados, incluyendo la temperatura rectal, para buscar los signos de golpe de calor. Si no se alcanza una mejoría rápida se recomienda el traslado a un servicio de urgencias.

El **golpe de calor** es una situación grave que se manifiesta por alteraciones del sistema nervioso central y potenciales lesiones tisulares. Es una emergencia médica; la *tasa de mortalidad es del 50%*. El golpe de calor por ejercicio se caracteriza por sudoración profusa y se relaciona con el esfuerzo intenso, mientras que el golpe de calor «clásico», con piel seca y caliente se produce en personas mayores o enfermos crónicos y es de instauración lenta (días). La temperatura rectal suele ser mayor de 40 °C (104 °F). Hay lesiones importantes en el corazón, el cerebro, el hígado, los riñones y los músculos, con posibles consecuencias fatales si no se trata. El tratamiento consiste en el enfriamiento inmediato del cuerpo en su totalidad mediante inmersión en agua fría. Se debe monitorizar de forma continua la vía aérea, la ventilación, la circulación,

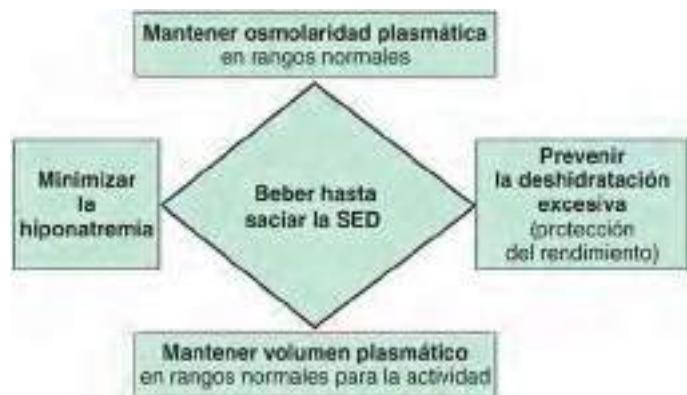


Fig. 710.1 Estrategia de recomendaciones primarias de ingesta de líquido para prevenir los síntomas de la hiponatremia asociada al ejercicio. (De Hew-Butler T, Rosner MH, Fowkes-Godek S, et al: Statement of the third international exercise-associated hyponatremia consensus development conference, Carlsbad, California, 2015. Clin J Sport Med 25[4]:303-320, 2015, Fig. 1, p. 313.)

la temperatura central y el estado del sistema nervioso central. Hay que suspender el enfriamiento rápido una vez que la temperatura central sea de, aproximadamente, 38,3-38,9 °C (101-102 °F). Un aporte de fluidos por vía intravenosa a ritmo de 800 ml/m² en la primera hora con suero salino fisiológico o solución Ringer lactato mejora el volumen intravascular y la capacidad corporal de disipar el calor. Es preciso el traslado inmediato a un servicio de urgencias. Se necesitará una autorización del médico antes de retornar al ejercicio.

La deshidratación es común a todas las lesiones; en consecuencia, las medidas para prevenir la deshidratación pueden prevenir a su vez la lesión por calor. Normalmente, la sed es un indicador adecuado del estado de hidratación; la reposición excesiva de líquido, por encima de las pérdidas de orina y sudor, predispone a la hiponatremia. Los atletas de deportes de resistencia deben tener cuidado de no beber tras saciar la sed. La deshidratación moderada (2-3%) normalmente no afecta al rendimiento y no causa calambres, fatiga o golpe de calor por sí sola. La hiponatremia (Na <135 mmol/l), asociada al ejercicio, puede ser asintomática o presentar síntomas (mareo, náuseas, dolor de cabeza, confusión, edema cerebral) y se puede observar con frecuencia en deportes de resistencia (maratón, triatlón, ciclismo, natación), fútbol americano, senderismo o entrenamientos de militares o de policías. Los factores de riesgo más importantes son beber agua en exceso o bebidas deportivas hipotónicas, el aumento de peso durante el ejercicio, una duración del ejercicio de más de 4 horas, la rápida disposición de líquidos, la inexperience o el ritmo lento.

Se debe advertir a los atletas de que deben hidratarse antes del ejercicio, y de que deberían beber hasta saciar la sed (**fig. 710.1**). Las bebidas deben contener sodio y no deben de ingerirse en exceso.

Durante un partido de fútbol americano, los descansos programados cada 20-30 minutos sin el casco, para disipar el calor, pueden disminuir la cantidad de calor acumulado. Se deben programar los partidos y las competiciones a primera hora de la mañana o a última hora de la tarde para evitar la parte más calurosa del día. Se han publicado guías de actuación sobre la modificación de la actividad en relación a la temperatura y la humedad (**fig. 710.2**). La ropa adecuada, como pantalón corto y camiseta, y no llevar casco pueden ayudar a mejorar la disipación del calor. Puede ser útil medir el peso corporal antes y después del ejercicio para determinar la cantidad de líquido que es necesario reponer (235 cc por cada 450 g de peso perdido). Se recomienda una adaptación gradual a la temperatura cuando se entrena o se realice ejercicio en ambientes cálidos.

Los líquidos con electrólitos y carbohidratos son más importantes para los individuos que hacen ejercicio durante más de 1 hora. La mayoría de la gente no debería consumir los suplementos de sales, debido a su riesgo de producir hipernatremia y retardo en el vaciado gástrico. Si el exceso de la ingesta de líquido produce hiponatremia, los suplementos de sales no evitarán la disminución sérica de sodio. Pueden ser útiles en un individuo con una alta tasa de sudoración o con calambres recurrentes por calor.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

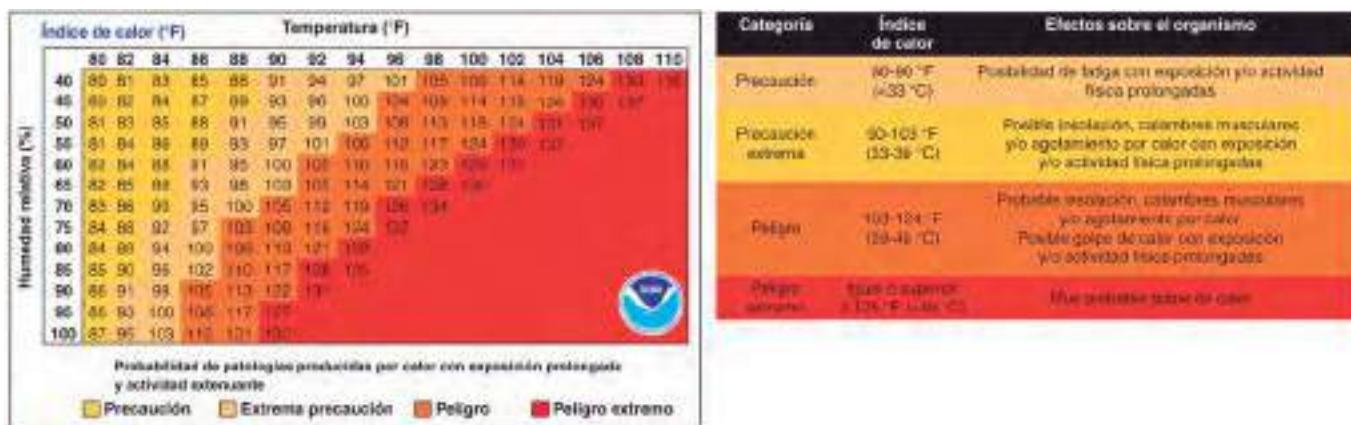


Fig. 710.2 Índice del golpe de calor. Para determinar el índice del golpe de calor utilizando esta tabla, es necesario conocer la temperatura ambiente y la humedad. Por ejemplo, si la temperatura ambiente es de 100 °F y la humedad relativa es del 55%, el índice de golpe de calor será de 124 °F. Cuando la humedad relativa es baja, la temperatura aparente puede ser menor que la temperatura ambiental. T, temperatura ambiente (F); R, humedad relativa (porcentaje). (Por cortesía de National Weather Service, United States National Oceanic and Atmospheric Administration. <https://www.weather.gov/ama/heatindeindex>.)

Capítulo 711

Atletas femeninas: problemas menstruales y riesgo de osteopenia

Gregory L. Landry

El entrenamiento físico en mujeres jóvenes puede afectar de forma adversa a la función reproductiva y al estado de mineralización ósea, especialmente cuando se combina con una restricción calórica (fig. 711.1; v. caps. 41 y 142).

La mayor parte de la masa ósea se adquiere durante la segunda década (v. cap. 726). Aproximadamente, el 60-70% de la masa ósea en el adulto está determinada genéticamente, y en el resto influyen tres factores controlables: el ejercicio, el aporte de calcio y los esteroides sexuales, básicamente los estrógenos. El ejercicio promueve la mineralización ósea en la mayoría de las mujeres jóvenes y es, por tanto, altamente recomendable. En mujeres con trastornos de la conducta alimentaria, y en aquellas que hacen ejercicio hasta el extremo de una pérdida de peso excesiva con **amenorrea u oligomenorrea**, la práctica del mismo puede ser perjudicial para el contenido mineral del hueso, lo que resulta en una reducción del contenido mineral óseo u **osteopenia**.

En concreto, es la mineralización ósea la afectada negativamente por la amenorrea (la ausencia de menstruación durante 3 o más meses consecutivos). En esto influyen también los patrones de alimentación anormal o *trastornos de la conducta alimentaria*. Cuando todo ocurre a la vez (trastornos de la conducta alimentaria, amenorrea y osteoporosis), se produce la **tríada de la atleta femenina**. Una definición más inclusiva se refiere a la interrelación entre la disposición de energía, la función menstrual y la densidad mineral ósea, ya que los atletas se distribuyen en un espectro entre salud y patología (v. fig. 711.1). En las visitas de control de salud y en las exploraciones físicas preparticipación se debe prestar especial atención a la detección selectiva de los componentes patológicos de la tríada (tabla 711.1).

Las alteraciones menstruales (tales como la **amenorrea**) se producen por la supresión de la secreción hipotalámica pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (fig. 711.2; v. cap. 142.1). Se considera que la amenorrea se produce por la disminución de la disponibilidad de energía, definida como la ingesta de energía menos el gasto energético. Se cree que la disponibilidad de energía por debajo de un umbral de 30 kcal/kg/día de masa corporal magra da lugar a trastornos menstruales. También parece ser que los balances energéticos negativos disminuyen los niveles de leptina, lo que afecta tanto al estado nutricional como al sistema reproductivo. Otras causas a descartar son el embarazo (v. cap. 144), los tumores hipofisarios, los trastornos tiroideos, el síndrome del ovario poliquístico (v. cap. 567), el uso de

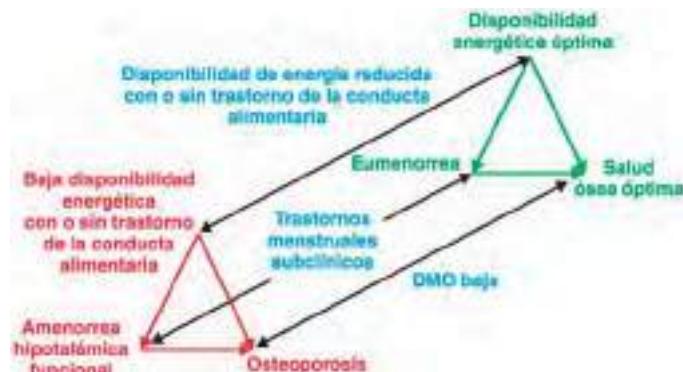


Fig. 711.1 Espectro de la tríada de la atleta femenina. Los tres componentes interrelacionados de la tríada de la atleta femenina son: la disponibilidad de energía, el estado menstrual y la salud ósea. La disponibilidad energética afecta directamente al estado menstrual y, en consecuencia, la disponibilidad de energía y el estado menstrual afectan directamente a la salud ósea. La salud óptima se caracteriza por una disponibilidad energética óptima, eumenorrea y salud ósea óptima, mientras que en la otra punta del espectro, la presentación más severa de la Tríada de la Atleta Femenina se caracteriza por una baja disponibilidad de energía, con o sin trastornos de la conducta alimentaria, amenorrea hipotalámica funcional y osteoporosis. La condición de una atleta se desplaza a lo largo del espectro a diferentes ritmos, dependiendo de su dieta y su conducta deportiva. DMO, densidad mineral ósea. (Adaptada de Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, et al: American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad. Med Sci Sports Exerc 2007;39:1867-1868.)

anabolizantes androgénicos (v. caps. 140 y 712) y los efectos colaterales de otros fármacos.

El estado de hipoestrogenismo de la amenorrea predispone a la atleta a la osteopenia, con riesgo de fracturas de estrés, especialmente en la columna y en las extremidades inferiores. Si pasa desapercibida, la pérdida de masa ósea es parcialmente irreversible a pesar del retorno de la menstruación, la terapia estrogénica o los suplementos de calcio. El cribado rutinario por densitometría no está recomendado, pero puede ayudar al seguimiento y retorno a la actividad en los casos más graves.

Hay tres trastornos de la conducta alimentaria que pueden presentarse en el contexto de la amenorrea. La **anorexia nerviosa** se produce cuando el peso es menor del 85% del peso ideal, con evidencia de inanición que se manifiesta con síntomas de bradicardia, hipotermia e hipotensión o taquicardia ortostática. La **bulimia nerviosa** se manifiesta como episodios recurrentes (por lo menos una vez por semana) de atracones, con una sensación de falta de control de la sobreingesta durante el episodio, y

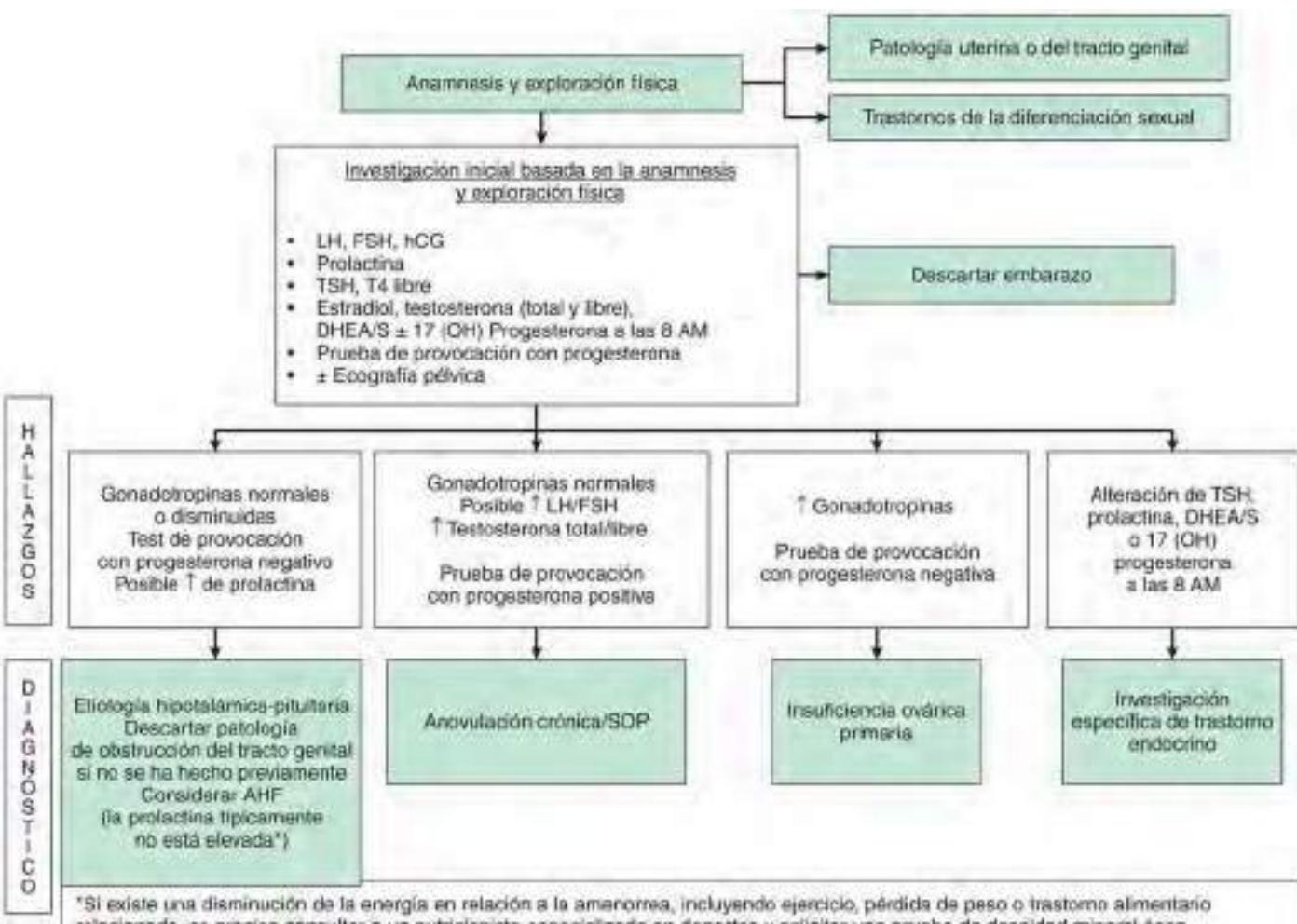
Tabla 711.1

Preguntas de evaluación del panel de consenso de la tríada*

- ¿Has tenido alguna vez la menstruación?
- ¿Qué edad tenías cuando tuviste la menstruación por primera vez?
- ¿Cuándo ha sido tu periodo menstrual más reciente?
- ¿Cuántas veces has tenido la menstruación en los últimos 12 meses?
- ¿Estás tomando actualmente alguna hormona femenina (estrógeno, progesterona o anticonceptivos orales)?
- ¿Te preocupa tu peso?
- ¿Estás intentando o alguien te ha recomendado ganar o perder peso?
- ¿Sigues algún tipo de dieta o evitas ciertos alimentos o grupo de alimentos?
- ¿Alguna vez has tenido un trastorno de la conducta alimentaria?
- ¿Alguna vez has tenido una fractura por estrés?
- ¿Alguna vez te han dicho que tienes una densidad mineral ósea disminuida (osteopenia u osteoporosis)?

*El panel de consenso de la tríada recomienda realizar estas preguntas de cribado en el momento de la evaluación preparticipativa deportiva.

De De Souza MJ, Nattiv A, Joy E, et al: 2014 female athlete triad coalition consensus statement on treatment and return to play of the female athlete triad. *Br J Sports Med* 48:289, 2014, Box 1, p. 3.



*Si existe una disminución de la energía en relación a la amenorrea, incluyendo ejercicio, pérdida de peso o trastorno alimentario relacionado, es preciso consultar a un nutricionista especializado en deportes y solicitar una prueba de densidad mineral ósea (la localización de la prueba se basará en la edad de la paciente: columna y el resto del cuerpo para niñas mayores y adolescentes; columna y cadera para mujeres adultas); Derivar o consultar con endocrinólogo si no tiene experiencia en el tratamiento.

Fig. 711.2 Algoritmo de la amenorrea. La evaluación clínica recomendada de una atleta con amenorrea primaria o secundaria, así como oligomenorrea prolongada, incluye anamnesis y exploración física, pruebas de laboratorio de inicio y de control y un diagnóstico elaborado por un médico. La derivación o interconsulta a endocrinología se recomienda si el médico que ofrece el diagnóstico no tiene experiencia en amenorrea hipotalámica funcional o en otras etiologías de la amenorrea. AHF, amenorrea hipotalámica funcional; DHEA/S, dehidroepiandrosterona sulfato; FSH, hormona folículo-estimulante; hCG, gonadotropina coriónica humana; LH, hormona luteinizante; SOP, síndrome de ovario poliquístico; TSH, hormona estimulante de tiroides. (Modificada de Jameson JL, De Groot LJ, Illingworth P. Amenorrhea, anovulation, and dysfunctional uterine bleeding. En Jameson JL, De Groot LJ, editors: Endocrinology adult and pediatric, ed 6, St. Louis, MO, 2010, Saunders, pp 2341-2355.)



Fig. 711.3 Tratamiento de la triada de la atleta femenina. Los tres componentes de la triada se recuperan a diferentes ritmos con el tratamiento adecuado. La recuperación del estado energético se observa, normalmente, tras días o semanas de incremento en la ingesta energética y/o disminución del gasto energético. Generalmente, la recuperación del estado menstrual se observa tras meses de incremento en la ingesta energética y/o disminución del gasto energético, lo que mejora el estado energético. La recuperación de la densidad mineral ósea puede no observarse hasta años después de la mejoría del estado energético. IGF-1, factor de crecimiento insulínico tipo 1. (De De Souza MJ, Nattiv A, Joy E, et al: 2014 female athlete triad coalition consensus statement on treatment and return to play of the female athlete triad. Br J Sports Med 48:289, 2014, Fig. 3, p. 7.)

episodios recurrentes de conductas compensatorias. La tercera categoría, **trastornos inespecíficos de la conducta alimentaria**, incluye los trastornos que no cumplen los criterios de las dos entidades anteriores. Muchas mujeres jóvenes que previamente fueron diagnosticadas con trastornos inespecíficos de la conducta alimentaria tienen un diagnóstico específico de anorexia o bulimia. Los signos de un trastorno de la conducta alimentaria son la pérdida de peso, la restricción del alimento, la depresión, la fatiga y el empeoramiento del rendimiento deportivo, así como la preocupación por las calorías y el peso. La atleta puede evitar situaciones que impliquen consumo de comida, o esconder la comida y deshacerse de ella. Los signos y síntomas incluyen la depleción grasa, el desgaste muscular, el empeoramiento de la bradicardia respecto a la basal, la hipotensión ortostática, el estremecimiento, la intolerancia al frío, la hipotermia, los problemas de motilidad gástrica y, en algunos casos, el lanugo (v. cap. 41). Las anomalías electrolíticas pueden llevar a arritmias cardíacas. Los problemas psiquiátricos (depresión [v. cap. 39], ansiedad [v. cap. 38], riesgo suicida [v. cap. 40]) son de alta incidencia en esta población.

Para el tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria, el control de los síntomas es crucial. El primer escalón es concienciar a la atleta sobre la conducta anormal y el peso saludable. En general, el ejercicio no está recomendado si el peso corporal es menor del 85% del ideal, aunque hay excepciones, especialmente si la atleta es eumenorreica. Si la atleta es incapaz de aumentar el peso solo con nutrición y consejo médico, entonces se recomienda la consulta al psicólogo (fig. 711.3).

La mayoría de las atletas no admiten inicialmente el problema, y muchas no son conscientes de las serias consecuencias físicas. Una técnica útil para concienciar a estas atletas es indicarles claramente las repercusiones sobre el rendimiento. La educación sobre pérdida de fuerza, resistencia y concentración puede ser un factor de motivación para el tratamiento. A menudo debe involucrarse a la familia de la atleta, y se debe motivar a la atleta para que les cuente lo necesario. La referencia al psicólogo o psiquiatra es importante en el abordaje multidisciplinar del tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria. Es importante que el médico evalúe la salud física de la atleta, mientras que el profesional de salud mental abordará los aspectos mentales de los trastornos de la conducta alimentaria.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 712

Ayudas ergogénicas

Gregory L. Landry

Véase también el capítulo 140.

Las ayudas ergogénicas son sustancias utilizadas para incrementar el rendimiento, muchas de las cuales son suplementos no regulados (tabla 712.1). La Ley de Salud y Educación de los Suplementos Nutricionales (*Dietary Supplement Health and Education Act*) de 1994 limita la capacidad de la Food and Drug Administration estadounidense para regular los productos etiquetados como suplementos. Varios agentes tienen efectos colaterales importantes, sin haber demostrado efecto ergogénico. En 2016, la Academia Americana de Pediatría publicó un comunicado condenando su uso en niños y adolescentes. La Ley de Sustancias Controladas (*Controlled Substance Act*) de 2004 declaró ilegal la compra de suplementos esteroideos como el androstenediol y la androstanediona, con la excepción de la deshidroepiandrosterona (DHEA).

La prevalencia del uso de esteroideos durante toda la vida es mayor entre los varones jóvenes en los Estados Unidos; en 2014, entre una amplia muestra representativa, el 3-4% de los varones en la escuela media y el 5-6% de los de bachillerato habían utilizado esteroideos para obtener una mejora muscular; en el Proyecto Europeo de Vigilancia Escolar sobre Consumo de Alcohol y otras Drogas (*European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*) se observó que el 1% de los jóvenes europeos refiere el uso de algún esteroide. Los esteroideos en forma oral, inyectable y crema tópica se usan en diversos patrones. *Cíclico*, es un término utilizado para describir la toma de dosis múltiples de esteroideos durante un periodo, cese y reinicio. *Superpuesto*, describe el uso de diferentes tipos de esteroideos en formas tanto oral como inyectable. *Piramidal*, hace referencia al aumento lento de la dosis de esteroideos hasta un pico máximo y, a continuación, ir disminuyéndola de forma progresiva.

Los **esteroideos anabólico-androgénicos** han sido utilizados a dosis suprafisiológicas por su capacidad de incrementar la masa y la fuerza muscular y de disminuir la grasa corporal. Existen evidencias que apoyan el aumento

Tabla 712.1 Características de las sustancias ergogénicas más frecuentes

SUSTANCIA ERGOGÉNICA	EFFECTOS DESEADOS	EFFECTOS ADVERSOS IMPORTANTES	EFFECTOS ADVERSOS MENORES	ESTATUS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Esteroides androgénico-anabólicos ¹	Aumento de tamaño muscular, fuerza, masa corporal magra; disminución de grasa corporal	Atrofia testicular, enfermedad CV, ateroesclerosis, enfermedad miocárdica, disfunción hepática, cáncer	Acné, ginecomastia	Prohibido por el COI y todas las organizaciones deportivas importantes	Oral, tópica, inyectable
Creatina	Aumento de la fuerza, potencia, rendimiento de esprint, trabajo total hasta la fatiga, fuerza/potencia máxima; disminución en umbral de lactato; aumento de peso y masa magra corporal	Golpe de calor	Deshidratación	Permitido	Oral
Hormona humana del crecimiento ²	Puede incrementar la masa magra corporal y disminuir la grasa corporal	Síndrome del túnel del carpo, hipertensión intracraneal, enfermedad CV, hiperlipidemia, resistencia a la insulina	Artralgias	Prohibida por el COI y Federaciones Internacionales	Inyectable
Anfetaminas/estimulantes ^{3,4}	Aumento del estado de alerta y metabolismo; puede aumentar la fuerza, potencia muscular, velocidad, aceleración, potencia aeróbica, capacidad anaeróbica y resistencia	Arritmias, agotamiento por calor, convulsiones, infarto de miocardio, muerte súbita	Agitación, malestar gastrointestinal, cefalea, insomnio, alucinaciones	Prohibido por el COI, NCAA, NFL	Oral, inyectable, inhalable
Eritropoyetina/dopaje sanguíneo	Aumenta la capacidad de transporte de oxígeno, resistencia	Hipertensión, infarto de miocardio, embolismo pulmonar, reacción inmunológica	Cefalea	Prohibida por el COI y las organizaciones deportivas importantes	Inyectable
Beta-hidroxi-beta-metilbutirato	Puede incrementar la masa magra corporal, fuerza muscular y potencia; mejora la recuperación	Desconocidos	Desconocidos	Permitida	Oral
Suplementos proteicos	Aumento de masa corporal magra, mejora la curación	Desconocidos en atletas previamente sanos	Desconocidos	Permitidos	Oral

¹Incluidos moduladores selectivos del receptor de andrógenos e inhibidores de la aromatasa o moduladores del receptor de estrógenos.

²Incluidos varios factores del crecimiento (IGF-1, etc.).

³La cafeína se usa frecuentemente y sigue estando permitida por la AMA.

⁴Incluidos varios agonistas beta-2 prohibidos por la AMA, excepto cuando se utilizan como tratamiento del asma dentro de límites terapéuticos.

AMA, Agencia Mundial Antidopaje; COI, Comité Olímpico Internacional; CV, cardiovascular; GI, gastrointestinal; LDH, lactato deshidrogenasa; NCAA, National Collegiate Athletic Association (Asociación Nacional de Atletas Colegiados); NFL, National Football League (Liga nacional de fútbol americano).

Modificada de Momaya A, Fawal M, Estes R: Performance-enhancing substances in sports: a review of the literature. Sports Med 45:517-531, 2015, Table 1, p. 519.

de la masa muscular y la fuerza; los efectos parecen estar relacionados con la acción miotrófica a nivel de los receptores androgénicos, así como con el antagonismo competitivo en los receptores corticoides que median el catabolismo. Sin embargo, tienen importantes efectos colaterales endocrinológicos, como disminución del recuento espermático y atrofia testicular en varones, e irregularidades menstruales y virilización en mujeres. Entre los problemas hepáticos se incluyen la elevación de las transaminasas y de la gammaglutamiltransferasa, la ictericia, la peliosis hepática y diversos tumores, incluido el carcinoma hepatocelular. Existe evidencia de que los esteroides anabólico-androgénicos pueden causar, asimismo, problemas cardiovasculares, incluida la hipertensión arterial, la disminución de las lipoproteínas de alta densidad, el aumento de las lipoproteínas de baja densidad, el incremento de la homocisteína y la intolerancia a la glucosa. Los efectos psicológicos posibles incluyen agresividad, diversos trastornos de la personalidad y otros problemas psicológicos (ansiedad, paranoia, manía, depresión, psicosis). Los hallazgos de la exploración física en varones incluyen ginecomastia, atrofia testicular, ictericia, alopecia de patrón masculino, acné y estrías marcadas. En mujeres puede aparecer hirsutismo, voz grave, hipertrofia del clítoris, alopecia con patrón masculino, acné y estrías marcadas.

Los **precursores de la testosterona** (también conocidos como *prohormonas*) incluyen la androstendiona y la DHEA. Su uso en la población adolescente ha aumentado considerablemente, junto con los informes de su uso en atletas de alto rendimiento. Tienen efecto androgénico pero no se ha demostrado que sean anabolizantes. De ser anabolizantes actuarían

aumentando la producción de testosterona. También aumentan la producción de metabolitos estrogénicos. Los efectos colaterales son similares a los de los esteroides anabólico-androgénicos y superan con mucho cualquier beneficio ergogénico. Desde enero de 2005 estas sustancias no pueden ser dispensadas sin prescripción.

La **creatina** es un aminoácido almacenado, fundamentalmente, en el músculo esquelético. Su característica principal es la capacidad de refosforilar la adenosina difosfato a adenosina trifosfato, incrementando de este modo el rendimiento muscular. Su uso ha aumentado, especialmente desde que otros suplementos han sido retirados del mercado. Un 30% de los jugadores de fútbol americano en enseñanza secundaria ha usado creatina. Existe evidencia de que la creatina realza la fuerza y la función en el ejercicio intenso cuando se utiliza durante el entrenamiento. No hay evidencia de que la creatina afecte a la hidratación o a la termorregulación. Respecto a la producción de nefritis, no está demostrado por estudios controlados. No obstante, hay algunos estudios a largo plazo que están evaluando el uso de la creatina.

La **cafeína** es un ingrediente activo en las bebidas energéticas y en algunos suplementos deportivos de resistencia. Más problemática como bebida energética cuando se combina con alcohol, la ingesta excesiva de cafeína puede provocar taquicardia, gastritis, náuseas, vómitos y excitación del sistema nervioso central. Las sobredosis pueden resultar en convulsiones, arritmias e hipotensión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 713

Deportes específicos y lesiones asociadas

Amy E. Rabatin, Sherilyn W. Driscoll,
Elena J. Jelsing y Kevin P. Murphy

PARTICIPACIÓN EN LOS DEPORTES, ESPECIALIZACIÓN TEMPRANA, RIESGO DE LESIÓN Y AGOTAMIENTO

Se estima que 60 millones de jóvenes, entre los 6 y los 18 años, participan en disciplinas deportivas organizadas; de estos, 44 millones participan en múltiples deportes. También se ha estimado que un 69% de niñas y un 75% de niños entre los 8 y los 17 años participan en, al menos, un equipo o club de algún deporte. Participar en actividades deportivas da a los niños la oportunidad de desarrollar la autoestima y las habilidades de liderazgo, promueve la socialización entre compañeros y mejora la salud general y la condición física. Algunos padres animan a sus hijos a participar en un solo deporte porque piensan que esto les permitirá centrarse más tiempo en habilidades deportivas específicas e incrementará la probabilidad de que su hijo sea seleccionado para equipos de élite, obtenga una beca escolar o un contrato profesional. Los deportistas podrían sentirse presionados también por los entrenadores. Sin embargo, solo del 0,2 al 0,5% de los deportistas de instituto de las escuelas de Estados Unidos alcanzan el nivel profesional; los deportistas olímpicos empiezan a entrenar en su deporte principal a una edad mayor que la de sus compañeros de menor nivel y, en general, participan en dos deportes antes de, o en paralelo a su deporte principal. Un estudio en los colegios reveló que el 70% de los deportistas encuestados no se especializó en su deporte hasta los 12 años y que el 88% participaba en más de un deporte. Los deportistas multideportivos, en general, tienen un conjunto de habilidades más diverso, pueden transferir habilidades de un deporte a otro, tienen un menor riesgo de **lesiones por sobrecarga**, una menor tasa de **agotamiento** o «hartazgo» y, por tanto, es menos probable que dejen el deporte a una edad temprana. La exposición a múltiples deportes también permite al deportista identificar el deporte que más disfruta.

El riesgo de lesión en los deportes incrementa con la edad y el volumen de entrenamiento. En general, hay un incremento en el riesgo de lesión si un deportista joven realiza más horas de entrenamiento en un deporte específico de lo adecuado para su edad. Además, entrenar más de 16 horas a la semana está asociado, de forma significativa, con un elevado riesgo por lesión. Cuando los deportistas jóvenes superan sus horas semanales en deportes organizados en relación a las horas semanales en deportes no organizados al aire libre en una relación 2:1, son más propensos a sufrir una lesión grave por sobrecarga. Estas lesiones, exclusivas de los deportistas jóvenes, incluyen lesiones de apófisis y lesiones por estrés fisiario, secundarias a la reducción de masa muscular, una mayor hipermovilidad de las articulaciones y un desequilibrio entre crecimiento y fuerza. Las lesiones por sobrecarga y las fracturas ocurren con mayor probabilidad durante los brotes de crecimiento del adolescente dado que las fisias, la apófisis y las superficies articulares en fase de rápido crecimiento son menos resistentes a las fuerzas de tensión, corte y compresión que los huesos maduros o los huesos prepubescentes más inmaduros, así como por la disminución del flujo sanguíneo a las fisias. Otro factor de riesgo por lesiones de sobrecarga entre la población joven es la sobreprogramación secundada por la participación en un largo número de eventos competitivos a edades tempranas. Estos eventos suelen incluir torneos, que consisten en múltiples juegos en un corto periodo de tiempo. Este tipo de programas no permiten tiempo suficiente para descansar y recuperarse.

La **especialización en deportes** se define como «participar en un solo deporte durante más de 8 meses al año, eligiendo un deporte principal y/o dejando el resto de deportes para enfocarse en uno solo». Los deportistas que se especializan temprano refieren, en ocasiones, ansiedad y estrés secundarios a la preocupación excesiva por el fracaso, al intento por cumplir las expectativas de los adultos o a la presión parental para participar o desempeñarse a un cierto nivel; a menudo, sienten la pérdida de control sobre las decisiones relacionadas con el deporte. Todas estas sensaciones pueden contribuir al *burnout* o agotamiento o «hartazgo», que puede conducir a dejar de practicar deporte de forma temprana y, en última instancia, a incrementar la inactividad como adulto. Para reducir el riesgo de lesión por sobreuso y *burnout*, se debería limitar el tiempo de participación semanal y anual, así como ciertos movimientos específicos de un deporte y asegurar períodos

adequados de descanso y recuperación. Por tanto, se ha recomendado que «el entrenamiento intenso en un solo deporte para la exclusión de otros debería ser retrasado hasta la adolescencia para optimizar el éxito y minimizar las lesiones, el estrés y el agotamiento».

FÚTBOL AMERICANO

El fútbol americano es el deporte con el mayor número de participantes en Estados Unidos (sobre todo a nivel de institutos) y con el mayor número y tasa de lesiones. Muchas de estas lesiones son relativamente menores y, en comparación con las lesiones en muchos otros deportes, son menos graves, como se evidencia por el menor número de días perdidos por lesión. La edad, el peso y la posición en la que se juega contribuyen al riesgo de lesión, siendo los jugadores mayores, los de mayor peso, los jugadores que corren hacia atrás y los *line backers* los que tienen mayores tasas de lesión. Las lesiones más comunes en el fútbol americano incluyen esguinces articulares, lesiones musculares y contusiones, siendo las extremidades inferiores las que se lesionan con mayor frecuencia.

Aunque la mayoría de las lesiones deportivas catastróficas en Estados Unidos se han producido en el fútbol americano, son lesiones poco frecuentes. Una lesión catastrófica se define como una lesión fatal o grave, con o sin discapacidad funcional severa permanente. Las lesiones discapacitantes incluyen lesiones de columna cervical y lesiones cerebrales.

Las lesiones en la cabeza y el cuello en el fútbol americano incluyen conmoción, esguince cervical y plexopatía braquial. Comparada con otros deportes, la lesión cerebral (conmoción) (v. cap. 708) ocurre con mayor frecuencia en el fútbol americano, debido a la continua exposición al contacto durante los entrenamientos y los partidos, aunque ocurren más conmociones en los partidos que en los entrenamientos. Cuando se comparan con otros deportes, las lesiones de la columna cervical tienen lugar en mayor proporción en el fútbol americano, dado el riesgo aumentado de contacto a alta velocidad, con flexión del cuello y carga axial. El bloqueo adecuado y el placaje con el cuello extendido en lugar de flexionado son esenciales para ayudar a reducir el riesgo de lesión de la columna cervical. Aunque no se ha comprobado que reduzca la tasa de conmoción, los cascos pueden ayudar a reducir los traumas faciales y dentales y sirven de protección para los golpes laterales en la cabeza. Un **calambre** o **quemazón** representa una neuroapraxia del plexo braquial (v. cap. 709). Esta es la lesión nerviosa más frecuente en el fútbol americano y se origina como resultado de una tracción, compresión o un golpe directo sobre las raíces nerviosas cervicales superiores del plexo braquial, causada por una flexión lateral brusca del cuello.

El **agotamiento por calor** es posible en deportistas pediátricos debido a los factores fisiológicos, incluyendo la producción aumentada de calor por peso corporal, la deficiente disipación de calor y la mayor temperatura corporal asociada con deshidratación. Esta última, asociada a alteraciones electrolíticas y a la inadecuada aclimatación incrementa, el riesgo de agotamiento por calor. El riesgo de dicho agotamiento se puede reducir con una hidratación apropiada antes, durante y después del entrenamiento, evitando practicar deporte a temperaturas o humedades elevadas, utilizando prendas transpirables y claras, quitándose el casco entre juegos y evitando ciertos medicamentos, como los antihistamínicos, los anticolinérgicos, los estimulantes y los suplementos (v. cap. 710).

Las contusiones en el brazo o los músculos del muslo pueden originar grandes hematomas; si no se tratan agresivamente en la fase aguda será necesario un tiempo prolongado de reposo deportivo. Los hematomas de mayor tamaño y aquellos que persisten, poseen un mayor riesgo para desarrollar **miosisitis osificante**.

La **lumbalgia** puede estar causada por **espondilólisis**, especialmente en jugadores con hiperextensiones repetidas de la columna (v. cap. 699.6). El aprendizaje de la mecánica de los placajes, el fortalecimiento del tronco y la flexibilidad de los tendones son importantes en la prevención y/o recuperación de la lesión por espondilólisis. Los traumatismos del hombro pueden causar luxaciones articulares glenohumerales, la mayoría de las cuales son luxaciones anteriores y tienen un alto porcentaje de recurrencia; esguinces de la articulación acromioclavicular; y fracturas en la clavícula o el húmero (v. cap. 703). Las lesiones de la rodilla (v. cap. 707.6) son frecuentes, incluyendo la rotura del **ligamento cruzado anterior** (LCA) y, con menor frecuencia, del ligamento colateral medial (LCM). La efectividad de las rodilleras en jugadores de fútbol americano en colegios es controvertida y carece de evidencia significativa; sin embargo, algunos estudios han demostrado una reducción de la tasa de lesiones del LCM y lesiones menos graves del LCM en jugadores con posiciones de alto riesgo, incluyendo al extremo ofensivo (*offensive lineman*), que utiliza rodilleras.

Los **esguinces de tobillo** son frecuentes, siendo los esguinces laterales de tobillo los que precisan menor tiempo de reposo deportivo, en comparación con los esguinces altos de tobillo. El riesgo de volver a lesionarse puede reducirse mediante la rehabilitación, que incluye el fortalecimiento del arco de movimientos y el uso de una ortesis de tobillo (v. cap. 707.8). El **«dedo de césped»**, un esguince de la primera articulación metatarsofalángica, está producido por la

dorsiflexión forzada del dedo mientras se usan zapatos blandos, ligeros y flexibles. La apofisis del calcáneo en la inserción del tendón de Aquiles en el calcáneo, también conocida como **enfermedad de Sever**, es una lesión por sobreuso que se presenta típicamente como un dolor en el talón de un deportista que utiliza tacos y se encuentra aún en crecimiento (normalmente entre los 7 y los 10 años).

BÉISBOL/SÓFTBOL

Los lugares donde se producen frecuentemente las lesiones relacionadas con el béisbol y el sóftbol son el hombro, el codo, el tobillo y la cadera. Las lesiones faciales y las commociones también suelen ocurrir. El mecanismo de lesión más común incluye la repetición de lanzamientos y el golpe ocasionado por una pelota a bate.

Las lesiones, del hombro y codo, **por lanzamiento** se observan normalmente en lanzadores, secundarias al sobreuso, con factores contribuyentes como un alto número de lanzamientos, los tipos de lanzamientos y el descanso inadecuado. El «**hombro de las ligas menores**» es una lesión microtraumática repetitiva en la fisis proximal del húmero, y el «**codo de las ligas menores**» es una lesión microtraumática repetitiva de uno o más centros de osificación del codo (v. cap. 707.3). El «**hombro de las ligas menores**» es la lesión más común vista en el lanzamiento en molino de softbol, con un estrés sobre el hombro similar al visto en los lanzamientos por encima del hombro. La poca fuerza en el tronco y la alteración en la biomecánica, especialmente en estado de fatiga, puede contribuir al riesgo de lesión (fig. 713.1). Las guías de reposo y el **contaje de lanzamientos** en relación a la edad, llamadas «Pitch Smart», están disponibles en línea y avaladas por la Little League. Los jugadores menores de 14 años no deben lanzar las bolas curvas y deslizantes. Las recomendaciones actuales también desaconsejan la participación en múltiples ligas y en actividades durante todo el año, debido al incremento del riesgo de lesión con este volumen de juego. La adherencia a las guías es responsabilidad del deportista, de los padres y de los entrenadores. Asesorar a los deportistas (y entrenadores) sobre interrumpir cualquier actividad de lanzamiento si el jugador experimenta dolor en el hombro o en el codo es esencial, igual que la evaluación médica si no hay mejoría tras un período de reposo. Si el deportista está lesionado, se debe considerar un retorno gradual al protocolo de lanzamiento bajo la supervisión de un fisioterapeuta, enfocándose especialmente en el fortalecimiento y la mecánica del lanzamiento. Los receptores son más vulnerables a sufrir esguinces traumáticos de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas; lesiones craneoencefálicas, incluyendo commociones debido al impacto de la pelota en el casco; y lesiones de rodilla asociadas a la postura de sentadilla profunda.

La muerte o las lesiones graves en el béisbol son infrecuentes, pero pueden ser producto del contacto directo con la pelota o el bate, causando lesiones craneoencefálicas graves o **commotio cordis** (comoción cardiaca), que es un impacto directo en el pecho durante un momento crítico del ciclo cardíaco que resulta en una arritmia que puede ser mortal. Los cascos de béisbol, considerando la protección de la cara, deben ser usados apropiadamente para ayudar a prevenir las lesiones en la cabeza y la cara. Las modificaciones de la dureza de las pelotas de béisbol usadas con los deportistas más jóvenes también podrían ser útiles. Los protectores de la región anterior del tórax no han demostrado reducir el riesgo de commoción cardiaca.

Los deslizamientos causan la mayoría de las lesiones en los corredores de base, incluyendo lesiones de la cabeza y de las extremidades inferiores.

Si el deslizamiento se permite, se debe instruir en la técnica correcta, ya que muchas lesiones son secundarias a problemas de control del tiempo al realizarlos. Los deslizamientos con la cabeza por delante son arriesgados y no se recomiendan en jugadores menores de 10 años.

BALONCESTO/VOLEIBOL

Cuando se combina la participación masculina y femenina en el deporte, el baloncesto tiene uno de los mayores índices de lesión, a pesar de ser considerado un «deporte seguro» desde la perspectiva del contacto físico. Entre las maniobras comunes al baloncesto y al voleibol se incluyen el salto, el giro, así como la carrera, aceleración y deceleración repentinas, que aumentan el riesgo de lesiones de la rodilla y el tobillo. Del mismo modo, se pueden producir lesiones en los dedos como consecuencia del lanzamiento, la recepción y el impacto de la pelota, propios de estos deportes. Las fracturas del escafoides pueden ser resultado de las caídas con la mano extendida. También pueden ocurrir heridas faciales y en los ojos.

Los esguinces de tobillo son el tipo de lesión más común y, generalmente, son causadas por la inversión con flexión plantar, generando tensión en los ligamentos laterales. Otra secuela de las lesiones por inversión del tobillo es la fractura por avulsión de la base del quinto metatarsiano a nivel de la inserción del tendón del peroneo lateral corto. Un **esguince alto de tobillo**, o sindesmosis del ligamento, ocurre normalmente tras la rotación externa excesiva en dorsiflexión; los deportistas que lo sufren presentan un dolor desproporcionado en la exploración física.

El dolor en el pie puede ser secundario a la apofisis del calcáneo (enfermedad de Sever), a la bursitis retrocalcánea, a una tendinitis del tibial posterior, al hueso escafoides tarsiano accesorio, a una sesamoiditis, a flictenas, a un hematoma subungueal y a paroniquia (v. cap. 683). La tendinitis aquilea es también una lesión por sobreuso común.

Las lesiones de rodillas incluyen aquellas causadas por sobreuso, como la apofisis por tracción de la inserción del tendón rotuliano en la tuberosidad tibial (**enfermedad de Osgood-Schlatter**) (v. cap. 697.4), la apofisis por tracción del polo distal de la rótula (**síndrome de Sinding-Larsen-Johansson**) y la tendinosis rotuliana (**rodilla del saltador**) (v. cap. 707.6). Se ha visto una reducción discreta de las lesiones por sobrecarga de la rodilla en los participantes que utilizan rodilleras.

La lesión del LCA ocurre tanto en hombres como en mujeres; sin embargo, entre los 12 a 17 años, la frecuencia de lesión del LCA es ligeramente mayor en las niñas. La razón exacta de esta discrepancia no está clara; pero algunos datos sugieren que las deportistas femeninas no presentan las mismas adaptaciones neuromusculares que los deportistas masculinos durante los brotes de crecimiento en la pubertad. Múltiples estudios sobre el efecto del entrenamiento neuromuscular y programas de fortalecimiento enfocados en la prevención de la lesión del LCA en mujeres, sugieren que este tipo de programas podrían reducir el riesgo de lesión del LCA. Como en otros deportes de salto, pueden ocurrir esguinces en otros ligamentos (colateral medial con o sin LCA). Para todos los participantes, un programa enfocado al fortalecimiento de los músculos y tendones de la cadera para prevenir valgos dinámicos al aterrizar, así como entrenamientos específicos para cada deporte con prácticas de salto pueden ayudar a reducir los índices de lesión de rodilla.

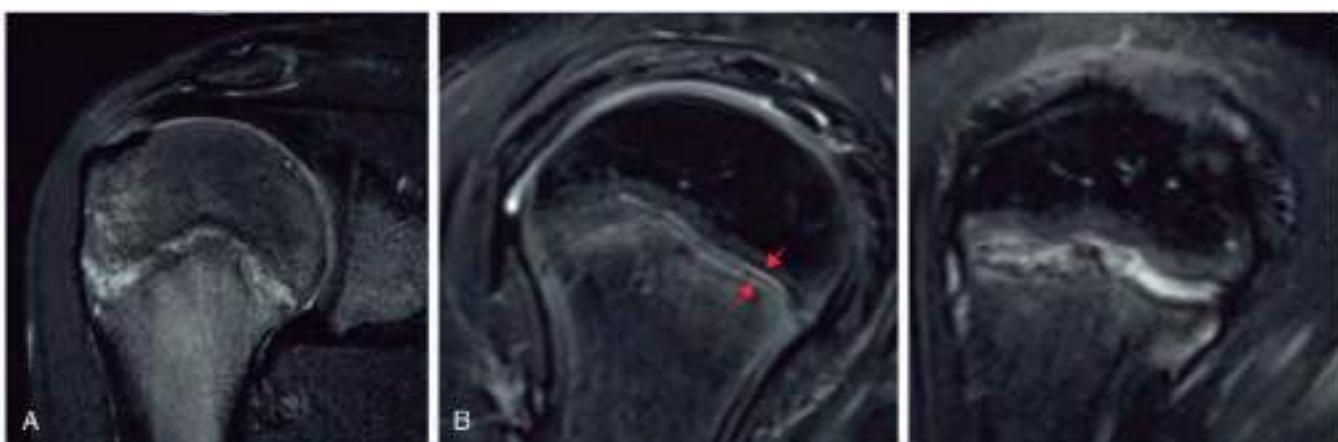


Fig. 713.1 Hallazgos del hombro por RM en caso de «ligas menores». **A**, Imagen coronal con saturación grasa en T2 de un niño lanzador de 12 años que muestra ensanchamiento fisiológico difuso del húmero proximal con ondulación y edema de médula ósea entre la metáfisis y la epífisis lateral. **B**, Dos imágenes sagitales y oblicuas con saturación grasa en T2 obtenidas en un niño lanzador de 13 años de edad que muestran conservación normal de la fisis anterior medial del húmero (flechas rojas) en contraste con el ensanchamiento e irregularidad de la fisis posterior y lateral. (De Braithwaite KA, Marshall KW: The skeletally immature and newly mature throwing athlete. Radiol Clin N Am 54:841–855, 2016.)

La constante elevación de los brazos por encima de la cabeza, como es natural en el voleibol, puede ocasionar lesiones por sobreesfuerzo de los hombros, incluyendo tendinitis del manguito de los rotadores, síndrome del pinzamiento de hombro, roturas labrales e inestabilidad glenohumeral. Los jugadores podrían querer limitar el número de levantamientos por encima de la línea de la cabeza, así como los saques que realizan, de una forma similar al límite del número de lanzamientos en el béisbol, para ayudar a reducir el riesgo de lesiones por sobrecarga. Las lesiones de dedo, vistas en participantes tanto de baloncesto como de voleibol, incluyen esguinces, luxaciones y fracturas.

Las lesiones en los ojos, aunque son poco frecuentes, pueden reducirse al utilizar gafas de protección. Las lesiones de cara ocurren con mayor frecuencia en hombres y, generalmente, como resultado del golpe de un oponente con el codo o la mano en la cara, durante los rebotes o la defensa. Las lesiones de cabeza pueden ocurrir en ambos deportes; en el voleibol también pueden ocurrir cuando el jugador hace contacto con el poste de la red. Las almohadillas protectoras de los postes de red en el voleibol son obligatorias según los estándares de voleibol de Estados Unidos.

TENIS

La tasa de lesión en el tenis juvenil de alto rendimiento es mayor que en el de los adultos. Las lesiones del tenis son el doble de frecuentes en la extremidad inferior que en la superior. Las lesiones de la extremidad inferior tienden a ser más agudas, mientras que en la extremidad superior y en el tronco tienden a ser crónicas; la incidencia de lesión por sobrecarga es alta. La tasa de lesiones, en general, es similar para niños y niñas. Sin embargo, los jugadores varones entre los 5 y 10 años son más propensos que otros grupos a presentar lesiones craneoencefálicas y en el cuello, así como a sufrir lesiones debido al contacto con la red, la pelota o la raqueta.

La lesión más común en los jugadores de tenis es la de tobillo, aunque la rodilla y el muslo también son vulnerables. Las lesiones de la extremidad inferior están relacionadas con los cambios constantes de dirección, creando cargas concéntricas y excéntricas significativas. Las lesiones por sobrecarga incluyen tendinitis o bursitis del ileopsoas, síndrome de estrés femorrotuliano, tendinitis rotuliana, enfermedad de Osgood-Schlatter, esguince del gastrocnemio medial o gemelo interno (o «pierna de tenis»), tendinitis aquilea y enfermedad de Sever. Las fracturas por estrés en la extremidad inferior en jugadores de élite son más frecuentes en el escafoides tarsiano y en la tibia.

En las extremidades superiores, el «**codo de tenista**» (epicondilitis con tendinitis del extensor radial corto del carpo) y la tendinitis del extensor cubital del carpo (ECC) con o sin subluxación, son particularmente prevalentes en el jugador amateur, y se piensa que están más bien relacionadas con la sobrecarga y la técnica inapropiada (v. fig. 707.10). Con la sobrecarga repetitiva de los grupos musculares pronadores y flexores de la muñeca puede ocurrir una apofisis por tracción en la epitróclea del húmero y una fragmentación de la epitróclea humeral, especialmente en los niños más pequeños. Esto puede afectar secundariamente al ligamento cubital colateral y al nervio cubital. El dolor en el hombro suele ser consecuencia de una **lesión labral**, una zona común de lesión para los deportistas que levantan los brazos por encima de la cabeza frecuentemente. También son posibles la inestabilidad anteroposterior de la articulación glenohumeral, la deficiente rotación interna de la articulación con pinzamiento, la lesión del manguito rotador y la discinesia escapular. Los problemas de muñeca incluyen el ganglion dorsal, el pinzamiento de la cápsula articular radiocarpiana o sinovitis, las roturas crónicas degenerativas del complejo fibrocartilaginoso triangular y la fractura aguda del gancho del ganchoso. Las fracturas por estrés pueden ocurrir en los metacarpianos (en particular en el segundo metacarpiano) y, menos frecuentemente, en el húmero, el radio y el cúbito.

Se ha propuesto que la carga repetida durante el servicio, particularmente al usar un saque con efecto «topspin o liftado» a una edad temprana, podría contribuir al desarrollo de **espondilolisis (fractura de pars interarticularis)** o espondilolistesis. Sin embargo, la lesión de espalda más común en el tenis es la contractura muscular lumbar.

El riesgo de lesión se incrementa con el aumento de la duración e intensidad de los entrenamientos. El volumen de juego se correlaciona directamente con el incremento en la tasa de lesión. Los mecanismos de sujeción de la raqueta de tenis pueden repercutir en el tipo de lesión de muñeca. La literatura no es concluyente acerca el efecto de la superficie del terreno y las propiedades de la raqueta. Se han realizado esfuerzos recientes que se encuentran en fase de prueba por parte de la Asociación de Tenis de Estados Unidos, como la reducción del tamaño de la pista de juego y el uso de pelotas de tenis de menor velocidad para los jugadores menores de 10 años, en un intento de reducir las tasas de lesión.

LACROSSE

El lacrosse es uno de los deportes de rápido crecimiento entre hombres y mujeres jóvenes, deportistas de instituto, así como en las universidades. El equipamiento de protección y las reglas son diferentes para los jugadores

masculinos y femeninos. El equipamiento requerido para los varones incluye: guarda para la boca, casco, guantes, coderas y rodilleras. En el caso de las mujeres el equipamiento incluye: protección para los ojos y guarda para la boca. En los partidos juveniles de los hombres, el choque no está permitido, y en los de las niñas/mujeres, el contacto físico no intencionado con la cabeza o el cuerpo sí está permitido. También difieren los palos para los deportistas hombres y mujeres, con un bolsillo más superficial para las mujeres.

Las tasas de lesión son casi el triple en competición que en entrenamientos. Las lesiones más frecuentes en los jugadores incluyen las lesiones de la extremidad inferior, principalmente esguinces de tobillo, rodilla y lesiones craneoencefálicas. Los **esguinces de tobillo** ocurren normalmente en las actividades como frenar, esquivar y girar. La probabilidad de una lesión subsecuente se puede reducir con protecciones. Las **roturas del LCA** son lesiones de rodilla frecuentes y ocurren normalmente en los recortes sin contacto o pivotando. La práctica previa durante el entrenamiento debería incluir equilibrio, fortalecimiento de la extremidad inferior y actividades de retroalimentación neuromuscular, ya que se ha comprobado que reducen la tasa de lesión del LCA. El tipo y la tasa de lesión puede variar según la posición en la que se juegue; por consiguiente, los circuitos y entrenamientos específicos según la posición deberían incorporarse dentro de la pretemporada y de los entrenamientos previos a la práctica.

Las **lesiones craneoencefálicas** ocurren tanto en jugadores hombres como mujeres. La tasa de estas lesiones en jugadores varones le sucede a la de los jugadores de fútbol americano. El contacto de jugador a jugador es el mecanismo habitual que da lugar a la lesión craneoencefálica en los jugadores masculinos. El contacto incidental con el palo es el mecanismo que suele dar lugar a la lesión craneoencefálica en las jugadoras femeninas. Se ha comprobado que la protección de los ojos con gafas en las deportistas femeninas reduce el riesgo de lesión en los ojos de forma significativa.

Las lesiones de las extremidades superiores incluyen **esguinces acromio-claviculares** y fracturas de pulgar y de mano, particularmente en los partidos de varones jóvenes donde se permite el contacto y el **marcaje**. Las lesiones de hombro y codo son típicamente secundarias a las lesiones por contacto y no debido a los mecanismos de lanzamiento, ya que el movimiento de lanzamiento incorpora el tronco y la pelvis más que el hombro y el codo.

Como en cualquier deporte con un equipamiento de protección que impide la pérdida de calor, puede ocurrir el agotamiento por calor. Los jugadores y los entrenadores deben estar atentos a la hidratación, la temperatura local, la humedad y la duración del juego. La conmoción cardiaca es un riesgo posible, aunque infrecuente. Se ha evaluado el uso de protectores de tórax y no ha demostrado reducir este riesgo.

NATACIÓN/BUCEO

En la natación competitiva, las lesiones del hombro son las más frecuentes y generalmente son el resultado de una sobrecarga crónica. El «**hombro del nadador**» es un término general para la sobrecarga del hombro que experimenta un nadador y es, normalmente, la combinación de un pinzamiento o bursitis subacromial y una tendinosis del manguito de los rotadores y del tendón de la porción larga del bíceps. Un espacio subacromial reducido, la **laxitud incrementada** de la cápsula del hombro y una relativa debilidad de los estabilizadores escapulares resultan en una postura del hombro hacia delante, que contribuye, con el tiempo, al comienzo de un dolor insidioso del hombro y a una posible **discinesia escapulohumeral**. El estilo libre, el de espalda y el estilo mariposa suelen exacerbar el dolor. La prevención incluye monitorizar la carga de entrenamiento, una técnica apropiada y ejercicios de fortalecimiento. La inestabilidad multiaxial de la articulación glenohumeral en los nadadores se trata con rehabilitación enfocada al fortalecimiento del manguito de los rotadores y de los músculos estabilizadores de la escápula. El diagnóstico diferencial para el dolor de la región del hombro debería también incluir la fractura de la primera costilla, que se puede objetivar mediante una radiografía de parrilla costal.

El dolor de rodilla y cadera/ingle puede exacerbarse con la braza de pecho debido al movimiento de látigo requerido en esta brazada.

El «**oído de nadador**», u **otitis externa**, se presenta con dolor y drenaje recurrente del canal auditivo externo. Se debe a una infección bacteriana o, menos frecuentemente, de hongos del canal auditivo externo debido a la humedad excesiva y crónica (v. cap. 657).

El **buceo** es un deporte en el que muchos deportistas se inician a edad temprana con un entrenamiento precoz especializado y específico, dada la habilidad requerida para un nivel de alto rendimiento y competición. La lesión más frecuente en los buceadores es el esguince de hombro, debido a los movimientos de los brazos por encima de los hombros y la significativa fuerza que se precisa realizar sobre el hombro, y que depende del ángulo de inmersión. También se observa lumbalgia en los buceadores; puede estar asociada a la hiperextensión lumbar, que se usa para compensar la limitada flexibilidad del hombro al entrar al agua. Comparado con el fútbol americano, el buceo tiene el segundo porcentaje más alto de **lesión de columna cervical**, secundaria a la carga axial.

FÚTBOL

El fútbol goza de un alto nivel de popularidad y participación entre la juventud a nivel mundial. En Estados Unidos, el índice anual de lesiones en el fútbol fue superior al doble entre 1990 y 2014, y cerca de 3 millones de niños fueron atendidos en los servicios de emergencia de EE. UU. por lesiones relacionadas con el fútbol durante esos años. Los mecanismos de lesión incluyen el contacto cuerpo a cuerpo, las caídas o el contacto con el balón. Mientras que las lesiones de la extremidad inferior son, por mucha diferencia, las más frecuentes, los niños más pequeños son más propensos a lesionarse una extremidad superior; las lesiones de la extremidad superior suelen ser fracturas. Pueden ocurrir lesiones del tronco y lesiones abdominales significativas. Los síntomas de las lesiones lumbares son relativamente menos frecuentes y suelen ser musculares.

Las lesiones en el fútbol juvenil ocurren predominantemente en la extremidad inferior e incluyen lesiones en las articulaciones y ligamentos, abrasiones, contusiones, contracturas musculares y fracturas de tobillo, rodilla y muslo. Las lesiones de los ligamentos, el LCA y LCM en la rodilla y el **ligamento peroneoastragalino anterior (LPA)** en el tobillo, ocurren debido a las maniobras de frenado y pivoteo requeridas durante el partido. Las lesiones de LCA, particularmente en las niñas, han ganado atención en años recientes. Las lesiones del LCA son más comunes en niñas futbolistas de instituto que en otros deportes. Los factores de riesgo podrían incluir genética, hormonas, edad, género, antecedentes de lesiones y factores antropomórficos. Los **síndromes de sobrecarga**, como la disfunción femororrotuliana y las enfermedades Osgood-Schlatter, Sinding-Larsen-Johansson y Sever ocurren frecuentemente. Los problemas de cadera incluyen la lesión conocida como «punto en cadera» o *hip pointer* (contusión de la cresta ilíaca), la apofisitis de la cresta ilíaca y el dolor crónico en la ingle (esguince muscular, **hernia deportiva**, **osteítis del pubis**). Los términos «hernia del deportista», «insuficiencia inguinal» y «rotura del tendón conjunto» pueden comprender diferentes procesos patológicos que producen un dolor similar en la ingle. Estas lesiones pueden ocurrir con la combinación de la rotación forzada del torso y el movimiento al dar una patada. Las fracturas por estrés del cuello femoral, la epifisiólisis de la cabeza del fémur y las fracturas por avulsión de la pelvis o del fémur también se deben considerar dentro del diagnóstico diferencial, a pesar de ser poco frecuentes. Los factores neuromusculares, como el dominio del cuádriceps y de la pierna, los patrones de activación muscular y la estabilidad dinámica pueden ser modificados, por ello, la Asociación Americana de Pediatría (AAP) y otras organizaciones apoyan los programas de entrenamiento neuromuscular con el objetivo de reducir el riesgo para ambos géneros. Los zapatos y las superficies de juego pueden influir en el riesgo de lesión; sin embargo, se requieren más estudios.

La conmoción es frecuente en el fútbol debido al impacto entre jugadores, entre el jugador y el poste de la portería, entre el jugador y el suelo y, posiblemente, entre el jugador y el balón (**cabezazos**). Desde enero de 2016, la Iniciativa de la Conmoción Futbolista en Estados Unidos (U. S. Soccer Concussion Initiative), actualizó las recomendaciones para reducir el riesgo de lesión en la cabeza en los jugadores de fútbol juvenil al incluir la prohibición de golpear el balón con la cabeza en niños de 10 años o menores, y para limitar el impacto del balón con la cabeza en los chicos de entre 11 y 13 años. Existe interés en el uso de diademas y otros accesorios para la cabeza en un intento de disminuir el riesgo de conmoción; sin embargo, se necesita más estudios.

HOCKEY SOBRE HIELO

El *hockey* sobre hielo es un deporte con un ritmo rápido y de colisión con lesiones causadas por el contacto con otros jugadores, contra el hielo o los tableros, así como por los discos o los palos. Con índices de lesión similares a otros deportes de contacto de adolescentes de instituto, las conmociones, las contusiones, las fracturas, los esguinces de ligamento, las distensiones musculares, las laceraciones, las luxaciones de articulaciones, las separaciones articulares y las subluxaciones ocurren con frecuencia. Las lesiones son más propensas a ocurrir en competición, más que en los entrenamientos, y los índices generales de lesión parecen que están incrementando; posiblemente esto se relacione con el incremento de la participación.

La conmoción fue el tipo de lesión más frecuentemente referida en los deportistas de *hockey* sobre hielo de instituto en Estados Unidos entre 2008 y 2013, con las lesiones craneoencefálicas y de la cara abarcando el 34% de las lesiones notificadas. Las lesiones del hombro y del brazo también son comunes e incluyen contusiones, esguinces, **separaciones acromio-claviculares** y **fracturas de clavícula**. Alrededor del 50% de las fracturas de la extremidad superior ocurren en el antebrazo, la muñeca y la mano. Otras lesiones específicas del *hockey* incluyen dolor de cadera secundario al **pinzamiento femoroacetabular (PFA)**, esguinces del tobillo superior, lesión del aductor de la cadera y osteítis pública. En un estudio de 16 años de duración, llevado a cabo en jugadores de *hockey* jóvenes que acudieron

a un centro de traumatología de nivel 1, un tercio de los pacientes vistos en urgencias fueron ingresados en el hospital, y casi la mitad precisaron un procedimiento mayor o menor. Los motivos de ingreso más frecuentes fueron la lesión cerebral, las fracturas y el trauma abdominal contuso.

El rol de factores como la edad, el tamaño, el nivel de habilidad, la posición y el género en el riesgo de lesión es inconcluso, aunque artículos recientes sugieren que la conmoción puede ser más frecuente en niñas y las fracturas en niños.

El **choque corporal** es el mecanismo de lesión más frecuente. En Canadá, en el *hockey* Pee Wee, los jugadores de 11 y 12 años a quienes se les permitió el choque corporal tuvieron un riesgo de lesión tres veces mayor que aquellos a los que no se les permitió. En 2011, reglamento de juego del *hockey* en Estados Unidos prohibió el choque corporal en las ligas con jugadores de 12 años o menos. El choque corporal no está permitido en las ligas femeninas de ninguna edad. Con gran apoyo, en 2014, la AAP publicó una declaración normativa recomendando la expansión de los programas antichoque y la restricción del choque corporal en el nivel de élite en chicos mayores de 15 años. Las recomendaciones de la AAP también incluyen el uso de equipamiento de protección (cascos y protector facial completo), reglas para eliminar el juego peligroso con una política de tolerancia cero para el contacto con la cabeza y para el contacto con el cuerpo desde atrás, así como la educación sobre el juego seguro, tanto para los entrenadores como para los deportistas.

HOCKEY SOBRE HIERBA

El *hockey* sobre hierba se juega mundialmente tanto por deportistas masculinos como femeninas. El equipo de protección, que incluye guardas de boca, espinilleras y tobilleras, es recomendable, pero no obligatorio. Los jugadores tienen el doble de probabilidad de lesionarse en los partidos que en los entrenamientos. Las lesiones de la extremidad inferior son las más frecuentes, siendo el esguince de tobillo por inversión el más frecuente. Las tobilleras u otras protecciones contribuyen a mejorar la tasa de relesión. Otras lesiones de la extremidad inferior incluyen distensión de los tendones, roturas del LCA y contusiones. La lesión más frecuente de la extremidad superior ocurre cuando se golpea la mano con un palo o pelota, ya que el *hockey* sobre hierba no requiere de guantes reforzados como protección. La lesión de cabeza y la laceración facial ocurren con gran frecuencia, causadas, normalmente, por el contacto con el palo o la pelota. Debido a la posición en cuclillas en este deporte, el dolor de espalda podría ser frecuente; sin embargo, existe poca evidencia que apoye esta afirmación. Los tipos y tasas de lesión pueden diferir en base a la posición en la que se juega; no obstante, no se cuenta con datos específicos.

La prevención de lesión es importante en este deporte y puede lograrse mediante el uso de equipamiento de protección, incluyendo las protecciones permitidas de cabeza o rostro, y con el entrenamiento deportivo específico, que incluye equilibrio, fortalecimiento y actividades proprioceptivas.

ESQUÍ Y SNOWBOARD

La frecuencia de lesión en el esquí, el snowboard y los deportes de invierno relacionados ha disminuido a lo largo de las últimas décadas, en gran medida debido a la mejoría en el equipamiento (botas, fijaciones, bastones) y a las condiciones de las pendientes. Es preocupante, sin embargo, que la lesión craneoencefálica grave y de la médula espinal estén al alza debido al incremento de la velocidad y a la adición de maniobras acrobáticas (*terrain park*, *halfpipe* y trucos aéreos). Las lesiones de cráneo y cuello son la causa primaria de una lesión fatal. En las competiciones de la Copa del Mundo, los esquiadores que hacen estilo libre (particularmente los estilos aéreo y *slope*) presentan una incidencia de lesión craneoencefálica más alta que en el *snowboard* y las competiciones de esquí alpino, aunque el *snowboard cross* también es particularmente arriesgado. De forma general, el riesgo de lesión es mayor en hombres, en los que practican *snowboard*, en los principiantes, los deportistas fatigados y en aquellos que utilizan un equipamiento inapropiado.

Las lesiones de la extremidad inferior son más frecuentes en el esquí, mientras que las lesiones craneoencefálicas, las lesiones de órgano interno, de la extremidad superior y del tobillo son más comunes en quienes practican *snowboard*. La lesión más frecuente de la extremidad inferior en el esquí es la de los ligamentos de rodilla (LCA, LCM y LCL). Las lesiones de la extremidad inferior en los esquiadores incluyen también contusiones, luxación de rodilla, fracturas femorales, fracturas espiroideas de la tibia (**fracturas «de la bota de esquí»**) y esguinces del tobillo alto. En los que practican *snowboard*, se observan fracturas de fémur y tibia o peroné.

Las lesiones de las extremidades superiores son más frecuentes en *snowboard* porque los pies están sujetos a la misma tabla y, sin bastones, hay un riesgo elevado de caídas con los brazos extendidos. Las lesiones habituales incluyen fractura del radio distal, el cúbito y los metacarpianos, esguinces y contusiones. Otras lesiones con alta incidencia en la extremidad superior en *snowboard* incluyen lesiones de los tejidos blandos del hombro, fracturas de clavícula, esguinces acromioclaviculares y luxaciones glenohumerales.

Una lesión exclusiva del esquí es el **pulgar del esquiador**, un esguince del ligamento colateral cubital del pulgar, a menudo a raíz de una caída con el pulgar en abducción e hiperextensión alrededor del bastón de esquí. También se pueden asociar con esta lesión las fracturas de falanges y las avulsiones óseas.

Los deportistas que practican deportes de nieve pueden experimentar lesiones viscerales en el bazo, el hígado y el riñón. Las lesiones de la columna, incluyendo fracturas y esguinces, también pueden ocurrir.

Se recomienda encarecidamente que los individuos de todas las edades utilicen cascos para esquiar y hacer *snowboard*. Los protectores de muñeca o muñequeras también se recomiendan para los que practican *snowboard*. Se debe prestar especial atención a la inspección del equipamiento, asegurándose de que se encuentre actualizado, que se ajuste correctamente y que sea del tamaño adecuado para el deportista. Las medidas preventivas avaladas por la AAP incluyen la adecuada educación de los deportistas por medio de instructores oficiales y escuelas y una supervisión apropiada, además concienciar a los mismos en cuanto a utilizar una técnica y velocidad adecuadas. El acondicionamiento cardiovascular, la resistencia y la fuerza muscular son considerados como componentes críticos en la prevención de lesiones; sin embargo, la literatura en este aspecto es limitada.

MONOPATÍN

Las lesiones asociadas al uso del monopatín son predominantemente agudas, e incluyen contusiones, laceraciones, esguinces y fracturas que afectan a la muñeca, el antebrazo y, en menor medida, a los tobillos y a la cabeza. Las fracturas que afectan a las extremidades superiores son más comunes en los más jóvenes, normalmente tras una *caída sobre el brazo extendido*. Las fracturas de las extremidades inferiores y las lesiones en la cabeza predominan en la población adolescente, lo que probablemente se debe a la mayor complejidad de las maniobras aéreas y trucos que intentan realizar frecuentemente. En general, la causa principal de la lesión es la caída tras la pérdida de equilibrio al fracasar a la hora de realizar una maniobra específica, especialmente al agarrar el monopatín. Estas caídas pueden ocurrir a alta velocidad, habiéndose documentado en la bibliografía velocidades de hasta 60 km por hora, lo que coloca al deportista en riesgo de lesiones graves.

Los traumatismos craneoencefálicos no son raros en este deporte; su incidencia aumenta con la edad y es más frecuentes en los varones que en las mujeres. En los niños mayores y adolescentes, el descuido en el uso del casco y el aumento de la velocidad contribuyen a este hecho.

Además de la utilización del casco, otras medidas de seguridad recomendadas incluyen el empleo de muñequeras, así como de **coderas y rodilleras**. La construcción de pistas de patinaje ha sido una estrategia reciente para alejar a estos patinadores de peatones, ciclistas y del tráfico de vehículos a motor y, a la vez, para fomentar la supervisión de los adultos.

CICLISMO Y MOTOCROSS

El ciclismo ha sido una actividad recreativa muy disfrutada por los niños durante décadas. Las opciones del ciclismo se han expandido para incluir una variedad de eventos como carreras de circuitos y de carretera, así como ciclismo de montaña, parques para bicis de montaña o «free-riding», ciclocrós y estilo libre de BMX. Con el aumento de la velocidad, los saltos y otros obstáculos diseñados por el hombre, el riesgo de lesión ha incrementado. El motocross, que se puede empezar a practicar a la temprana edad de 4 años, añade una complejidad mayor ya que utiliza motocicletas de dos ruedas para correr por circuitos exteriores.

Las lesiones del ciclismo recreativo incluyen abrasiones, laceraciones, contusiones y fracturas. Las lesiones en el cráneo y la cara, así como las lesiones genitourinarias, son habituales. Sin embargo, la literatura referente a los factores de riesgo y a la seguridad, en lo que respecta al ciclismo en los más jóvenes, es limitada. El uso de casco se recomienda enérgicamente. Las fracturas de la extremidad superior predominan en los ciclistas de montaña y en los ciclistas que utilizan las bicis de montaña en parques destinados a ello. El riesgo de lesión se incrementa en el ciclismo de montaña en niños entre los 10 y 14 años y en aquellos que van a una velocidad superior a la usual. Los que practican motocross presentan lesiones más graves. El ingreso hospitalario no es raro, y pueden requerir cirugía para lesiones craneoencefálicas, óseas y de **órganos internos**. Las lesiones craneoencefálicas incluyen fracturas de cráneo y una variedad de hemorragias intracraneales, incluso cuando se utiliza el casco.

LUCHA

Los luchadores sufren grandes fluctuaciones en su peso para ajustarse a las normas de la competición. Estas fluctuaciones se asocian a períodos de ayuno y deshidratación seguidos de atracones. Es importante asesorar a los luchadores y a sus padres sobre la alteración del rendimiento resultante de estos componentes de desórdenes alimenticios, especialmente con respecto a

la velocidad y a la fuerza disminuidas, con el fin de disuadir a los deportistas de su incorporación en la práctica habitual.

Los agarres de la lucha aplican diversos pares de torsión o fuerzas a las extremidades y a la columna vertebral que producen una serie de lesiones comunes. Las maniobras de derribo y el subsecuente impacto con la lona pueden producir commoción, distensión, esguinces cervicales o lesión de la médula espinal. La **espondilolisis** (v. cap. 699.6) es una preocupación en los luchadores, debido a la extensión lumbar repetida, que ocurre cuando un deportista está tratando de evadir una punzada o golpe o con ciertas maniobras de lanzamiento o derribo.

Los **calambres o quemazones** (también observadas en los jugadores de fútbol) son causados por el estiramiento o pinzamiento del plexo braquial (v. cap. 709). En general, los dos sitios de lesión más comunes en la lucha son el hombro y la rodilla.

En el hombro es común la subluxación. Generalmente se produce en dirección anterior con el hombro en abducción y extensión forzada. Los pacientes son conscientes de que el hombro se desplaza dentro y fuera de la articulación. Las lesiones en la mano son menos frecuentes y normalmente incluyen esguinces de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalangicas proximales.

Las lesiones de rodilla (v. cap. 707.6) también son comunes e incluyen **bursitis prerrotuliana**, esguinces de los ligamentos colaterales medial y lateral y roturas del menisco medial y lateral. El impacto traumático agudo o recurrente sobre la lona puede resultar en bursitis prerrotuliana. Si la piel suprayacente presenta una solución de continuidad, se debe considerar una bursitis séptica.

Los **problemas dermatológicos** asociados a la lucha libre incluyen herpes simple (v. cap. 279: *herpes gladiatorium*), impétigo (v. cap. 685.1), forunculosis estafilocócica o foliculitis, infecciones fúngicas superficiales y dermatitis de contacto. El *herpes gladiatorium* y el impétigo son contraindicaciones para la lucha libre hasta que las lesiones hayan desaparecido. Es necesario el lavado de las esteras de lucha libre con una solución antibacteriana y antifúngica adecuada después de las sesiones diarias de lucha para mantenerlas desinfectadas y evitar la propagación del contagio dermatológico.

El **hematoma auricular** se origina por la fricción o traumatismo directo sobre el pabellón auricular (v. cap. 661). Si no se evacúa, a menudo se produce una deformidad irreversible del pabellón, denominada «oreja en coliflor». El mejor medio de prevención es el uso de un casco bien ajustado.

CORREDORES

Correr para hacer deporte y ejercicio es algo que ha incrementado su popularidad entre niños y adolescentes. Los problemas de los corredores suelen estar causados por lesiones por sobrecarga relacionadas con desequilibrios musculares; con una deformidad esquelética menor; con traumatismos por sobrecargas repetitivas; y/o con alteraciones de la flexibilidad, la fuerza, la resistencia o la propiorecepción. Durante la carrera, con cada paso, el impacto del pie absorbe entre tres y ocho veces el peso del cuerpo del deportista. Las pequeñas variaciones anatómicas (p. ej., desalineación) que no causan problemas en reposo pueden predisponer a lesiones en zonas específicas, como una **pronación excesiva**, lo que contribuye a un mayor **estrés femororrotuliano**. La fatiga muscular, la temperatura ambiental (v. cap. 710) y la superficie de rodadura (tierra/hormigón inflexible) también contribuyen a las lesiones. La carrera **sin calzado** o con **calzado minimalista** implica una mayor distribución del peso a lo largo del antepié durante la carrera y los estudios de investigación biomecánica sugieren una disminución de la fuerza realizada por las articulaciones en la rodilla y la cadera. Sin embargo, el incremento de la fuerza puede ocurrir a través del pie, el tobillo y la porción baja de la pierna en los individuos que no están acostumbrados a este tipo de carrera.

Es posible prevenir las lesiones mediante ejercicios de fortalecimiento muscular, incorporando períodos de descanso en los planes de entrenamiento y utilizando un calzado de buena calidad que se ajuste al tipo de pie del deportista. Los hiperpronadores pueden beneficiarse de un calzado que controle de forma estricta la movilidad del retropié y el soporte del arco plantar. Los pronadores deben utilizar un calzado estabilizador que combine un soporte medial extra en el mediopié con una amortiguación también del mediopié. Los supinadores deben usar un calzado neutro, amortiguado para aumentar la absorción de los impactos sobre el mediopié y con menor soporte del arco plantar.

El **dolor de espinillas**, o **síndrome de estrés tibial medial**, es un término descriptivo para el dolor difuso sobre la región distal de la tibia medial y se debe distinguir de la fractura de estrés de la tibia y del síndrome compartmental crónico. El síndrome de estrés tibial medial es una reacción periótica por estrés en la inserción de los músculos de la pierna que ejercen mayor fuerza. Esto se puede observar en los corredores hiperpronadores, en los corredores que han incrementado notablemente la duración de su

entrenamiento en un corto periodo de tiempo y en los corredores con altos índices de masa corporal (IMC). La carga continua y el estrés debido al síndrome de estrés medial de la tibia puede conducir a una **fractura de estrés**. En los corredores se pueden producir fracturas de estrés en cualquier hueso de la extremidad inferior (v. cap. 703.4); se han documentado en el cuello femoral, la rama inferior del pubis, la región subtrocantérea, la diáisisis proximal del fémur, la parte proximal de la tibia, el peroné, el calcáneo, el escafoideas tarsiano, los metatarsianos y los sesamoideos. Las más comunes se producen en los metatarsianos, en la tibia y en el peroné. Existe más riesgo de seudoartrosis en la tibia proximal, el cuello femoral y el escafoideas tarsiano.

Las distensiones musculares afectan, con mayor frecuencia, a los tendones isquiotibiales, seguidos del cuádriceps, los aductores de la cadera, el sóleo y los gemelos. Las lesiones de tendón de la extremidad inferior son más comunes que las lesiones apofisarias en los corredores jóvenes, esqueléticamente inmaduros. La tendinitis es más común en el tendón de Aquiles, seguido del tibial posterior, los peroneos, el iliopsoas y los isquiotibiales proximales. La tendinitis del tendón de Aquiles debe ser distinguida de la bursitis retrocalcánea.

El dolor de rodilla en el corredor afecta con frecuencia a la región anterior y generalmente se produce por un **síndrome de sobrecarga femororrotuliana (rodilla del corredor)**, que resulta de una traslación dinámica excesiva, generalmente lateral, de la rótula en relación al surco intercondíleo (v. cap. 707.6). El hábito corporal del deportista (es decir, ángulo Q aumentado, pronación) y la presencia de debilidad de la musculatura del tronco pueden contribuir a esta lesión por sobreuso. El dolor en la parte posterior de la rodilla puede originarse por un esguince de los gemelos, mientras que el dolor posteromedial producirse por una fractura de estrés de la tibia proximal o por tendinitis del semimembranoso/semitendinoso. El dolor en la cara lateral de la rodilla suele ocurrir por un **síndrome de la banda iliotibial** y, en menor medida, por una **tendinitis poplítea**, que puede precipitarse por correr cuesta abajo. El síndrome de la banda iliotibial puede combinar un componente de bursitis con una tendinitis debido a la fricción mecánica de la banda iliotibial (una extensión del tensor de la fascia lata) sobre el epicondilo femoral lateral. El dolor difuso, mal delimitado de la rodilla, que empeora con la actividad o con un evento traumático, debe hacer sospechar una **osteocondritis disecante (OCD)** de la cara lateral del cóndilo femoral medial o interno.

El **síndrome compartimental crónico por esfuerzo** puede afectar a cualquiera de los compartimentos musculares, siendo el anterior el más común. Hay dolor pulsátil, normalmente mal localizado, que aparece a los 10-15 min de comenzar a correr. Normalmente, el dolor impide continuar la carrera, limitando el riesgo de lesión nerviosa (v. cap. 707.7).

La **fascitis plantar** es una inflamación de las estructuras de soporte del arco longitudinal, debida a la carga cíclica repetitiva causada por la pisada. El dolor suele ser peor con el primer paso al salir de la cama por la mañana y con la carrera y se localiza en la cara medial del talón. El pie plano y la pronación son comunes en estos pacientes. Se debe considerar la fractura por estrés del calcáneo, especialmente en corredoras de fondo con amenorrea (v. cap. 711).

La **tríada de la deportista femenina**, que se refiere a las anomalías en la disponibilidad de la energía, la función menstrual y la salud ósea, está bien documentada en la literatura que existe sobre las carreras de las adolescentes y es un tema importante para la educación de la corredora, los padres y los entrenadores (v. cap. 711). La salud ósea deficiente, específicamente el desarrollo alterado o deteriorado de la mineralización del hueso, se ha observado también en varones corredores.

ANIMADORAS

Al igual que otros deportes, las animadoras han visto un incremento en su popularidad y han evolucionado para volverse más competitivas y atléticas. Las animadoras pueden empezar a una edad tan temprana como los 3-6 años y su actividad incluye una serie de habilidades de distintos niveles que van desde lo recreacional hasta niveles de competición profesional. Este deporte incluye acrobacias, giros y saltos, incluyendo el levantamiento de las deportistas y el lanzamiento de otras animadoras por encima de la cabeza. Esto requiere una flexión, hiperextensión y rotación de la columna vertebral de manera repetitiva, así como una carga de compresión en los aterrizajes y un riesgo de golpes de contacto y de caídas.

Las acrobacias causan la mayoría de las lesiones; en ellas, las bases (las deportistas que levantan,lanzan y reciben a otra animadora) presentan un riesgo de lesión mayor que las voladoras (deportistas que son levantadas y lanzadas). El principal mecanismo de lesión es el contacto con otra deportista. Las lesiones durante las caídas, giros y saltos son la segunda causa más común.

El índice general de lesión en las animadoras es menor que el de todos los otros deportes para niñas combinados. Sin embargo, las lesiones pueden ser más graves. De los deportes para niñas, las animadoras presentan un riesgo de lesión catastrófica mayor. Despues un periodo de incremento de incidencia de lesión, parece que los índices de lesión se han estabilizado.

Las lesiones de cráneo y cara representan una tercera parte de las lesiones. El traumatismo craneoencefálico resulta, principalmente, de las caídas durante las acrobacias o la formación de pirámide, lo que incluye a las bases también. Le siguen las conmociones, las distensiones y los esguinces, que comprenden las lesiones más frecuentes, siendo el tobillo el lugar más común, seguido por la muñeca y el tronco. Las fracturas ocurren habitualmente en la extremidad superior. Las lesiones por sobrecarga son comunes.

En 2012, la AAP publicó una declaración respecto a las recomendaciones para la prevención de lesiones en las animadoras. Las estrategias para reducir el riesgo de lesión incluyen designar la animación como un deporte oficial, asegurarse de que las deportistas pasan los exámenes previos a la participación, participar en entrenamientos de condición física y fuerza, utilizar una técnica de levantamiento apropiada, evitar acrobacias sobre superficies duras y educar a los entrenadores constantemente sobre la seguridad en el deporte, incluyendo las reglas específicas para la ejecución de habilidades técnicas. La Asociación Americana de Entrenadores y Administradores de Animación y otras, han instaurado reglas para limitar el tipo de acrobacias realizadas, y la Federación Nacional de Asociaciones de las Escuelas de Educación Superior actualiza cada año las reglas para eventos con la intención de mejorar la seguridad de las animadoras.

GIMNASIA

Generalmente, los niños y las niñas comienzan a practicar gimnasia a los 4-5 años de edad. El nivel de competición más alto se alcanza hacia la mitad de la adolescencia y el cese de la actividad alrededor de los 20 años en las mujeres y los 25 años en los varones. Las lesiones, tanto agudas como crónicas, con una alta incidencia de las relacionadas con la sobrecarga, se observan en los gimnastas, y normalmente involucran a las muñecas, los hombros, los tobillos y la espalda. Los tipos e índices de lesión en las artes acrobáticas y circenses fueron similares a aquellas observadas en los gimnastas tradicionales.

El índice de lesión es similar en gimnastas femeninos y masculinos. Las lesiones de las extremidades inferiores son más comunes en las gimnastas, mientras que las lesiones de la parte superior del cuerpo se producen con mayor frecuencia en los gimnastas masculinos. La competición en distintos aparatos es la responsable de esta discrepancia, como por ejemplo los ejercicios de barra y las anillas para los gimnastas masculinos, que aplican una gran cantidad de estrés sobre los hombros; y los ejercicios de suelo, bóveda y en viga de equilibrio para las gimnastas femeninas, que someten a los pies y tobillos a mayor estrés. Además de las lesiones mecánicas o traumáticas, las gimnastas con frecuencia tienen una menarquia retrasada y están en riesgo de amenorrea hipotalámica u oligomenorrea, así como de bajo peso corporal para la altura, lo que se relaciona con trastornos alimentarios. A pesar de la presencia de estos dos componentes de la **tríada de la deportista femenina** (v. cap. 711), el tercer componente, la reducción de la densidad ósea u osteoporosis, con frecuencia está ausente. De hecho, la densidad ósea tiende a ser alta en la mayoría de los gimnastas, y se cree que esto se debe a que su deporte implica actividades repetitivas de alto impacto. Sin embargo, las **fracturas por estrés**, tanto en las extremidades superiores como en las inferiores, constituyen un problema significativo. La talla baja que se asocia a los gimnastas masculinos y femeninos probablemente esté causada por un sesgo de selección y no sea el resultado del entrenamiento gimnástico.

La intensidad de las cargas transmitidas a través de las extremidades superiores en la gimnasia favorece el desarrollo tanto de lesiones traumáticas como de lesiones por sobrecarga. Durante la transmisión de cargas a través de las extremidades superiores, la muñeca, particularmente sobre el fisis radial, está sujeta a una fuerza de casi el doble del peso corporal del deportista y hasta 16 veces mayor durante el impacto de estas actividades de carga. Esto, junto con el movimiento repetido, la compresión axial y las fuerzas de torsión contribuyen al incremento de la frecuencia del dolor y a la lesión de muñeca en la gimnasia y la acrobacia. El dolor y la lesión de muñeca están también relacionados con la intensidad del entrenamiento, basada en el nivel de habilidad y el número de horas de entrenamiento por semana. Las lesiones de muñeca más vistas incluyen **lesión fisaria del radio distal (muñeca del gimnasta)**, rotura del fibrocartílago triangular, fractura de escafoideas, **disociación escafolunar**, ganglion dorsal y, con mayor frecuencia, esguince de muñeca (v. cap. 701). El régimen de entrenamientos personalizados, incluyendo el incremento gradual de la carga de entrenamiento y la reducción del entrenamiento durante los brotes de crecimiento, así como el uso de ortesis de muñeca, se deben considerar en estos deportistas.

El **esguince de tobillo** sigue siendo el tipo de lesión más frecuente en gimnasia, causado por los impulsos en los aterrizajes y el desmontaje. Los esguinces de tobillo que no responden al tratamiento conservador deben evaluarse en busca de defectos osteocondrales (OCD) de la cúpula astragalina. El dolor en el talón puede ser secundario a la fascitis plantar, a la enfermedad de Sever o a la fractura calcánea por estrés. La tendinopatía rotuliana puede contribuir al dolor de rodilla en un gimnasta.

Las lesiones de la columna se caracterizan por una alta incidencia de **espondilólisis**, una fractura por estrés de la *pars interarticularis* y, con menos frecuencia, espondilolistesis, ambas relacionadas con cargas repetitivas de la columna vertebral en extensión (v. cap. 699.6). Otras fuentes potenciales para el dolor de espalda en el gimnasta incluyen patología del disco intervertebral, **enfermedad de Scheuermann** (cifosis juvenil) (v. cap. 699.4) o un dolor mecánico de espalda secundario a los desequilibrios biomecánicos.

DANZA

La danza, incluyendo *ballet*, danza moderna y coreografía, es una actividad altamente demandada que puede estar asociada con un retraso en la menarquia en las mujeres y con *trastornos de la conducta alimentaria* tanto en bailarines como en bailarinas (v. cap. 711). Generalmente, las lesiones agudas implican las extremidades inferiores. Las lesiones por sobrecarga son comunes, debido a la naturaleza repetitiva de las maniobras incorporadas en los entrenamientos y ejecuciones, y ocurren con la misma frecuencia en los bailarines y las bailarinas *amateurs*. Las lesiones que se observan en la danza moderna o contemporánea son similares en el tipo e incidencia a aquellas observadas en el *ballet* tradicional.

Con frecuencia, la disfunción de la cadena cinética contribuye a la lesión y esto se debe considerar en la evaluación del bailarín. Los errores comunes en la técnica pueden causar lesiones, como por ejemplo, forzar en exceso la rotación externa de la cadera en el *ballet* puede resultar en la aplicación de un estrés excesivo sobre las rodillas (v. cap. 707.6).

Los problemas en los pies no son infrecuentes e incluyen fracturas de estrés de los metatarsianos, hematomas subungueales, **sesamoiditis**, **tenosinovitis (especialmente del FLD)** fascitis plantar, tendinitis del Aquileo, bursitis retrocalcánea, callos y juanetes (v. cap. 707.7). La «**fractura del bailarín**» es una fractura por avulsión de la base del quinto metatarsiano. Se debe tener especial atención a esta lesión debido a la recuperación retardada como resultado de un bajo flujo sanguíneo en el área, que puede necesitar, en última instancia, fijación quirúrgica. Las lesiones frecuentes del tobillo incluyen los esguinces agudos, los síndromes de pinzamiento anterior y posterior y la osteocondritis disecante del astrágalo. El atrapamiento o pinzamiento del tejido blando entre el maléolo lateral y el astrágalo puede causar un dolor constante después de una lesión por inversión. En la pierna puede aparecer el síndrome de estrés tibial medial (periostitis tibial) y las fracturas por estrés de la tibia. Un esguince de tobillo no rehabilitado adecuadamente puede causar un desarrollo de una fractura por estrés de la tibia contralateral por sobreesfuerzo al favorecer la extremidad afectada. La tendinopatía de Aquiles se produce debido a la demanda de la carrera y el salto. La desalineación/hipermovilidad rotuliana puede provocar síndrome de dolor femororrotuliano o, con menos frecuencia, subluxación/luxación rotuliana. La tendinopatía rotuliana ocurre frecuentemente. Con frecuencia se asocia a **cadera en resorte interna**, causada por el resalte del tendón del iliopsoas sobre la cápsula anterior de la cadera, y a la tendinitis de los flexores de cadera (recto femoral, psoas ilíaco). El dolor en la región glútea con ciática puede ser resultado de un síndrome piramidal, que se produce debido a las rotaciones externas repetitivas de la cadera, requeridas en el *ballet* (v. cap. 707.5).

El momento adecuado para autorizar a un bailarín de *ballet* a que realice el baile en puntas es una pregunta planteada con frecuencia, tanto por el bailarín como por los padres. La media de edad del entrenamiento en puntas es de 12 años. Para la decisión se debe practicar una prueba funcional: si el bailarín es capaz de realizar un *passé* alejado de la barra y de mantener la posición en punta sin dolor ni inestabilidad, probablemente esté listo para empezar a bailar en puntas. El **síndrome de pinzamiento posterior** del tobillo se puede observar bailando en puntas, dada la compresión entre las estructuras de los tejidos blandos y el tejido óseo durante la flexión plantar forzada o máxima. El **os trigonum** es, normalmente, la causa de los síndromes de pinzamiento posterior de origen óseo.

DEPORTES ADAPTATIVOS

La participación en los deportes y actividades recreativas ayuda a minimizar la pérdida de condición física; mejora la fuerza, la resistencia y la capacidad cardiopulmonar; y promueve el compañerismo, el sentido de superación y la autoestima. La participación también puede apoyar al desarrollo de la coordinación motriz del niño y el ajuste a las limitaciones físicas. Sin embargo, los niños con discapacidades tienden a participar menos en las actividades físicas por razones innumerables, incluyendo la falta de acceso a las actividades o a las oportunidades para participar, la falta de la confianza en sí mismos y el miedo a lesionarse por parte del niño, los padres o el médico. Por estos motivos, los niños con discapacidad tienen riesgo de desarrollar obesidad, una capacidad cardiopulmonar deficiente y autoestima baja, así como una mayor dependencia en las actividades básicas de la vida diaria. Las conversaciones entre los pediatras, los padres y el niño respecto al estado de salud, las medidas de seguridad, los intereses y los programas

disponibles son cruciales para incentivar la participación y determinar el deporte o actividades apropiados para el niño. La decisión de guiarlos hacia la actividad física o deportiva apropiada, en lugar de excluirlos, debería basarse en el desafío físico o mental que suponga para el niño, la exploración física, incluyendo los componentes de participación previa a la exploración, así como en la consideración de la «tabla de posibilidad de participación» de la Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos, cuyos resultados recomiendan deportes y actividades recreativas basadas en la discapacidad.

El miedo a la lesión se mantiene como una barrera para participar para muchos; sin embargo, el riesgo de lesión en un deportista de un **deporte adaptativo** no es mayor que el de un deportista sin discapacidad. Las lesiones en el deportista de deporte adaptativo se ven influidas por la discapacidad específica, el equipamiento, las prótesis y las ortesis utilizadas. Las lesiones agudas de tejidos blandos, incluyendo abrasiones de la piel, contusiones, esguinces y distensiones, suelen ser las lesiones más frecuentes; las fracturas y luxaciones son infrecuentes, debido a la baja participación en los deportes de contacto. Así como en los deportistas sin discapacidad, las **lesiones por sobrecarga** ocurren normalmente en esta población de deportistas. Las lesiones de la extremidad inferior son más comunes en deportistas con amputaciones o parálisis cerebral, y las lesiones de la extremidad superior son más frecuentes en la lesión de la médula espinal y los deportistas en silla de ruedas. El entrenamiento apropiado para soportar el equilibrio de los músculos y evitar el desequilibrio, así como el manejo de la **espasticidad** y las prótesis y ortesis ajustadas pueden ayudar a reducir el riesgo de lesión por sobrecarga. Las úlceras por presión son comunes en los deportistas en silla de ruedas y pueden ser evitadas con el cuidado de la piel, el seguimiento estrecho y la redistribución del peso.

Es esencial considerar la discapacidad y la medicación de cada deportista, dado que pueden tener una mayor probabilidad de anomalías, por ejemplo, en la termorregulación, lo que puede ocasionar **agotamiento por calor** y trastornos de líquidos y electrolitos. Esto debería ser acordarse y vigilarse junto con el deportista, los padres y los entrenadores según proceda.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 3

Displasias esqueléticas

Capítulo 714
Consideraciones generales en las displasias esqueléticas

Julie E. Hoover-Fong, William A. Horton y Jacqueline T. Hecht

Las afecciones genéticas del esqueleto se pueden clasificar en cuatro grandes categorías: osteocondrodisplasias, alteraciones del metabolismo óseo, disostosis y otras malformaciones esqueléticas. Las displasias esqueléticas o displasias óseas son un grupo clínica y genéticamente heterogéneo de trastornos con una prevalencia estimada de aproximadamente 1 de cada 4.000 nacimientos. Las osteocondrodisplasias pueden dividirse en condrodisplasias y osteodisplasias. Las primeras incluyen alteraciones genéticas del cartílago y resultan en un crecimiento lineal deficiente, tipificadas por la acondroplasia. Las osteodisplasias se caracterizan por una estructura ósea anormal con el clásico ejemplo de la osteogénesis imperfecta (v. cap. 721). El cuadro clínico de las osteocondrodisplasias está dominado por las anomalías esqueléticas generalizadas con afectación frecuente de los tejidos extraesqueléticos. Los trastornos varían en gravedad desde mortales intraútero a leves con alteraciones que pasan desapercibidas. Las alteraciones del metabolismo óseo, como raquitismo o hipofosfatemia, se deben a la mineralización ósea anormal,

mientras que la disostosis afecta a un solo hueso (p. ej., craneosinostosis). Muchos síndromes genéticos complejos incluyen malformaciones óseas como parte del fenotipo en general.

Las condrodisplasias se diferencian de otros trastornos con estatura baja por unas manifestaciones esqueléticas desproporcionadas. Hay dos categorías básicas de las displasias esqueléticas: aquellas donde predominan el tronco corto y aquellas en las que predomina la escasa longitud de las extremidades. La figura 714.1 muestra la importancia del cartílago en la formación del hueso. Los esfuerzos por definir la extensión de la heterogeneidad clínica han llevado a distinguir más de 200 entidades (tabla 714.1). Muchos de estos trastornos se deben a mutaciones de un grupo relativamente pequeño de genes, los «genes de condrodisplasia». Los grupos de condrodisplasia mejor definidos, como la acondroplasia y los grupos de colagenopatía tipo II, contienen una serie gradual de trastornos, desde muy graves hasta muy leves. El espectro de la severidad se ha diferenciado en mayor medida en otros grupos de displasias esqueléticas debido a que se han descubierto más mutaciones y se ha podido definir el rango de fenotipo clínico asociado con las mutaciones en un gen en concreto. Estos trastornos son fenotipos clínicos distribuidos en el espectro de las anomalías fenotípicas relaciona-

das con mutaciones de genes concretos. Para las mutaciones de algunos genes, como *COL2A1*, la distribución es continua, con fenotipos clínicos solapados entre sí en un intervalo amplio. Existe mucho menos solapamiento clínico entre las mutaciones de algunos otros genes, como *FGFR3*, en el que la distribución es discontinua. Dado que la mayoría de los clínicos y de los estudios de investigación se refieren a estos trastornos como entidades diferentes, mantendremos este lenguaje.

La mayoría de condrodisplasias requiere el análisis de la información obtenida mediante anamnesis, exploración física, radiología ósea, antecedentes familiares y pruebas de laboratorio. El proceso supone el reconocimiento de patrones complejos que son característicos de los diferentes trastornos (tablas 714.2 a 714.5).

Las displasias metafisarias por ejemplo, se caracterizan por estatura corta, piernas arqueadas y una marcha de pato. La mayoría de las displasias metafisarias tienen niveles séricos normales de calcio y fosfato, actividad de fosfatasa alcalina y metabolitos de la vitamina D. Además, existen subtipos de displasias metafisarias y tienen sus propias características. La condrodisplasia metafisaria (**tipo Jansen**, también v. cap. 716) se caracteriza por metáfisis ensanchadas, en ocasiones en forma de copa, y desgastadas que desarrollan calcificación moteada en los extremos distales del hueso con el tiempo (fig. 714.2). Puede ocurrir hipercalcemia. El **tipo Schmid** de condrodisplasia metafisaria es menos severo, aunque la apariencia radiológica de las rodillas y el arqueamiento extremo de las extremidades inferiores recuerda a los signos vistos en pacientes con hipofosfatemia familiar. Se asocia con defectos en el colágeno tipo X, alfa 1, y las alteraciones de las caderas son más debilitantes que en el tipo Jansen. Los pacientes con los dos tipos de condrodisplasia metafisaria tienen talla baja de por vida.

Las descripciones completas de los trastornos y las referencias se encuentran en la página de internet On line Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (<http://omim.org/about>).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Crecimiento

La principal característica de las condrodisplasias es una estatura desproporcionadamente baja. Aunque esto se refiere a una desproporción entre las extremidades y el tronco, la mayoría de los trastornos produce cierto acortamiento de ambos. La desproporción leve puede ser difícil de apreciar, sobre todo en lactantes prematuros, obesos o edematosos. Se debe sospechar un acortamiento desproporcionado de las extremidades si las superiores no alcanzan el tercio medio de la pelvis en la infancia o la parte superior

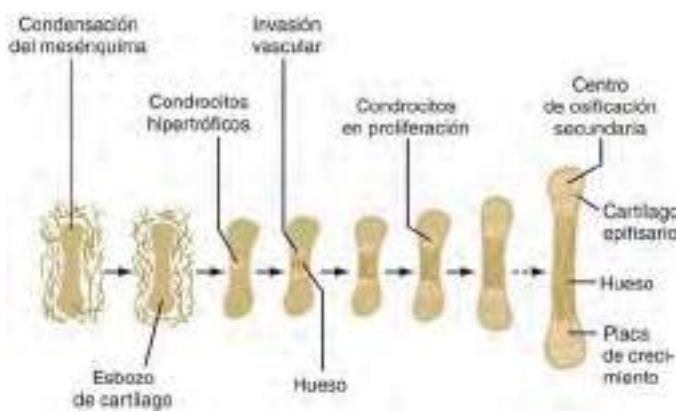


Fig. 714.1 Importancia del cartílago en la formación del hueso. (De Horton WA: Skeletal development: Insights from targeting the mouse genome, Lancet 362:560, 2005.)



Fig. 714.2 Hallazgos radiográficos en la condrodisplasia metafisaria tipo Jansen. **A**, Al año de edad hay ensanchamiento severo y separación de las metáfisis de los huesos de la mano y la muñeca. **B**, A la edad de 7 años hay un aumento en los cambios metafisarios de las muñecas con epífisis voluminosas; también se observa epífisis voluminosas con ensanchamiento del cartílago epifisiario en las manos. **C**, Al año de edad hay irregularidades metafisarias severas en rodillas y tobillos (fémur, tibia y peroné) y epífisis voluminosas y redondas. **D**, A los 7 años de edad se observa metáfisis escleróticas fragmentadas de forma severa, con ensanchamiento del cartílago epifisiario y epífisis voluminosas. (De Slovis TL, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby.)

Tabla 714.1 | Genética de las displasias esqueléticas

LOCUS DEL GEN	LOCALIZACIÓN EN CROMOSOMA	PROTEÍNA	FUNCTION DE LA PROTEÍNA	FENOTIPO CLÍNICO	MIM	MECANISMOS DE LA ENFERMEDAD	HERENCIA
COL2A1	12q13.1-q13.3	Cadena α_1 colágeno tipo II	Proteína de la matriz del cartílago	Acondrogénesis II Hipocondrogénesis DEE congénita Displasia de Kniest DEE tardía Displasia de Stickler	200610 200610 183900 156550 108300 608361 612813	Dominante negativo Dominante negativo Dominante negativo Dominante negativo Dominante negativo Hipoinsuficiencia Dominante negativo	AD* AD* AD AD AD AD AR
ACG1	15q26.1	Agregano	Proteína de la matriz del cartílago	DEE Kimberley DEEM tipo griego	313400	Pérdida de función	XLR
SEDL	Xp22.2-p22.1	Sedlina	Transportador intracelular	DEE tardía ligada a cromosoma X			
COL11A1	1p21	Cadena α_1 colágeno tipo XI	Proteína de la matriz del cartílago	OSMED AD	184840	Dominante negativo	AD
COL11A2	6p21.3	Cadena α_2 colágeno tipo XI	Proteína de la matriz del cartílago	OSMED AD	215150	Pérdida de función	AR
COMP	19p12-p13.1	Proteína oligomérica de la matriz del cartílago	Proteína de la matriz del cartílago	Seudoacondroplasia DEM	177170 600969	Dominante negativo Dominante negativo	AD AD
COL9A2	1p32.2-p33	Cadena α_2 colágeno tipo IX	Proteína de la matriz del cartílago	DEM	600969	Dominante negativo	AD
COL9A3	20q13.3	Cadena α_2 colágeno tipo IX	Proteína de la matriz del cartílago	DEM	600969	Dominante negativo	AD
MATN3	2p24-p23	Matrilina 3	Proteína de la matriz del cartílago	DEM	600969	Dominante negativo	AD
COL10A1	6q21-q22.3	Cadena α_1 colágeno tipo X	Proteína de la matriz del cartílago hipertrófico	Condrodisplasia metafisaria de Schmid	156500	Hipoinsuficiencia	AD
FGFR3	4p16.3	Receptor 3 FGF	Receptor tirosina cinasa para FGF	Displasia tanatofórica I Displasia tanatofórica II Acondroplasia Hipocondroplasia	187600 187601 100800 146000	Aumento de función Aumento de función Aumento de función Aumento de función	AD* AD* AD AD
PTHR1	3p21-p22	Receptor PrPTH	Receptor acoplado a proteína G para PTH y PrPTH	Condrodisplasia metafisaria de Jansen	156400	Aumento de función	AD
DTDST	5q32-q33	Transportador sulfato DDT	Transportador sulfato transmembrana	Acondrogenésis 1B Atelosteogénesis 1B Displasia diastrófica	600972 256050 222600	Pérdida de función Pérdida de función Pérdida de función	AR* AR* AR
SOX9	17q24.3-q25.1	YRS secuencia 9	Factor de transcripción	Displasia campomélica	114290	Hipoinsuficiencia	AD
RUNX2 [†]	6p21	Factor de transcripción relacionado con el enanismo 2	Factor de transcripción	Displasia cleidocraneal	119600	Hipoinsuficiencia	AD
LMX1B	9q34.1	Catepsina K	Factor de transcripción	Displasia uña-rótula	161200	Hipoinsuficiencia	AD
CTSK	1q21	Endorribonucleasa procesadora de ARN mitocondrial	Enzima	Piconodisostosis	265800	Pérdida de función	AR
RMPR	9p21-p12		Enzima procesadora de ARN	HCP	250250	Pérdida de función	AR
DYNC2H1	11q13.5	Cadena pesada 1 de la dinéina, citoplasmática 2	Proteína citoplasmática relacionada con los cilios	DTAJ	208500	¿Pérdida de función?	AR
TRPV4	12q24.1-12q24.2	Canal iónico TRP permeable al calcio	Proteína de canal transmembrana	SCCPDII Bráquiolmia DEMTK Displasia metatrópica	613091 113500 1842522 156530	¿Pérdida de función? Aumento de función Aumento de función Aumento de función	AR AD AD AD

*Generalmente mortal.

[†]También denominado CBFA1.

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; DDT, displasia epifisiaria; DEE, displasia epifisiaria múltiple; DEMTK, displasia epifisiaria tipo Kołozowsky; DTAJ, distrofia torácica asfixiante de Jeune; FGF, factor de crecimiento de los fibroblastos; HCP, hipoplasia cartílago-pelvo; OSMED AD, displasia otoespondilomegáepifisiaria autosómica dominante; SCCPDIII, síndrome de costillas cortas polidactilia tipo III; TRPV4, familia receptor vainilloide potencial transitorio 4; YRS, región determinante del sexo del cromosoma Y.

Tabla 714.2

Problemas principales asociados con las displasias esqueléticas

PROBLEMA	EJEMPLO
Mortalidad*	Displasia tanatofórica
Anomalías asociadas†	Síndrome de Ellis-van Creveld
Estatura baja	Común a la mayoría
Luxaciones de la columna cervical	Síndrome de Larsen
Arqueamiento grave de las extremidades	Displasia metafisaria tipo Schmid
Curvaturas de la columna	Displasia metatrópica
Pie zambo	Displasia diastrófica
Fracturas	Osteogénesis imperfecta
Neumonía por aspiración	Displasia campomélica
Compresión medular	Acondroplasia
Problemas articulares (cadera, rodilla)	Mayoría de displasias esqueléticas
Sordera	Habitual (más con paladar hendido)
Miopía/cataratas	Síndrome de Stickler
Inmunodeficiencia‡	Hipoplasia cartílago-pelo, displasia inmuñosea de Schimke
Mala imagen corporal	Variable, pero común a todas
Inversión sexual	Displasia campomélica

*La mayoría debida a una reducción grave del tamaño del tórax.

†Véase la tabla 714.3.

‡Al menos cuatro trastornos adicionales, con afectación de la metáfisis, pueden acompañarse de inmunodeficiencia.

del muslo después de la misma. El acortamiento desproporcionado del tronco viene indicado por un cuello corto, un tórax pequeño y un abdomen protuberante. La desproporción esquelética se acompaña por lo general de estatura baja (es decir, longitud y altura por debajo del tercer percentil), pero estas medidas están en algunas ocasiones dentro del rango bajo-normal al comienzo de algunos trastornos.

También puede existir un acortamiento desproporcionado de diferentes segmentos de las extremidades, cuyo patrón puede ser indicativo de un diagnóstico concreto. En la acondroplasia, el acortamiento es mayor en el segmento proximal de la extremidad (brazo y muslo), lo que se denomina **acortamiento rizométrico**. El acortamiento desproporcionado de los segmentos medios (antebrazo y pierna) se denomina **mesométrico** y el acortamiento que afecta al segmento distal de la extremidad (mano y pie) se denomina **acrométrico**.

Con algunas excepciones, existe una correlación estrecha entre la edad en la que se comienza a notar la baja estatura y la gravedad clínica de la entidad. Muchas de las denominadas condrodisplasias neonatales son evidentes durante la ecografía realizada al final del primer trimestre del embarazo (v. tabla 714.4). Existen referencias para los parámetros de longitud de los huesos del feto. Con frecuencia se detectan discrepancias entre el diámetro biparietal y la longitud de los huesos largos. Numerosos trastornos son evidentes en el momento del nacimiento; otros lo son durante el primer año de vida. Algunos trastornos se presentan al comienzo de la infancia y otros al final de esta o incluso después.

Manifestaciones no relacionadas con el crecimiento

La mayoría de los pacientes tiene también problemas no relacionados con el crecimiento. Las deformidades esqueléticas, como una movilidad articular anormal, protuberancias en o alrededor de las articulaciones y las deformidades angulares son habituales y, por lo general, simétricas. Las anomalías esqueléticas pueden afectar de modo adverso a los tejidos extraesqueléticos. La alteración del crecimiento en la base del cráneo y de los pedículos vertebrales reduce el tamaño del conducto vertebral en

Tabla 714.3

Anomalías asociadas a las displasias esqueléticas

ANOMALÍA	EJEMPLO
Cardiopatías	Síndrome de Ellis-van Creveld, síndrome de Jeune
Polidactilia	Polidactilia con costillas cortas tipo Majewski
Hendidura palatina	Displasia diastrófica
Quistes en el oído	Displasia diastrófica
Compresión medular	Acondroplasia
Encefalocele	Displasia disegmentaria
Hemivértebras	Displasia disegmentaria
Micrognathia	Displasia campomélica
Displasia ungual	Síndrome de Ellis-van Creveld
Dientes cónicos, oligodontia	Síndrome de Ellis-van Creveld
Frenillos orales múltiples	Síndrome de Ellis-van Creveld
Dentinogénesis imperfecta	Osteogénesis imperfecta
Hoyuelos pretibiales	Displasia campomélica
Cataratas, desprendimiento de retina	Síndrome de Stickler
Atresia intestinal	Síndrome Saldino-Noonan
Quistes renales	Síndrome Saldino-Noonan
Camptodactilia	Displasia diastrófica
Craneosinostosis	Displasia tanatofórica
Ictiosis	Condrodistrofia punctata
Pulgar de autoestopista	Displasia diastrófica
Pelo ralo	Hipoplasia cartílago-pelo
Hipertelorismo	Síndrome de Robinow
Puente nasal hipoplásico	Acrodisostosis
Agenesia clavicular	Displasia cleidocraneal
Hipoplasia genital	Síndrome de Robinow
Cola	Displasia metatrópica
Onfalocele	Síndrome de Beemer-Langer
Escleróticas azules	Osteogénesis imperfecta

Tabla 714.4

Enanismo neonatal mortal

HABITUALMENTE MORTAL*

Acondrogénesis (diferentes tipos)
Displasia tanatofórica
Polidactilia con costillas cortas (diferentes tipos)
Acondroplasia homocigótica
Displasia campomélica
Displasia disegmentaria, tipo Silverman-Handmaker
Osteogénesis imperfecta, tipo II
Hipofosfatemia (forma congénita)
Condrodíplasia punctata (forma rizométrica)

CON FRECUENCIA MORTAL

Distrofia torácica asfixiante (síndrome de Jeune)

OCASIONALMENTE MORTAL

Síndrome de Ellis-van Creveld
Displasia diastrófica
Enanismo metatrópico
Displasia de Kniest

*Se han notificado algunos supervivientes prolongados en la mayoría de estos trastornos.

Tabla 714.5 Enanismo habitualmente no mortal reconocible al nacer o en los primeros meses de vida

MÁS FRECUENTE

Acondroplasia
Osteogénesis imperfecta (tipos I, III, IV)
Displasia espondiloepifísaria congénita
Displasia diastrófica
Síndrome de Ellis-van Creveld

MENOS FRECUENTE

Condrodisplasia punctata (algunas formas)
Displasia de Kniest (formas congénitas no graves)
Displasia metatrópica
Displasia mesomélica de Langer

la acondroplasia y puede contribuir a la compresión de la médula espinal. El acortamiento de las costillas reduce el volumen torácico, lo que puede comprometer la respiración en los pacientes con condrodisplasias con tronco corto. El paladar hendido (v. cap. 336) es común a muchos de estos trastornos, lo que probablemente refleja un crecimiento defectuoso del paladar.

Las manifestaciones pueden no estar relacionadas con el esqueleto porque reflejan la expresión de genes mutantes en tejidos extraesqueléticos. Los ejemplos son: desprendimiento de retina en la displasia espondiloepifísaria congénita, inversión sexual en la displasia campomélica, cardiopatías congénitas en el síndrome de Ellis-van Creveld, inmunodeficiencia en la hipoplasia cartílago-pelo y alteración renal en la displasia torácica asfixiante. Estos problemas extraesqueléticos proporcionan indicios útiles para alcanzar un diagnóstico preciso y se deben tratar clínicamente (v.tabla 714.3).

Antecedentes familiares y reproductivos

Una anamnesis familiar detallada permite hallar parientes con la enfermedad. Incluso es posible reconocer un patrón de herencia mendeliana. Hay que identificar las peculiaridades que pueden estar relacionadas con la enfermedad, porque las manifestaciones pueden ser muy variadas. Es preciso prestar una atención especial a los grados leves de limitación de la estatura, desproporción y deformidad, así como a otras manifestaciones, como una osteoartritis precoz, porque pueden pasar desapercibidas. Puede ser útil la exploración física de los parientes, así como la revisión de fotografías, radiografías e historiales médicos y de laboratorio de los miembros de la familia.

Una anamnesis reproductiva puede desvelar mortinatos previos, pérdidas fetales y otros resultados anormales del embarazo por una displasia esquelética. En las displasias óseas, sobre todo en las variantes neonatales mortales, son frecuentes las complicaciones del embarazo como el polihidramnios o la disminución de los movimientos fetales.

Aunque la mayoría de las displasias esqueléticas son trastornos genéticos, es frecuente que no existan antecedentes familiares de la enfermedad. En los trastornos autosómicos recesivos son frecuentes las mutaciones nuevas, sobre todo en los trastornos mortales en el periodo neonatal (displasia tanatofórica, osteogénesis imperfecta). La mayoría de los casos de acondroplasia se debe a mutaciones nuevas. En la osteogénesis imperfecta y en otros trastornos autosómicos dominantes se ha observado mosaicismo de células germinales, en el que un progenitor tiene clones de células germinales mutantes. En los trastornos recesivos es habitual no encontrar antecedentes familiares. Pocas de estas condiciones son causadas por mutaciones ligadas al cromosoma X. Es posible realizar un diagnóstico prenatal en las enfermedades en las que se ha identificado la localización del gen. La utilidad de la prueba depende de muchos factores y en esas familias se recomienda realizar un consejo genético.

Características radiológicas

La evaluación radiológica de una condrodisplasia debe consistir en radiografías simples de todo el esqueleto. Hay que esforzarse por identificar qué huesos y qué regiones de estos (epífisis, metáfisis, diáfisis) son las más afectadas. Si es posible, hay que examinar las radiografías realizadas a diferente edad porque los cambios radiológicos evolucionan con el tiempo. Las radio-

grafías obtenidas antes de la pubertad son, por lo general, más informativas porque el cierre puberal de las epífisis oculta muchos de los signos necesarios para el diagnóstico radiológico. La ecografía fetal también permite realizar el diagnóstico prenatal.

DIAGNÓSTICO

Si un lactante o niño es bajo con parámetros desproporcionados, el diagnóstico se establece mediante equiparación del cuadro clínico observado (a partir de la anamnesis personal, familiar y gestacional, la exploración física y la evaluación radiológica) con los fenotipos clínicos de trastornos bien conocidos. Los pediatras deben ser capaces de reunir la mayor parte de esta información y, con ayuda del radiólogo, diagnosticar las condrodisplasias más frecuentes. Existen numerosos libros de referencia y bases de datos activas que proporcionan información sobre estas enfermedades, así como listas completas de las referencias actuales (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>). Se recomienda consultar con expertos en el campo de las displasias óseas cuando se trata de trastornos menos frecuentes y en el caso de lactantes y niños cuyos fenotipos no se relacionan con los fenotipos clínicos mejor conocidos.

Los **estudios de genética molecular** para las condrodisplasias pueden ser útiles, sobre todo para los trastornos en los que se producen mutaciones recidivantes (la acondroplasia típica tiene la misma mutación *FGFR3*). Existe un análisis de la mutación para la acondroplasia, pero el diagnóstico puede realizarse a partir de los hallazgos clínicos. La mayor utilidad de este análisis puede ser el diagnóstico prenatal de parejas en las que ambos miembros presentan una acondroplasia típica (heterocigotos). Existe un riesgo del 25% de padecer la forma homocigótica más grave de acondroplasia, que puede detectarse mediante este análisis de la mutación. Para identificar las mutaciones dobles dominantes se pueden utilizar pruebas genéticas de preimplantación. Otro ejemplo de prueba es el de los trastornos debidos a mutaciones de *DTDST*. Estos trastornos se heredan de forma autosómica recesiva, y se ha encontrado un número limitado de alelos mutantes. Si se identifican mutaciones en el paciente, también deben ser detectables en sus progenitores y pueden emplearse para diagnóstico prenatal. Se dispone en el mercado de análisis de mutaciones para muchas de las displasias esqueléticas, que se utilizan cada vez con más frecuencia para confirmar el diagnóstico clínico y a la hora de planificar embarazos futuros.

Numerosas condrodisplasias presentan cambios histológicos bien diferenciados en el cartílago de crecimiento. En ocasiones, estos tejidos obtenidos mediante biopsia o durante una intervención quirúrgica son útiles para el diagnóstico. Es infrecuente conseguir un diagnóstico histológico si no se sustenta en una sospecha clínica o radiológica.

GENÉTICA MOLECULAR

Se han identificado muchos genes de la condrodisplasia (v. tabla 714.1) que codifican diversas categorías de proteínas, como proteínas de la matriz del cartílago, receptores transmembrana, transportadores iónicos y factores de transcripción. El número de *loci* genéticos identificados es mucho menor que el esperado para el número de fenotipos clínicos conocidos. La amplia mayoría de los pacientes tiene trastornos relacionados con menos de diez *loci*. Las mutaciones en dos de estos *loci* (*COL2A1* y *FGFR3*) son responsables de más de la mitad de los casos. Puede haber un número limitado de genes cuya función es crítica para el desarrollo esquelético, sobre todo el crecimiento óseo lineal. Las mutaciones en estos genes originan un amplio abanico de fenotipos clínicos de condrodisplasia. Con los avances en las tecnologías de detección continúan identificándose nuevos genes portadores de mutaciones que producen condrodisplasias.

Las mutaciones en los *loci* *COL2A1* y *FGFR3* representan características genéticas diferentes. Las mutaciones *COL2A1* están muy repartidas por los genes, con pocas probabilidades de reproducirse en personas no relacionadas. Por el contrario, las mutaciones *FGFR3* están limitadas a unas pocas zonas dentro de los genes y la presencia de nuevas mutaciones en estas zonas en personas no relacionadas es la norma. Existe una correlación estrecha entre fenotipo clínico y zona de mutación para la mutación *FGFR3*, pero no para la *COL2A1*.

FISIOPATOLOGÍA

Las mutaciones de las condrodisplasias actúan mediante diferentes mecanismos. La mayoría de las que afectan a las proteínas de la matriz del cartílago provocan la enfermedad cuando solo una de las dos copias (alelos) del gen relevante ha sufrido la mutación. Estas mutaciones suelen actuar

mediante un mecanismo negativo dominante, en el que los productos de la proteína del alelo mutante interfieren con el ensamblaje y la función de moléculas multiméricas que contienen los productos de las proteínas, tanto del alelo normal como del mutante. La molécula de colágeno tipo II es una triple hélice formada por tres cadenas de colágeno, que son los productos del gen del colágeno tipo II, *COL2A1*. Cuando las cadenas del alelo mutante y normal se combinan para formar triples hélices, la mayoría de las moléculas contiene, al menos, una cadena mutante. No se sabe cuántas de estas cadenas son necesarias para producir una molécula malfuncionante pero, dependiendo de la mutación, es teóricamente suficiente con una.

Las mutaciones que afectan al colágeno tipo X difieren de este modelo descrito. Planifican la región de la cadena responsable del reconocimiento de la misma; las cadenas deben reconocerse entre sí antes de unirse para formar moléculas de colágeno. Se cree que las mutaciones alteran este proceso. Como resultado, ninguna cadena mutante es incorporada a la molécula. Este mecanismo es *haploinsuficiente*, porque los productos del alelo mutante están funcionalmente ausentes y el alelo normal es insuficiente para mantener una función normal. Las mutaciones que afectan a los genes encargados del transporte de iones actúan también mediante una pérdida de función de los transportadores. Las mutaciones de los receptores transmembrana estudiadas hasta la fecha parecen actuar mediante un aumento de la función. Los receptores mutantes inician señales de forma constitutiva independiente de sus ligandos normales.

A parte del mecanismo genético, las mutaciones acaban por alterar la osificación endocranal, el proceso biológico responsable del desarrollo y del crecimiento lineal del esqueleto (v. fig. 714.1). Además, en las condrodisplasias se han descrito numerosas anomalías morfológicas de la placa de crecimiento esquelético, la estructura anatómica en la que tiene lugar la osificación endocranal.

TRATAMIENTO

El primer paso es establecer el diagnóstico correcto. Esto permite hacer un pronóstico y anticiparse a los problemas médicos y quirúrgicos relacionados con un trastorno particular. La consecución del diagnóstico ayuda a distinguir entre formas mortales y no mortales en el prematuro o en el recién nacido (v. tablas 714.4 y 714.5). Un mal pronóstico de supervivencia a largo plazo puede desaconsejar la aplicación de medidas extremas para conservar la vida en la displasia tanatofórica o en la acondrogénesis tipo Ib o II, mientras que estas medidas pueden estar indicadas en los recién nacidos con displasia espondiloepifisaria congénita o displasia diastrófica, que tienen un buen pronóstico si el recién nacido supera el periodo neonatal.

Como no existe un tratamiento definitivo para normalizar el crecimiento óseo en ninguno de estos trastornos, los esfuerzos deben dirigirse a prevenir y corregir las deformidades esqueléticas, tratar las complicaciones extraesqueléticas, ofrecer consejo genético y ayudar a los pacientes y familiares a afrontar el problema. Cada trastorno tiene sus peculiaridades y, por consiguiente, el tratamiento debe diseñarse a medida para cada uno de ellos.

Existen algunos problemas comunes a muchas condrodisplasias para los que pueden establecerse unas recomendaciones generales. En la mayoría de los casos, los niños con condrodisplasia deben evitar los deportes de contacto y otras actividades que puedan causar lesiones o sobrecarga de las articulaciones. Hay que implantar unos hábitos dietéticos saludables en la infancia para prevenir o controlar la obesidad en la edad adulta. Es preciso iniciar pronto el cuidado dental para minimizar el apiñamiento y la mala alineación de los dientes. Se debe fomentar la participación en grupos de apoyo tanto entre los niños como entre sus familiares, como el Little People of America (<http://www.lpaonline.org/>) y la Human Growth Foundation (<http://www.hgfound.org>).

Para aumentar la longitud de los huesos se han empleado dos técnicas controvertidas. En algunos trastornos se utiliza el alargamiento quirúrgico de los miembros. Sus mayores logros se han producido en la acondroplasia, en la que el tejido extraesquelético tiende a ser redundante y se distiende con facilidad. El procedimiento suele llevarse a cabo durante la adolescencia. En muchos trastornos se ha intentado la administración de hormona de crecimiento humana a dosis farmacológicas similares a las empleadas en el síndrome de Turner, con resultados contradictorios. Los estudios en animales sugieren que el péptido natriurético de tipo C puede promover el crecimiento óseo lineal en la acondroplasia. Los ensayos clínicos están empezando a probar la eficacia de este enfoque.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 715

Trastornos que afectan a las proteínas de la matriz del cartílago

Jacqueline T. Hecht y William A. Horton

Los trastornos de las proteínas de la matriz del cartílago que ocasionan alteraciones óseas y articulares se pueden clasificar en cinco categorías que se corresponden con las proteínas defectuosas: tres colágenas y las no colágenas POMC (proteína oligomérica de la matriz del cartílago), matriliна 3 y agrecano. Los fenotipos clínicos y la gravedad clínica difieren entre los grupos y, dentro de ellos, sobre todo en el grupo de la **displasia espondiloepifisaria (DEE)**, las cuales se conocen como collagenopatías tipo 2.

DISPLASIAS ESPONDILOEPIFISARIAS/ COLAGENOPATÍAS TIPO 2

El término *displasia espondiloepifisaria* se refiere a un grupo heterogéneo de trastornos caracterizado por un acortamiento del tronco y, en menor medida, de las extremidades. La gravedad oscila desde la acondrogénesis tipo II hasta la hipocondrogénesis ligeramente menos grave (aunque ambos tipos son mortales en el periodo neonatal), la DEE congénita y sus variantes, como la displasia de Kniest (que es aparente al nacer y que no suele ser mortal) y la DEE tardía (que puede detectarse en la adolescencia o incluso después). Las características radiológicas son el desarrollo anormal de los cuerpos vertebrales y de la epífisis, cuya extensión se corresponde con la gravedad clínica. La mayoría de las DEE se deben a mutaciones heterocigóticas del *COL2A1*. Se trata de trastornos autosómicos dominantes. Las mutaciones están dispersas en los genes, y existe una correlación escasa entre la localización de la mutación y el fenotipo clínico resultante. Existen pruebas moleculares tanto de escrutinio como confirmatorias comercializadas. El diagnóstico prenatal es posible si la mutación es conocida.

Displasias espondiloepifisarias mortales

La acondrogénesis tipo II (MIM 200610) se caracteriza por un acortamiento grave del cuello y el tronco y, sobre todo, de las extremidades, así como por una macrocefalia y una menor consistencia del cráneo. El hidrops fetal y la prematuridad son frecuentes. Puede producirse un mortinato o el recién nacido puede morir poco después de nacer. La **hipocondrogénesis (MIM 200610)** se refiere a un fenotipo clínico intermedio entre la acondrogénesis tipo II y la DEE congénita. Suele ser mortal en el periodo neonatal.

La gravedad de los cambios radiológicos se relaciona con la gravedad clínica. Ambos trastornos se acompañan de huesos tubulares anchos y cortos con metáfisis en forma de copa. Los huesos pélvicos son hipoplásicos y los huesos del cráneo no están bien mineralizados. Los cuerpos vertebrales presentan un defecto de osificación en toda la columna en la acondrogénesis tipo II y en la columna cervical y sacra en la hipocondrogénesis. Los pedículos están osificados en ambas. Ambos tipos pueden ser detectadas de forma prenatal y confirmadas con pruebas moleculares.

Displasia espondiloepifisaria congénita

El fenotipo de este grupo, DEE congénita (MIM 183900), es aparente al nacer. La cabeza y la cara suelen ser normales, pero es habitual una hendidura palatina. El cuello es corto y el tórax tiene forma de barril (fig. 715.1). Es frecuente la cifosis y una exacerbación de la lordosis lumbar normal. Los segmentos proximales de las extremidades son más cortos que las manos o los pies, que a menudo tienen una apariencia normal. Algunos lactantes presentan pie zambón o hipotonía.

Las radiografías del esqueleto del recién nacido revelan unos huesos tubulares cortos, retraso de osificación de los cuerpos vertebrales y epífisis óseas proximales en las extremidades (fig. 715.2). También puede detectarse hipoplasia de la apófisis odontoides, pelvis pequeña y cuadrada con retraso de la osificación en la sínfisis del pubis e irregularidad leve de las metáfisis.

Los lactantes suelen presentar un desarrollo normal de las habilidades. Es característica la marcha de pato al comienzo de la infancia. Las com-

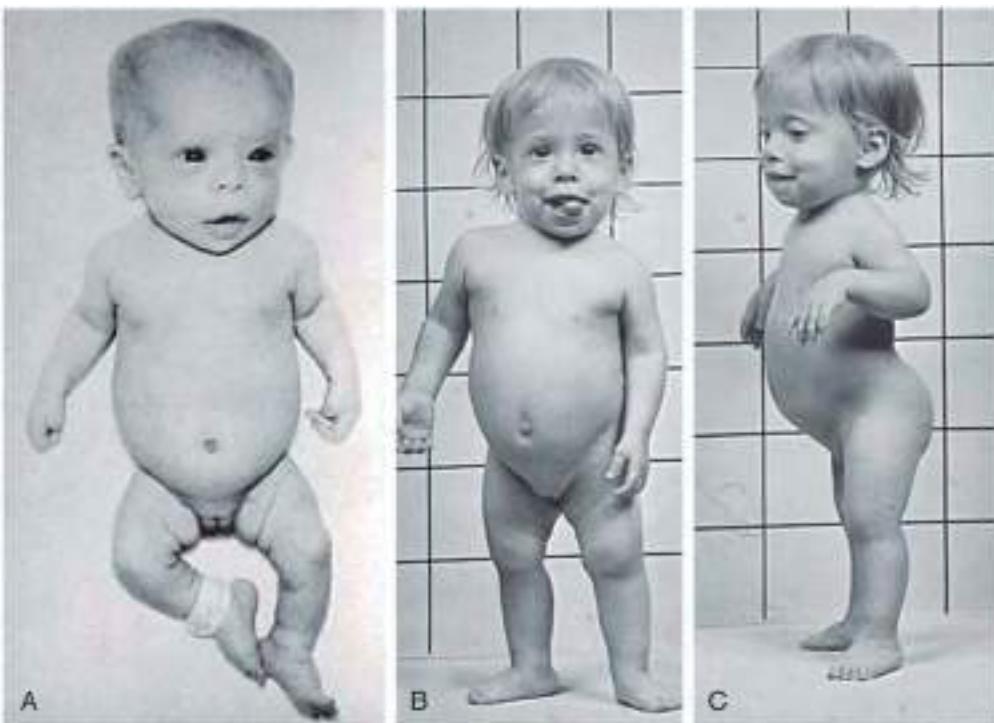


Fig. 715.1 Displasia espondiloepifisaria congénita en el recién nacido (**A**) y al comienzo de la infancia (**B, C**). Obsérvense las extremidades cortas, las manos relativamente normales, la cara aplanada y la lordosis exagerada.



Fig. 715.2 Displasia espondiloepifisaria. Platiespondilia, osificación epifisaria tardía (especialmente en cabezas femorales), hipoplasia marcada. (De Campeau P, Schlesinger AE: *Skeletal dysplasias*. [Updated 2017 Jan 30]. En De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al, editors. Endotext [internet]. South Dartmouth, MA, 2000, MDText.com, Inc., Fig. 5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279130/>.)

plicaciones durante este periodo son el compromiso respiratorio por deformidades vertebrales y la compresión de la médula espinal por inestabilidad cervicobulbar. La desproporción y el acortamiento empeoran de forma progresiva con la edad, y la altura del adulto oscila de 95 a 128 cm. Es típica la miopía, y los adultos tienen riesgo de desprendimiento de retina. Además, en la edad adulta temprana se produce una osteoartrosis (OA) precoz que requiere artroplastia de sustitución articular.

DISPLASIA DE Kniest

Esta variante de DEE (MIM 156550) está presente desde el nacimiento y se caracteriza por un tronco y unas extremidades cortas asociados con cara plana, ojos prominentes, aumento de tamaño de las articulaciones, hendidura palatina y pie zambo (fig. 715.3). Las radiografías demuestran los defectos

vertebrales y los huesos tubulares cortos con irregularidades epifisarias y ensanchamiento de la metáfisis que produce un aspecto en pesa.

El desarrollo motor suele estar retrasado debido a las deformidades articulares, aunque la inteligencia es normal. Durante la infancia suele aparecer sordera y miopía, y el desprendimiento de retina es una complicación frecuente. El aumento de tamaño de las articulaciones progresiva durante la infancia y se vuelve doloroso. Se acompaña de contracturas en flexión y atrofia muscular, que puede resultar invalidante en la adolescencia.

DISPLASIA ESPONDILOEPIFISARIA TARDÍA

La DEE tardía es un fenotipo clínico leve caracterizado por una estatura ligeramente baja con anomalías radiológicas epifisarias y vertebrales leves. Suele detectarse en la infancia o adolescencia, pero puede pasar desaperci-

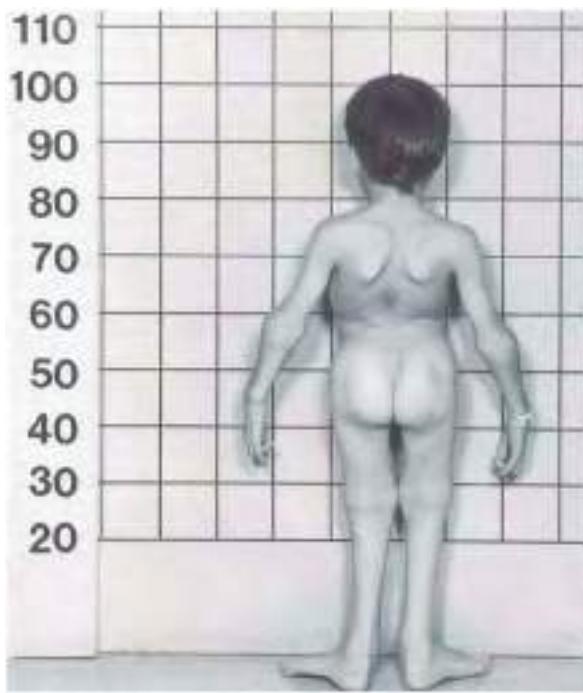


Fig. 715.3 Paciente con displasia de Kniest. El tronco es corto y las epífisis son anchas. Presenta contractura de los dedos. (De Traboulsi E: *Skeletal and connective tissue disorders with anterior segment manifestations*. En Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors: Cornea, ed 3, Philadelphia, 2011, Elsevier, Fig. 60.9.)

bida hasta la edad adulta, cuando se produce una osteoartritis precoz. Esta entidad es nosológicamente distinta de la DEE tardía, clínicamente similar, pero se debe a una mutación en el gen *SEDL* ligado al cromosoma X.

DISPLASIAS ESPONDILOEPIFISARIAS RELACIONADAS CON EL AGRECANO

En tres trastornos tipo DEE se han detectado mutaciones del agrecano. La DEE Kimberly (*MIM 608361*) es relativamente leve, con baja estatura, aspecto robusto y presentación precoz de OA en las articulaciones que soportan carga. La etiología son mutaciones autosómicas dominantes. En la **displasia espondiloepimetafisaria tipo agrecano (*MIM 612813*)** autosómica recesiva se observa un fenotipo más grave y generalizado.

Los cambios radiográficos incluyen el ensanchamiento de las metáfisis. Una entidad más leve, la **osteocondritis disecante familiar (*MIM 65800*)** se caracteriza por múltiples lesiones osteocondríticas (separación del cartílago y hueso subcondral del tejido circundante afectando primordialmente a las articulaciones de rodilla, tobillo y codo) en las rodillas y/o las caderas y/o los codos, talla baja desproporcionada y presentación precoz de OA. Se han encontrado mutaciones autosómicas dominantes en casos familiares.

SÍNDROME/DISPLASIA DE STICKLER (OSTEOARTROOFTALMOPATÍA HEREDITARIA)

La estatura baja no es una característica de la displasia de Stickler (*MIM 184840*). Se parece a la DEE por sus manifestaciones articulares y oculares. En los trastornos tipo Stickler (*MIM 184840, MIM 215150*) se han identificado mutaciones en los genes que codifican el colágeno tipo II (*COL2A1*), tipo XI (*COL11A1, COL11A2*) y tipo IX (*COL9A1*). La displasia de Stickler se identifica a menudo en el recién nacido debido a la presencia de fisura palatina y *micrognathia* (anomalía de Pierre Robin; v. cap. 337). El 25% de los pacientes con síndrome de Stickler tienen la anomalía de Pierre Robin; el 30% de los pacientes con la anomalía de Pierre Robin tienen síndrome de Stickler. Los niños con síndrome de Stickler son identificados frecuentemente por clínica craneofacial. De forma característica, los lactantes presentan una miopía grave con complicaciones oftalmológicas adicionales, como cataratas y degeneración coroidoretiniana y vítreo. El desprendimiento de retina es frecuente

Tabla 715.1

Otras enfermedades genéticas asociadas a mutaciones en los genes del colágeno tipo II y tipo XI, con cuadros clínicos similares al del síndrome de Stickler

FENOTIPOS ASOCIADOS A MUTACIONES *COL2A1*

Acondrogénesis tipo II
Hipocondrogénesis
Displasia espondiloepifisaria congénita
Displasia espondiloepimetafisaria, tipo Strudwick
Displasia de Kniest
Displasia con contornos vertebrales alterados
Algunas de las enfermedades articulares juveniles

FENOTIPOS ASOCIADOS A MUTACIONES *COL11A1*

Síndrome de Marshall

FENOTIPOS ASOCIADOS A MUTACIONES *COL11A2*

Displasia otoespondilometafisaria
Síndrome de Weissenbach-Zweymüller
Algunos casos de sordera neurosensorial aislada

De Couchouron T, Masson C: Early-onset progressive osteoarthritis with hereditary progressive ophthalmology or Stickler syndrome. *Joint Bone Spine* 78:45-49, 2011, Table 1, p. 48.

durante la infancia (fig. 715.4). La sordera neurosensorial y conductiva puede aparecer durante la adolescencia, que es cuando también pueden comenzar los síntomas de una importante OA precoz. Hay que prestar una atención especial a las complicaciones oculares, incluso en la infancia. Las manifestaciones osteoarticulares incluyen hiperlaxitud articular (especialmente de cadera), ensanchamiento del cuello femoral, alas ilíacas hipoplásicas, nódulos de Schmorl, hipotonía muscular, displasia metafisoepifisaria, así como artrosis progresiva de las articulaciones de la columna vertebral y periféricas (que pueden requerir una artroplastia de cadera antes de los 30 años) y disminución de la densidad ósea. Manifestaciones similares pueden observarse en otras enfermedades con mutaciones en los genes del colágeno tipo II y tipo XI (tabla 715.1).

DISPLASIA METAFISARIA DE SCHMID

La displasia metafisaria de Schmid (*MIM 156500*) es una de las varias condrodisplasias en las que las anomalías metafisarias predominan en los hallazgos radiológicos. Se presenta, por lo general, al comienzo de la infancia con una estatura ligeramente baja, arqueamiento de las piernas y marcha de pato (fig. 715.5). Puede haber un aumento de tamaño de las articulaciones, como la muñeca. Las radiografías muestran un ensanchamiento con mineralización irregular de las metáfisis de los huesos tubulares proximales de los miembros (fig. 715.6). Suelen haber una coxa vara que puede precisar una corrección quirúrgica. La estatura baja se hace más evidente con la edad y afecta a las extremidades inferiores más que a las superiores. Las manifestaciones se limitan al esqueleto.

La condrodisplasia metafisaria de Schmid, ocasionada por mutaciones heterocigóticas en los genes que codifican el colágeno tipo X, se hereda con un patrón autosómico dominante. La distribución del colágeno tipo X está limitada a la región del hueso en crecimiento en la que el cartílago se convierte en hueso. Esto podría explicar por qué los cambios radiológicos están limitados a la metáfisis.

SEUDOACONDROPLASIA Y DISPLASIA EPIFISARIA MÚLTIPLE

La seudoacondroplasia (*MIM 177170*) y la displasia epifisaria múltiple (*DEM*) (*MIM 600969*) son dos fenotipos distintos que se agrupan porque pueden ser el resultado de mutaciones en los genes que codifican la POMC. Las mutaciones son heterocigóticas en ambos y se transmiten con un patrón autosómico dominante. Los fenotipos clínicos están limitados a los tejidos musculosqueléticos.

Los recién nacidos con seudoacondroplasia presentan un tamaño y apariencia normales. Los trastornos de la marcha y la estatura corta afectan de forma principal a los miembros y aparecen al final de la infancia precoz. La estatura baja se hace más pronunciada al crecer el niño y se asocia con laxitud articular generalizada (fig. 715.7). Las manos son cortas, anchas y están desviadas en dirección cubital. Los antebrazos están arqueados. Las habilidades del



Fig. 715.4 Aspecto de frente y de perfil de la hija con síndrome de Stickler tipo I. Se aprecia puente nasal plano, epicanto leve y micrognatia discreta. Frente y perfil de la madre con el síndrome de Stickler tipo I. A primera vista, la madre no muestra características faciales claras de síndrome de Stickler. (De Bajjens LWJ, De Leenheer EMR, Weekamp HH, et al: Stickler syndrome type I and Stapes ankylosis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 68:1573-1580, 2004, Fig. 2.)

desarrollo y la inteligencia suelen ser normales. Durante la infancia se produce una lordosis lumbar y deformidades en las rodillas. Estas últimas precisan, con frecuencia, una corrección quirúrgica. El dolor es habitual en las articulaciones de carga durante la infancia y la adolescencia, y conduce a una OA al final de la segunda década de vida. La altura adulta oscila entre 105-128 cm.

Las radiografías del esqueleto revelan anomalías peculiares en los cuerpos vertebrales, así como en las epífisis y metáfisis de los huesos tubulares (fig. 715.8).

El fenotipo de la DEM presenta anomalías esqueléticas que afectan de forma predominante a las epífisis, como se aprecia en las radiografías. Dos formas, el tipo Fairbank más grave y el tipo Ribbing más leve, ya no se utilizan en la clasificación. Actualmente, se consideran variantes clínicas, debido a la superposición de las características clínicas y a la presencia de mutaciones en la POMC en ambas.

El fenotipo clínico más grave comienza durante la infancia y se manifiesta por una estatura baja leve con miembros cortos, dolor en las articulaciones de carga y marcha de pato. Las radiografías muestran una osificación irregular y retrasada de las epífisis. Las personas con afectación más leve pueden pasar desapercibidas hasta la adolescencia o la edad adulta. Los cambios

radiológicos pueden limitarse a la epífisis de la cabeza femoral. En este último caso hay que distinguir una DEM leve de una enfermedad de Legg-Calvé-Perthes bilateral (v. cap. 698.3). La OA precoz de caderas y rodillas es la complicación principal en los adultos con DEM. La altura del adulto oscila de 136 a 151 cm.

Existen familias con manifestaciones clínicas y radiológicas de DEM que no se deben a mutaciones de la POMC. Se han reportado mutaciones en genes que codifican los tres tipos de las cadenas del colágeno tipo IX. Se ha sugerido que la POMC y el colágeno tipo IX interaccionan funcionalmente en la matriz del cartílago, lo que explicaría por qué las mutaciones de genes diferentes producen cuadros clínicos similares. En los pacientes con DEM también se han hallado mutaciones del gen que codifica otra proteína de la matriz del cartílago, la matrilina 3, y del transportador de sulfato de la displasia diastrófica, tanto en el tipo autosómico dominante como en el recesivo, respectivamente. En los casos familiares de seudocondrodisplasia y de DEM producidos por una mutación de la POMC es posible realizar un diagnóstico prenatal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.



Fig. 715.5 Niña con displasia metafisaria tipo Schmid. La cara es normal y solo hay una reducción leve de la estatura. Existe una tibia vara leve.



Fig. 715.6 Radiografía de las extremidades inferiores en la displasia metafisaria tipo Schmid que muestra huesos tubulares cortos y ensanchamiento e irregularidades metafisarias, epífisis femorales proximales y cuellos femorales anormales. Las epífisis son normales. Existe una coxa vara.

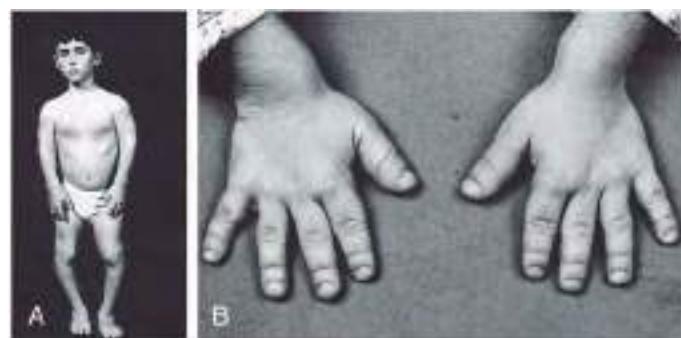


Fig. 715.7 **A**, Seudoacondroplasia en un adolescente. La cara y el perímetro céfálico son normales. Existe acortamiento de todas las extremidades y arqueamiento de las extremidades inferiores. **B**, Fotografía de las manos que muestra unos dedos cortos y gruesos.



Fig. 715.8 **A**, Radiografía lateral de la columna toracolumbar de un paciente con seudoacondroplasia en la que se aprecia una prominencia central (lengüeta) en la región anterior de la primera vértebra lumbar y última torácica. Obsérvense la disminución de altura de los cuerpos vertebrales (platispoldilia) y la lordosis secundaria. **B**, Radiografía de la extremidad inferior de un paciente con seudoacondroplasia en la que se aprecian metáfisis grandes, epífisis malformadas y un arqueamiento pronunciado de los huesos largos.

Capítulo 716

Trastornos que afectan a los receptores transmembrana

Julie E. Hoover-Fong, William A. Horton
y Jacqueline T. Hecht

Las mutaciones heterocigóticas de genes que codifican los receptores *FGFR3* (receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico) y *PTHR1* (receptor de la hormona paratiroides-1) ocasionan trastornos que implican a los receptores transmembrana. Las mutaciones hacen que los receptores se activen en ausencia de sus ligandos fisiológicos, lo que aumenta la función del receptor de regulación negativa del crecimiento óseo. Las mutaciones operan mediante un aumento de la función negativa. En el grupo con mutación *FGFR3*, en el que los fenotipos clínicos van de grave a leve, la gravedad parece relacionarse con la intensidad de la activación del receptor. Tanto la mutación *PTHR1* como la *FGFR3* tienden a reproducirse en individuos no relacionados (tabla 716.1).

GRUPO DE LA ACONDROPLASIA

El grupo de la acondroplasia representa un porcentaje sustancial de los pacientes con condrodisplasias e incluye la displasia tanatofórica (DT), la condrodisplasia mortal más frecuente, con una incidencia de 1 de cada

Tabla 716.1 Grupo de condrodisplasia FGFR3

GRUPO/NOMBRE DE LA ENTIDAD	HERENCIA	OMIM	GR	ORPHA	GEN
Displasia tanatofórica tipo I (DT I)	AD	187600	1366	1860	FGFR3
Displasia tanatofórica tipo II (DT II)	AD	187601	1366	93274	FGFR3
Acondroplasia severa con retraso del desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN)	AD	187600	1455	85165	FGFR3
Acondroplasia	AD	100800	1152	15	FGFR3
Hipocondroplasia	AD	146000	1477	429	FGFR3
Síndrome de camptodactilia, talla alta y pérdida auditiva (CATSHL)	AD	610474			FGFR3

Por favor, consultese también el grupo 33 para síndromes de craneosinostosis relacionados con mutaciones de FGFR3, así como síndrome de LADD en el grupo 39 de otros fenotipos relacionados con FGFR3.

GR, GeneReviews; OMIM, herencia humana mendeliana en línea (omim.org); ORPHA, Orphanet (orpha.net).

De Campeau P, Schlesinger AE: *Skeletal dysplasias*. [Updated 2017 Jan 30]. En De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [internet]. South Dartmouth, MA, 2000, MDText.com, Inc. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279130/>.



Fig. 716.1 Gemelos idénticos con displasia tanatofórica tipo I. Cabeza desproporcionadamente grande, tórax en forma de campana y micro-melia. (De Gilbert-Barness E, Kapur RP, Oligny LL, Siebert JR, editors: *Potter's pathology of the fetus, infant and child*, ed 2, Philadelphia, 2007, Elsevier, Fig. 20-47.)

35.000 nacidos; la acondroplasia, la condrodisplasia no mortal más frecuente, con una incidencia de 1 de cada 15.000 a 1 de cada 40.000 nacidos; y la hipocondroplasia. Las tres presentan mutaciones en un menor número de localizaciones del gen FGFR3. Existe una correlación estrecha entre la zona de mutación y el fenotipo clínico.

Displasia tanatofórica

La DT (MIM 187600, 187601) aparece en el nacimiento o antes. En este último caso, la ecografía a mitad del embarazo o más adelante detecta una cabeza grande con extremidades muy cortas. El embarazo suele acompañarse de polihidramnios y de parto prematuro. Las extremidades muy cortas, el cuello corto, el tórax largo y estrecho y una cabeza alargada con hipoplasia mediofacial dominan el fenotipo clínico al nacer (fig. 716.1). A veces existe una deformidad del cráneo en hoja de trébol denominada **kleeblattschädel**. Si el feto sobrevive al embarazo, el recién nacido tendrá una dificultad respiratoria grave debido al pequeño tamaño del tórax. Aunque se aplique tratamiento respiratorio intensivo, el pronóstico a largo plazo es malo.

Las radiografías del esqueleto permiten diferenciar dos formas ligeramente distintas denominadas DT I y DT II. En la forma más frecuente, DT I, las radiografías muestran un cráneo grande con una base craneal pequeña, un adelgazamiento y aplanamiento notable de los cuerpos vertebrales (platispondilia) que se ve mejor en la proyección lateral, costillas muy cortas y hipoplasia grave de los huesos pélvicos y huesos tubulares muy cortos y

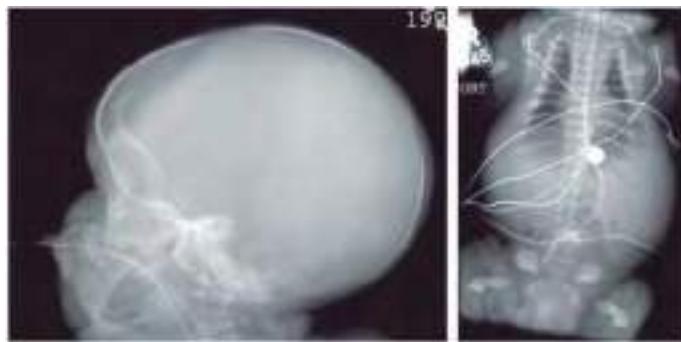


Fig. 716.2 Displasia tanatofórica tipo I. Platispondilia severa, costillas muy cortas, tórax estrecho, pelvis corta y ancha, cráneo grande y huesos largos de longitud corta e inclinados. (De Campeau P, Schlesinger AE: *Skeletal dysplasias*. [Updated 2017 Jan 30]. En: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [internet]. South Dartmouth, MA, 2000, MDText.com, Inc., Fig. 1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279130/>.)

arqueados con metáfisis ensanchadas (fig. 716.2). Los fémures son curvos y con forma de auricular de teléfono. La DT II difiere principalmente en que los fémures son más largos y rectos.

El fenotipo clínico de la DT II se asocia a mutaciones que planifican el codón 650 del FGFR3, lo que provoca la sustitución del ácido glutámico por lisina. Esto estimula la actividad de la cinasa de tirosina de un receptor que transmite señales a las vías intracelulares. La mutación de la lisina 650 a metionina se asocia a un fenotipo clínico intermedio entre la DT y la acondroplasia denominado **acondroplasia severa con retraso del desarrollo y acantosis nigricans, SADDAN** (*severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans*). Las mutaciones del fenotipo DT I afectan principalmente a dos regiones en el dominio extracelular del receptor, donde se sustituyen los residuos de cisteína por otros aminoácidos. Se cree que los residuos de cisteína libre forman puentes disulfuro que promueven la dimerización de las moléculas de los receptores, lo que conduce a la activación y a la transmisión de la señal.

La DT I y la DT II representan nuevas mutaciones en descendencia de padres no afectados, con talla normal. El riesgo de recidiva es bajo. Se ofrece diagnóstico prenatal a los padres para embarazos venideros porque los codones mutados en la DT son mutables por razones desconocidas y por el riesgo de mosaicismo de las células germinales.

Acondroplasia

La acondroplasia (MIM 100800) es el prototipo de condrodisplasia. Por lo general, se manifiesta al nacer con miembros cortos, tronco largo y estrecho y cabeza grande con hipoplasia mediofacial y frente prominente (fig. 716.3). El acortamiento de los miembros es más pronunciado en los segmentos proximales, y los dedos presentan, a menudo, una configuración en tridente. La mayoría de las articulaciones son hiperextensibles, pero el codo presenta una limitación de la extensión. Se suele observar una giba toracolumbar. La longitud al nacer puede



Fig. 716.3 Fenotipo de la acondroplasia a diferentes edades. A, Lactante con acondroplasia con macrocefalia, prominencia frontal, hipoplásia mediofacial, tórax pequeño, acortamiento rizomélico de todas las articulaciones, pliegues cutáneos redundantes y laxitud articular extrema. Obsérvese la mano en tridente con dedos cortos y las caderas en abducción. B, Hallazgos radiográficos típicos en un niño con acondroplasia. Todos los huesos tubulares son cortos, aunque el perón es relativamente largo en comparación con la tibia. Existe protrusión de la epífisis en la metáfisis del fémur distal, produciendo la deformidad en chevron y, en menor medida, de la tibia proximal. Los huesos ilíacos son redondeados, el techo acetabular es horizontal y las escotaduras sacrosíquáticas son pequeñas. C, Niño de 3 años con acondroplasia con las características típicas que se muestran en A. Obsérvese que los pliegues cutáneos redundantes ya no están presentes y que ha mejorado la laxitud articular. El acortamiento rizomélico de las extremidades es más acentuado y se acompaña de curvatura tibial. (De Horton WA, Hall JG, Hecht JT: Achondroplasia, Lancet 370:162-172, 2007.)

ser ligeramente inferior a la normal, pero con frecuencia entra dentro del rango normal-bajo.

Diagnóstico

Las radiografías del esqueleto confirman el diagnóstico (v. figs. 716.3 y 716.4). Los huesos del cráneo son grandes, mientras que la base craneal y los huesos faciales son pequeños. Los pedículos vertebrales son cortos en toda la columna, como se aprecia en la radiografía lateral. La distancia interpedicular, que en condiciones normales aumenta desde la primera a la quinta vértebra lumbar, disminuye en la acondroplasia. Los ilíacos son cortos y redondeados, y los techos acetabulares son planos. Los huesos tubulares son cortos, con irregularidades y ensanchamiento leve de la metáfisis. El perón es desproporcionadamente largo en comparación con la tibia, que suele estar arqueada.

Manifestaciones clínicas

Los lactantes suelen presentar un retraso en la adquisición de habilidades motoras y, con frecuencia, no caminan solos hasta los 18-24 meses. Esto es por la hipotonía y la dificultad mecánica para equilibrar una cabeza de



Fig. 716.4 Acondroplasia. Huesos ilíacos redondeados y cortos, horizontalización acetabular, disminución del espacio interpedicular, altura vertebral normal, costillas cortas. (De Campeau P, Schlesinger AE: Skeletal dysplasias. [Updated 2017 Jan 30]. En De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al, editors. Endotext [internet]. South Dartmouth, MA, 2000, MDText.com, Inc., Fig. 2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279130/>.)

gran tamaño con un tronco de tamaño normal y unas extremidades cortas. La inteligencia es normal, a menos que se produzcan complicaciones en el sistema nervioso central. Conforme el niño comienza a andar la giba se convierte en una lordosis lumbar exagerada.

Los lactantes y niños con acondroplasia van quedándose retrasados de forma progresiva en longitud y altura. Se puede hacer una comparación con tablas de referencia para la acondroplasia. La altura del adulto oscila entre 118 y 145 cm en el hombre y entre 112 y 136 cm en la mujer. Se han utilizado tratamientos, como el alargamiento quirúrgico de las extremidades y la administración de hormona del crecimiento, para aumentar la estatura; sin embargo, ambos son muy discutibles. Según estudios en modelos animales, el péptido natriurético de tipo C es capaz de estimular el crecimiento óseo en la acondroplasia. Se están llevando a cabo ensayos clínicos para estudiar nuevos compuestos.

Virtualmente, todos los lactantes y niños con acondroplasia tienen una cabeza grande, aunque solo algunos presentan hidrocefalia. Hay que vigilar la progresión del perímetro céfálico comparándolo con los valores de referencia establecidos para la acondroplasia, así como la función neurológica en general. El conducto vertebral es estrecho, y puede producirse una compresión de la médula espinal en el agujero occipital y en la columna lumbar. La primera es más frecuente en lactantes y niños pequeños, y se asocia con hipotonía, detención del crecimiento, cuadriparesia, apnea central y obstructiva y muerte súbita. En el caso de una estenosis grave puede ser necesaria una corrección quirúrgica. La estenosis vertebral lumbar no se manifiesta, por lo general, hasta el comienzo de la edad adulta. Los síntomas consisten en parestesias, adormecimiento y claudicación de las piernas. La pérdida de control vesical e intestinal puede ser una complicación tardía.

Es frecuente el arqueamiento de las piernas en pacientes con acondroplasia y puede precisar una corrección quirúrgica. Otros problemas habituales son la proliferación dental, las dificultades de articulación, la obesidad y los episodios frecuentes de otitis media, que pueden contribuir a la sordera.

Genética

Todos los pacientes con acondroplasia típica presentan mutaciones en el codón 380 del FGFR3. La mutación planifica el dominio transmembrana del receptor y se cree que estabiliza los dímeros del receptor que amplifican las señales de este, lo que conduce a una inhibición del crecimiento óseo lineal. La acondroplasia se comporta como un carácter autosómico dominante, ya que la mayoría de los casos surgen por una mutación nueva con unos padres con talla promedio.

Debido a la elevada frecuencia de la acondroplasia entre las enfermedades que cursan con displasias esqueléticas con talla baja, es relativamente frecuente que los adultos que presentan acondroplasia se casen entre ellos. Estas parejas tienen un riesgo del 50% de transmitir su enfermedad, acondroplasia heterocigótica, a cada uno de sus descendientes, y un riesgo del 25% en el caso de la **acondroplasia homocigótica**. Este último trastorno presenta una

gravedad intermedia entre la DT y la acondroplasia heterocigótica y suele ser mortal en el periodo neonatal; con frecuencia se denomina herencia de «doble dominancia». Es posible realizar el diagnóstico prenatal y se ha empleado para la detección de la acondroplasia homocigótica. Se pueden utilizar pruebas genéticas preimplantación para identificar las mutaciones dobles dominantes.

Hipocondroplasia

La hipocondroplasia (MIM 146000) se asemeja a la acondroplasia pero es más leve. Por lo general, no es aparente hasta la infancia, cuando se vuelve evidente la disminución moderada de la estatura, que afecta sobre todo a los miembros. Los niños son bajos y fornidos y con una ligera prominencia frontal. En esta enfermedad puede existir una frecuencia mayor de dificultades de aprendizaje. Los cambios radiológicos son leves y compatibles con el fenotipo acodroplásico leve. Las complicaciones son raras; algunos pacientes nunca son diagnosticados. La altura del adulto oscila de 116 a 146 cm. En muchos pacientes con hipocondroplasia se ha detectado una mutación *FGFR3* en el codón 540. En la hipocondroplasia existe heterogeneidad genética; es decir, las mutaciones *SHOX* están asociadas a un fenotipo clínico muy similar. El tratamiento con hormona de crecimiento recombinante puede aumentar el crecimiento y mejorar la desproporción corporal.

DISPLASIA METAFISARIA DE JANSEN

La condrodisplasia metafisaria de Jansen (MIM 156400) es una condrodisplasia hereditaria dominante poco frecuente, caracterizada por un acortamiento grave de las extremidades asociado a una apariencia facial inusual (v. cap. 714). Algunas veces se acompaña de pie zambo y de **hipercalcemia** con valores séricos de calcio de 13-15 mg/dl. Al nacer puede hacerse el diagnóstico mediante exploración clínica y radiológica, que demuestra unos huesos tubulares cortos con anomalías metafisarias características, como aplanamiento, mineralización irregular, fragmentación y ensanchamiento del espacio fisario. Las epífisis son normales.

Las articulaciones aumentan de tamaño y presentan una limitación de la movilidad con la edad. Se producen contracturas en flexión en las rodillas y las caderas, con una postura inclinada. La columna también puede presentar deformación debido al crecimiento irregular de las vértebras. La inteligencia es normal, aunque puede existir sordera.

La condrodisplasia metafisaria de Jansen se produce por mutaciones que desencadenan la activación del *PTHR1*. Este receptor transmembrana acoplado a la proteína G sirve como receptor tanto para la hormona paratiroides como para el péptido relacionado con la hormona paratiroides. La transmisión de la señal a través de este receptor sirve como freno de la diferenciación terminal de las células de cartílago en un paso crítico del crecimiento óseo. Como las mutaciones activan el receptor, aumentan su efecto de freno y ralentizan el crecimiento óseo. Las mutaciones que producen la inactivación del *PTHR1* se observan en la condrodisplasia de Blomstrand, cuyas manifestaciones clínicas son la imagen espectral de la displasia metafisaria de Jansen.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 717

Trastornos que afectan al transporte de iones

Jacqueline T. Hecht, William A. Horton
y David Rodriguez-Buritica

En orden decreciente de gravedad, los trastornos que afectan a los transportadores de iones incluyen acondrogénesis tipo 1B, atelosteogénesis tipo 2, displasia diastrófica y una forma recesiva poco frecuente de displasia epifisaria múltiple (rMED, MIM 226900). Estos están causados por un deterioro funcional del transportador de ion sulfato denominado *transportador sulfato de la displasia diastrófica* (*DTDST*), que también se llama *SLC26A2* (transportador de soluto de la familia 26, miembro 2). Esta proteína transporta iones sulfato al interior de las células, y es importante para las células del cartílago que añaden sulfato a los proteoglicanos recién sintetizados

destinados a la matriz extracelular del cartílago. Estos proteoglicanos de la matriz son responsables de numerosas propiedades del cartílago que le permiten actuar como plantilla para el desarrollo esquelético. Las manifestaciones clínicas son el producto de la sulfatación defectuosa de los proteoglicanos del cartílago.

Se han detectado varios alelos mutantes del gen *DTDST* que alteran de forma variable la función del transportador. Los trastornos son caracteres recesivos, por lo que requieren la presencia de mutaciones bialélicas. El fenotipo está determinado por la combinación de alelos mutantes, y algunos alelos están presentes en más de un trastorno.

DISPLASIA EPIFISARIA MÚLTIPLE AUTOSÓMICA RECESIVA

Aunque previamente se consideraba como displasia epifisaria múltiple (MIM 606718), de acuerdo con la nueva nosología, rMED (por sus siglas en inglés) se clasifica actualmente entre otros trastornos de la sulfatación. La displasia epifisaria múltiple típicamente se presenta en la adolescencia con el debut gradual de dolor en la cadera y la rodilla, que puede simular artritis reumatoide. Más tarde, los pacientes presentan deformaciones en las manos, los pies y las rodillas, así como escoliosis. El 50% de los individuos presenta en la infancia pie equinovaro y anomalías de la parte externa de las orejas. La talla es normal durante la infancia, pero la talla final puede ser sutilmente menor en comparación con los hermanos no afectados de los pacientes. Los hallazgos radiológicos incluyen epífisis planas, braquidactilia leve y rótula en doble capa. El diagnóstico es clínico, se basa en la presentación clínica y los hallazgos radiológicos, pero se dispone de una prueba de confirmación molecular con una tasa de detección superior al 90%. El tratamiento incluye fisioterapia, control del dolor e intervenciones ortopédicas.

Displasia diastrófica

La displasia diastrófica (MIM 22600) es una enfermedad bien caracterizada que se reconoce al nacer por la presencia de extremidades muy cortas, pie zambo y manos cortas con desplazamiento proximal del pulgar que produce un aspecto de autoestopista (fig. 717.1). Las manos suelen estar desviadas en dirección cubital. Es frecuente la fusión ósea de las articulaciones metacarpofalángicas (sinfalangismo), así como una limitación de la movilidad en numerosas articulaciones, como las caderas, las rodillas y los codos. Los pabellones auriculares se inflaman, con frecuencia, poco después del nacimiento. La inflamación desaparece espontáneamente, pero provoca fibrosis y contracción (deformidad de «oreja en coliflor»). Muchos recién nacidos presentan una hendidura palatina.

Las radiografías ponen de manifiesto huesos tubulares anchos y cortos con metáfisis ensanchadas y epífisis planas e irregulares (fig. 717.2). Las epífisis de la cabeza femoral son hipoplásicas y las cabezas femorales anchas. Los cíbitos y peronés son desproporcionadamente cortos. Los núcleos de osificación carpianos pueden presentar un desarrollo avanzado. El primer metacarpiano es típicamente ovoide y los metatarsianos están girados en dirección medial. Puede haber anomalías vertebrales, como hendiduras en las láminas vertebrales cervicales y estrechamiento de las distancias interpediculares en la columna lumbar.

Las principales complicaciones son musculoesqueléticas y tienden a ser graves y progresivas. La deformidad en pie zambo en el recién nacido suele ser resistente a cualquier tratamiento, y son frecuentes las intervenciones quirúrgicas correctoras múltiples. Es característico que la escoliosis se desarrolle al comienzo de la infancia. A menudo es necesario realizar varias cirugías porque en ocasiones se produce un compromiso grave de la función respiratoria en niños más mayores. Aparte de los problemas musculoesqueléticos, los pacientes suelen tener una esperanza de vida normal y alcanzan una altura como adultos de 105-130 cm, dependiendo de la gravedad de la displasia. Existen curvas de crecimiento para la displasia diastrófica.

Algunos pacientes presentan una afectación y un defecto estatural leves y contracturas articulares, sin pie zambo ni hendidura palatina y con cambios radiológicos poco pronunciados. El fenotipo leve tiende a repetirse dentro de las familias. El riesgo de reproducción de este trastorno autosómico recesivo es del 25%. Puede utilizarse la ecografía para el diagnóstico prenatal, pero si se detectan mutaciones *DTDST* en los pacientes o en los padres resulta posible realizar un diagnóstico genético.

Acondrogénesis tipo 1B y atelosteogénesis tipo 2

La acondrogénesis tipo 1B (MIM 600972) y la atelosteogénesis tipo 2 (MIM 256050) son condrodisplasias mortales recesivas raras. La más grave es la acondrogénesis tipo 1B, que demuestra una ausencia grave de desarrollo esquelético que suele detectarse intraútero o tras un aborto. Los miembros son extremadamente cortos y la cabeza es blanda. Las radiografías del



Fig. 717.1 Niño con displasía diastrófica. Las extremidades presentan un acortamiento muy pronunciado (arriba). Es frecuente el pie zambó (centro izquierda). Los dedos son cortos, sobre todo el índice. Es característico que el pulgar esté desplazado en dirección proximal y tenga un aspecto en autoestopista (centro derecha). El hélix superior del oído se inflama a las 3-4 semanas de vida (abajo izquierda), y esta inflamación desaparece espontáneamente, dejando una deformidad en «coliflor» del pabellón auricular (abajo derecha).



Fig. 717.2 Radiografía de las manos en la displasía diastrófica. Los metacarpianos y las falanges son irregulares y cortos. El primer metacarpiano es ovoide.

esqueleto muestran una osificación escasa o nula de los huesos del cráneo, los cuerpos vertebrales, los peronés y los huesos del tobillo. La pelvis es hipoplásica y las costillas son cortas. Los fémures son cortos y de forma trapezoide, con metáfisis irregulares.

Los recién nacidos con atelosteogénesis tipo II son mortinatos o mueren poco después de nacer. Es frecuente la prematuridad. Presentan extremidades muy cortas, sobre todo los segmentos proximales. Puede haber pie zambó

y luxaciones de codos y rodillas. En las radiografías se observa hipoplasia de los cuerpos vertebrales, sobre todo en las regiones cervical y lumbar. Los fémures y los húmeros son hipoplásicos y con apariencia de porra. Los huesos distales de las extremidades, como el cúbito y el peroné, presentan una osificación inadecuada.

Ambos trastornos tienen un riesgo de reproducción del 25% y pueden detectarse intraútero mediante análisis de mutación si se identifican los alelos mutantes en los padres. Puede ser posible el diagnóstico prenatal mediante ecografía fetal y/o una prueba de mutaciones, que está comercializada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 718

Trastornos que afectan a los factores de transcripción

Jacqueline T. Hecht, William A. Horton
y David Rodriguez-Buriticá

Existen tres trastornos bien definidos que afectan a los factores de transcripción que ocasionan displasias óseas. Una de ellas, la displasia campomélica, se considera desde hace tiempo como una condrodisplasia. La displasia cleidocraneal inicialmente se consideraba como disostosis, pero en la nueva nosología se clasifica como una displasia esquelética debido a la implicación esquelética acompañante. El síndrome uña-rótula (SUR) se sigue considerando como una disostosis. Los genes mutantes que codifican estos factores de transcripción son SOX9, RUNX2 (CBFA1) y LMX1B, respectivamente, y son miembros de una familia más grande de genes. Por ejemplo, el gen SOX9 es un miembro de la familia de genes SOX relacionados con el gen SRY (región del cromosoma Y determinante del sexo); el RUNX2 (CBFA1) pertenece a la familia *runt* (enanismo) de genes de factores de transcripción; y LMX1B es uno de los homeodomios de la familia LIM. Los tres trastornos se deben a la haploinsuficiencia de los productos de los genes respectivos. Se heredan mediante un patrón autosómico dominante. En los casos familiares de displasia cleidocraneal y de SUR es posible el diagnóstico prenatal si se identifican las mutaciones. La displasia campomélica está producida por mutaciones esporádicas y tiene una baja tasa de recurrencia en embarazos subsiguientes.

DISPLASIA CAMPOMÉLICA

La displasia campomélica (MIM 114290) es evidente en recién nacidos y se caracteriza por el arqueamiento de los huesos largos (sobre todo de las piernas), huesos cortos, dificultad respiratoria y otras anomalías que incluyen defectos de la columna cervical, la secuencia de Pierre-Robin, del sistema nervioso central, del corazón y de los riñones. En algunos casos, la incurvación del fémur es mínima (displasia campomélica acampomélica). Un total del 75% de individuos XY tienen algún grado de disgenesia gonadal, que varía de completa a incompleta, presentándose con fenotipo femenino normal o genitales ambiguos, lo que produce la falta de determinación del tejido testicular y poca virilización en individuos 46,XY. Los individuos 46,XX tienen un fenotipo femenino normal, como es esperado, con adecuada diferenciación ovárica. Sin embargo, las pruebas genéticas están indicadas en toda mujer con campomelia. Esto se debe a la importancia de la función de SOX9 en la diferenciación testicular en el tejido iniciando en SRY. Comparada con la haploinsuficiencia de SOX9, las duplicaciones causan la diferenciación del tejido gonadal en tejido testicular en un individuo 46,XX, resaltando la importancia de la dosis de SOX9 en dicha diferenciación gonadal. Las radiografías confirmán el arqueamiento y, a menudo, muestran una hipoplasia de la escápula y de los huesos pélvicos (fig. 718.1). Los niños afectados suelen fallecer por dificultad respiratoria en el periodo neonatal, aspecto relacionado con la afectación de la caja torácica. Entre las complicaciones que aparecen en los niños y adolescentes que sobreviven se encuentran la inestabilidad cervical, la talla baja con cifoescoliosis progresiva y la apnea recurrente, así como las infecciones respiratorias, la pérdida de audición y los trastornos del aprendizaje. Debido al efecto en la diferenciación gonadal,



Fig. 718.1 Displasia campomélica. Tórax en forma de campana, escápula hipoplásica, fémur arqueado, isquiones con amplia separación. (De Campeau P, Schlesinger AE: *Skeletal dysplasias* (Fig. 12). [Updated 2017 Jan 30]. En De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al, editors. *Endotext* [internet]. South Dartmouth, MA, 2000, MDText.com, Inc. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279130/>.)

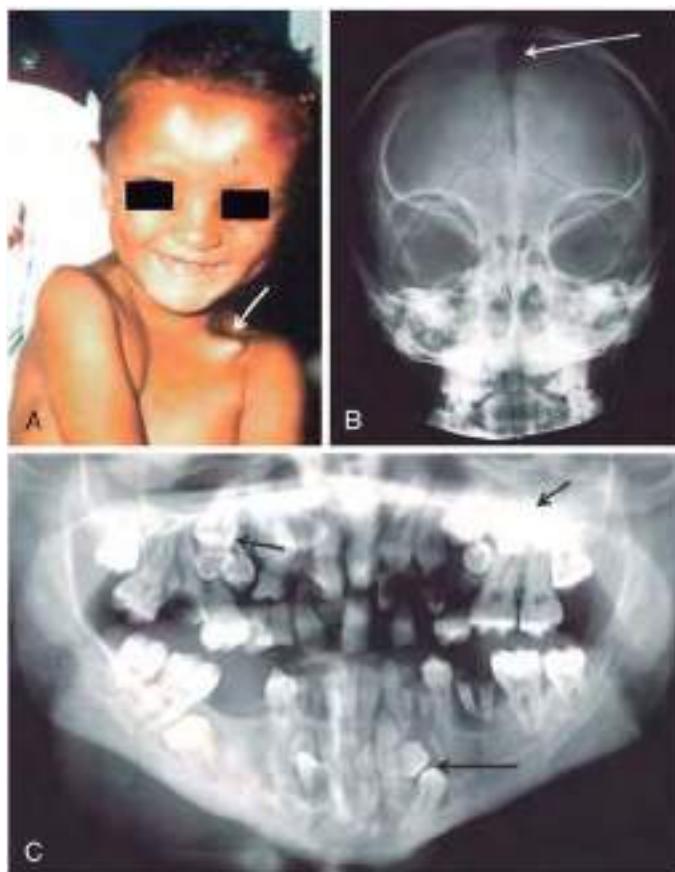


Fig. 718.2 Características de la displasia cleidocraneal. **A**, La frente es prominente con una depresión central, los ojos están muy separados y la mandíbula es puntiaguda. La clavícula es deforme (flecha). **B**, Se aprecia la fontanela anterior persistente. **C**, Ortopantomografía de un varón afectado mostrando los dientes supernumerarios (hiperdontia). (De Roberts T, Stephen L, Beighton P. Cleidocranial dysplasia: a review of the dental, historical, and practical implications with an overview of the South African experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 115(1):46-55, 2013, Figs. 1, 4 and 6.)

los supervivientes 46,XY afectados con disgenesia gonadal se presentan clínicamente con ausencia de telarquia y amenorrea primaria. Se dispone de pruebas genéticas comercializadas con una tasa de detección del 95%.

DISPLASIA CLEIDOCRANEAL

La displasia cleidocraneal (MIM 114290) se puede identificar en el recién nacido por los hombros caídos, la apertura de las fontanelas y la frente prominente. La talla al nacimiento es normal, pero durante la infancia se hacen evidentes el retraso estatural leve y las anomalías dentales (fig. 718.2). Los hombros de los pacientes con displasia cleidocraneal pueden aproximarse a la línea media. Las radiografías revelan hipoplasia o ausencia de las clavículas, retraso de osificación de los huesos del cráneo con múltiples núcleos de osificación (huesos wormianos) y retraso de la osificación de los huesos de la pelvis. La fontanela anterior es amplia y puede permanecer abierta. La evolución suele ser favorable,

excepto por las luxaciones, sobre todo en los hombros; por las anomalías dentales (dientes supernumerarios), que requieren tratamiento; y por el riesgo de pérdida de audición debido a las infecciones. Los individuos afectados tienen una talla más baja que sus hermanos y presentan un riesgo aumentado de genu valgo, pies planos y escoliosis. El diagnóstico se realiza clínica y radiológicamente, pero se dispone de una confirmación molecular con una tasa de detección del 70%. La proporción de casos debidos a mutaciones *de novo* es alta. El tratamiento incluye prevención de infecciones de oído, terapia del lenguaje e intervenciones ortopédicas o dentales según estén indicadas.

SÍNDROME UÑA-RÓTULA

La displasia de las uñas, la ausencia o hipoplasia de la rótula, las anomalías en el codo y los espolones o «cuernos» en los huesos ilíacos describen el SUR (MIM 119600), que se denomina también *osteononicodisostosis*. Tiene



Fig. 718.3 Síndrome uña-rótula. **A**, Adolescente con hipoplasia ungueal, especialmente en pulgares y rótulas pequeñas desplazadas. **B**, Dos niños afectados con displasía ungueal. **C**, Extensión incompleta de los codos. (De Jones KL, Jones MC, Del Campo M, editors: Smith's recognizable patterns of human malformation, ed 7, Philadelphia, 2013, Elsevier/Saunders, Fig. 1, p. 574.)

una alta penetrancia pero la presentación clínica es extremadamente variable, con un espectro amplio en cuanto a gravedad. En algunos pacientes se manifiesta en la infancia temprana, mientras que otros permanecen asintomáticos hasta la vida adulta. Las anomalías en las uñas son casi universales, con gran versatilidad en sus manifestaciones, incluyendo uñas cortas, con hipoplasia, hendiduras, rugosidades, uñas hipertróficas o delgadas o ausencia de las mismas. Las anomalías del codo incluyen la limitación de los movimientos, el cúbito valgo y *pterigium*. La rótula puede estar hipoplásica o ausente (fig. 718.3). Las crestas iliacas se proyectan posterolateralmente desde el centro del hueso ilíaco. Un total del 30% de los pacientes tiene una nefritis similar a la glomerulonefritis crónica, que presenta proteinuria acompañada o no de hematuria; 5% de los casos progresa a enfermedad renal terminal. Los pacientes con SUR tienen un aumento del riesgo de desarrollar glaucoma; el 12% de los casos son *de novo*. El diagnóstico se basa en la presentación clínica, y existe una prueba de confirmación molecular con una tasa de detección del 95%. El tratamiento incluye tratar las complicaciones ortopédicas, la vigilancia, el tratamiento de la enfermedad renal y el control oftalmológico.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

CLCN7. Todos los tipos de mutaciones producen alteraciones en la función normal de los osteoclastos. Las mutaciones en otros genes de forma adicional producen presentaciones sindrómicas añadidas como osteopetrosis con acidosis tubular renal debido a mutaciones bialélicas en *CAII*.

La forma grave suele observarse intraútero o en la infancia con macrocefalia, hepatosplenomegalia, sordera, ceguera y anemia grave. Las radiografías revelan esclerosis ósea difusa e **hipocalcemia**. Las radiografías posteriores muestran la imagen característica de un hueso dentro de un hueso (fig. 719.1). Con el tiempo, se suele observar en los niños retraso del crecimiento, retraso psicomotor, empeoramiento de las neuropatías de los pares craneales y anemia. Los problemas dentales, la osteomielitis de la mandíbula y las fracturas patológicas son frecuentes. Los casos más graves fallecen durante la infancia; los más leves no suelen sobrevivir más allá de la segunda década. Aquellos que lo logran tienen problemas de aprendizaje, aunque su inteligencia puede ser normal, a pesar de las pérdidas auditiva y visual.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las manifestaciones se producen debido al fracaso de la remodelación de los huesos en crecimiento. Esto conduce a un estrechamiento del agujero de los pares craneales y a la invasión de los espacios medulares, lo que produce complicaciones secundarias, como disfunción del nervio óptico y del facial, y anemia acompañada de hematopoyesis extramedular compensadora en el hígado y en el bazo. Los huesos, de una densidad extraordinaria, son débiles, lo que conduce a un aumento del riesgo de fracturas.

La forma autosómica dominante de la osteopetrosis (enfermedad de Albers-Schönberg, osteopetrosis tardía o enfermedad de los huesos marmóreos) se manifiesta, por lo general, durante la infancia o la adolescencia con fracturas y anemia leve, y menos frecuentemente como una disfunción de los pares craneales, anomalías dentales u osteomielitis de la mandíbula. En las radiografías esqueléticas existe un aumento generalizado de la densidad ósea y metáfisis en «maza». La alternancia de bandas translúcidas y densas ofrece una apariencia en «sándwich» de los cuerpos vertebrales. A veces los cambios radiológicos son hallazgos imprevistos en adolescentes y adultos asintomáticos.

TRATAMIENTO

La mayoría de las manifestaciones óseas de la osteopetrosis severa debidas a los defectos intrínsecos de los osteoclastos pueden prevenirse o revertirse mediante el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), si este se lleva a cabo antes de la aparición de complicaciones secundarias irreversibles, como la discapacidad visual. La terapia de reemplazo de RANKL puede ser útil en pacientes con déficit de RANKL debido a mutaciones bialélicas de *TNFSF11*, que no se benefician de un TCMH. En determinados pacientes se han utilizado con éxito calcitriol e interferón γ. El tratamiento sintomático, como el cuidado dental, la transfusión en la anemia y el tratamiento antibiótico de las infecciones, es importante en los pacientes que sobreviven a la infancia.

PICNODISOSTOSIS

La picnodisostosis es una displasía ósea autosómica recesiva (MIM 265800) relacionada con la osteopetrosis, que se manifiesta al principio de la infancia con miembros cortos, un rostro característico, la fontanela anterior abierta, el cráneo grande con prominencia frontal y occipital, así

Capítulo 719

Trastornos debidos a defectos en la reabsorción ósea

Jacqueline T. Hecht, William A. Horton
y David Rodriguez-Buriticá

Las displasias óseas que muestran un aumento de la densidad ósea son raras. La osteopetrosis, que tiene muchos subtipos, y la picnodisostosis son consecuencia de un defecto en la reabsorción ósea.

OSTEOPETROSI

Se han descrito dos formas principales de osteopetrosis: una forma grave autosómica recesiva (MIM 259700), con una incidencia de ~1/250.000 nacimientos, y una forma leve autosómica dominante (MIM 166600), que ocurre en ~1/20.000 nacimientos. En muchos pacientes con la forma recesiva se detectan alteraciones intrínsecas de la función de los osteoclastos; se deben a mutaciones de los genes que codifican subunidades específicas para los osteoclastos de la bomba de protones vacuolar *TCIRG1*, *CLCN7*, *OSTM1*, *SNX10*, *TNFSF11A*, *TNFSF11* y *PLEKHM1*. Las mutaciones en *TNFSF11A* y *TNFSF11* producen una osteopetrosis pobre en los osteoclastos, debido a una alteración del mecanismo de interacción de RANK-RANKL. En la forma dominante de la osteopetrosis se han observado mutaciones en la

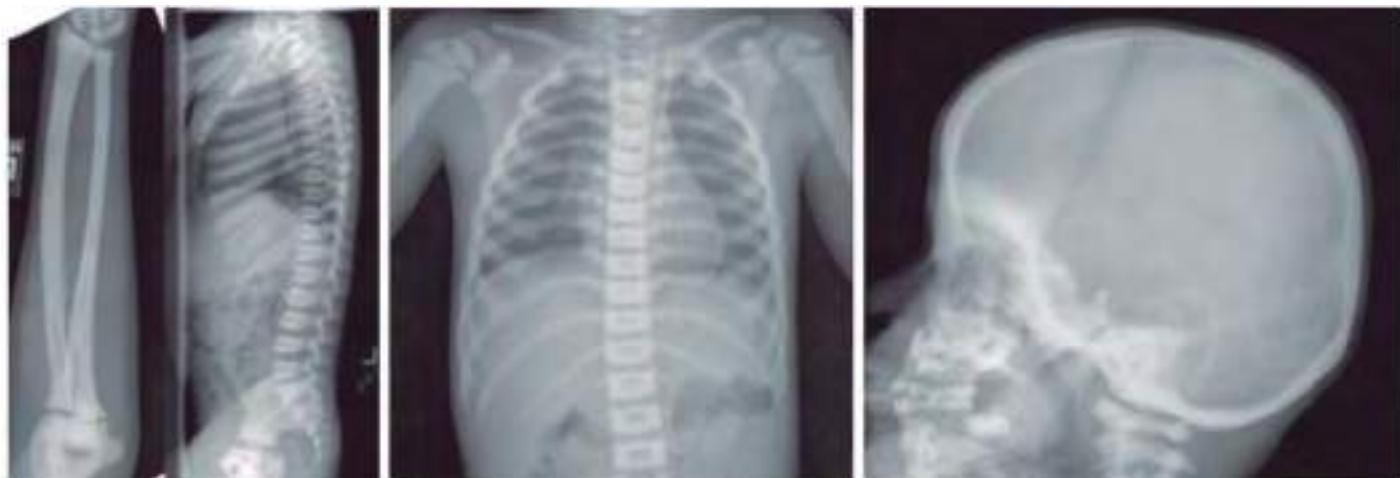


Fig. 719.1 Osteopetrosis. Huesos con aumento de densidad, alternando bandas de esclerosis y densidad ósea normal en huesos largos; columna en «jersey de rugby»; y aumento de densidad en la base del cráneo. (De Campeau P, Schlesinger AE: Skeletal dysplasias (Fig. 14). [Updated 2017, Jan 30]. En De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al, editors. Endotext [internet]. South Dartmouth, MA, 2000, MDText.com, Inc. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279130/>.)



Fig. 719.2 Osteopetrosis. Radiografía de la mano derecha obtenida a la edad de dos semanas. Obsérvense las bandas radiolúcidas metáfisisarias en el cúbito y el radio distales (flechas) y los huesos tubulares cortos. (De Stark Z, Savarirayan R: Osteopetrosis, Orphanet J Rare Dis 4:5, 2009.)

como con anomalías dentales. Las manos y los pies son cortos y anchos, y las uñas pueden ser displásicas; las escleróticas pueden ser azules. Cualquier pequeño traumatismo suele producir fractura. El tratamiento es sintomático y está dirigido, sobre todo, a resolver los problemas dentales y las fracturas. Por lo general, el pronóstico es bueno y los pacientes suelen alcanzar estaturas de 130-150 cm.

Las radiografías esqueléticas muestran un aumento generalizado de la densidad ósea. A diferencia de muchos trastornos de este grupo, las metáfisis son normales. Otros cambios incluyen diástasis de las suturas y huesos wormianos en el cráneo, mandíbula pequeña e hipoplasia de las falanges distales (fig. 719.2).

Se han detectado varias mutaciones en el gen que codifica la catepsina K, una proteasa de cisteína que tiene una expresión muy elevada en los osteoclastos. Las mutaciones prevén la pérdida de la función de la enzima, lo que señala que existe una incapacidad de los osteoclastos para degradar la matriz ósea y remodelar el hueso.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 720

Otros trastornos hereditarios del desarrollo esquelético

Jacqueline T. Hecht y William A. Horton

Los grandes avances han llevado a la definición de las bases genéticas de enfermedades poco conocidas. Algunas de estas entidades se clasifican hoy en familias de genes, a su vez categorizadas según hallazgos moleculares y presentación clínica.

SÍNDROME DE ELLIS-VAN CREVELD

Este síndrome (MIM 225500), denominado también displasia condroectodérmica, es una displasia esquelética y ectodérmica. La displasia esquelética está presente al nacer con miembros cortos, sobre todo en el segmento distal y medio, acompañada de polidactilia postaxial de las manos y, en ocasiones, de los pies (fig. 720.1). La displasia ungual y las anomalías dentarias (pérdida o ausencia neonatal o prematura de los dientes y defectos del labio superior) forman la displasia ectodérmica. Las manifestaciones habituales son las comunicaciones interauriculares y otras cardiopatías congénitas.

Las radiografías del esqueleto muestran unos huesos tubulares cortos con extremos en forma de porra, sobre todo en la región proximal de la tibia y del cúbito (fig. 720.2). Los huesos carpianos presentan centros de osificación adicionales y fusión. Son evidentes las epífisis cónicas en las manos. A menudo se observa un espolón óseo por encima de la región medial del acetáculo.

El síndrome de Ellis-van Creveld es un trastorno autosómico recesivo que es más frecuente en los amish. Se han identificado mutaciones en uno de los dos genes, *EVC* (*EVC1*) o *EVC2* (*LIMBIN*), que se encuentran muy cerca en el cromosoma 4p. Las mutaciones de *EVC2* se detectan en la condición alélica disostosis acrofacial Weyers (MIM 193530). Se cree que las proteínas *EVC* y *EVC2* influyen en la señalización *hedgehog* en los cilios, por asociar consecutivamente un patrón a modo de anillo en la zona de transición y en la transducción de señales extracelulares al núcleo vía señalización de *hedgehog*. Fgf18 puede tener también un papel importante. Esta enfermedad se clasifica hoy en día dentro de las **ciliopatías** con afectación esquelética importante.

Aproximadamente el 30% de los pacientes fallece por problemas cardíacos o respiratorios durante la infancia. La esperanza de vida, por lo demás, es normal y la altura en la vida adulta es de 119 a 161 cm.

DISTROFIA TORÁCICA ASFIXIANTE (véase también el capítulo 445.3)

La distrofia torácica asfixiante (MIM 208500), o **síndrome de Jeune**, es una condrodisplasia autosómica recesiva que se parece al síndrome de Ellis-van Creveld. Los recién nacidos presentan un tórax largo y estrecho con insuficiencia respiratoria relacionada con la hipoplasia pulmonar, y mueren con frecuencia. Otras manifestaciones neonatales son los miembros ligeramente cortos y la polidactilia postaxial. Esta entidad resulta de una alteración en los cilios primarios, con mayor frecuencia por mutaciones de los genes que codifican la cadena pesada 1 de la dineína citoplasmática 2 (*DYNC2H1*). Esta enfermedad se clasifica hoy en día dentro de las **ciliopatías** con afectación esquelética importante.

Las radiografías del esqueleto revelan unas costillas muy cortas con expansión anterior. Los huesos tubulares de los miembros son cortos y con extremos bulbosos. Las epífisis de los huesos de las manos tienen forma cónica. Los ilíacos son cortos y cuadrados, con un espolón por encima de la región medial del acetáculo (fig. 720.3).

Si el recién nacido sobrevive al periodo neonatal, la función respiratoria suele mejorar al crecer la caja torácica. Las intervenciones quirúrgicas que expanden lateralmente la caja torácica favorecen el crecimiento de las costillas y mejoran las dimensiones del tórax. Con frecuencia, se desarrolla una disfunción renal progresiva durante la infancia. También puede haber malabsorción intestinal y disfunción hepática.

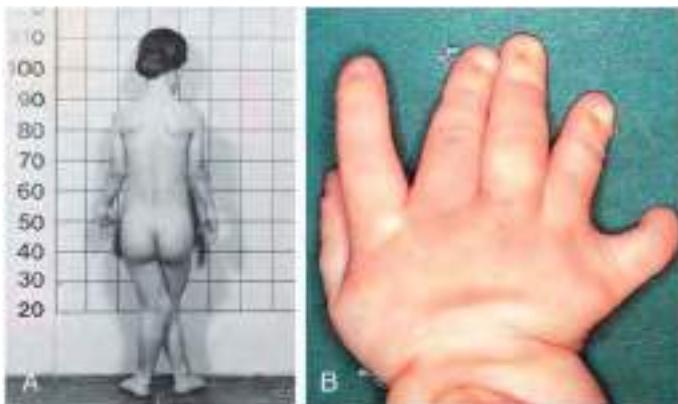


Fig. 720.1 **A**, Síndrome de Ellis-van Creveld en una mujer joven. Se observa estatura baja, contracturas articulares en los codos y marcado genu valgo. **B**, Múltiples dedos (polidactilia) en un paciente diferente con síndrome de Ellis-van Creveld. (**A**, de Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E, editors: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, ed 7, Philadelphia, 2004, WB Saunders, Fig 70.6; **B**, de Beerman LB, Kreutzer J, Allada V: Cardiology. En Zitelli BJ, McIntire SC, Nowalk AJ, editors: Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis, ed 6, Philadelphia, 2012, Elsevier, Fig 5.6.)



Fig. 720.2 Radiografía de las extremidades inferiores en el síndrome de Ellis-van Creveld. Los huesos tubulares son cortos y la región proximal del peroné está acortada. Existe un retraso de la osificación en las epífisis laterales de la tibia, lo que produce una deformidad en valgo de las rodillas.



Fig. 720.3 Distrofia torácica asfixiante. Costillas cortas y tórax estrecho, pelvis pequeña, acetábulos en tridente, no platispondilia (ayuda a diferenciar de la displasia tanatofórica), enfermedad quística renal. (De Campeau P, Schlesinger AE: Skeletal dysplasias. [Updated 2017 Jan 30]. En De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al, editors. Endotext [internet]. South Dartmouth, MA, 2000, MDText.com, Inc., Fig 6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279130/>.)

SÍNDROMES DE POLIDACTILIA CON COSTILLAS CORTAS

Estas entidades, que comparten las características clínicas de caja torácica constreñida, costillas cortas, polidactilia, extremidades muy cortas, muerte durante el periodo neonatal y herencia autosómica recesiva, se agrupan en cinco síndromes (SRP-2-5). Las mutaciones que afectan a los genes relacionados con los cilios *DYNCH2H*, *TT21B*, *WDR19*, *WDR34*, *WDR35*, *IFT80*, *IFT140*, *IFT172* y *NEK1* se encuentran en este grupo de enfermedades.

HIPOPLASIA PELO-CARTÍLAGO: ENFERMEDADES EN EL ESPECTRO ANAUXÉTICO

La hipoplasia pelo-cartílago (MIM 250250), también denominada también **condrodisplasia metafisaria tipo McKusick**, es parte de un espectro de enfermedades con afectación metafisaria que incluye displasia metafisaria sin hipotricosis y displasia auxética. Todas estas enfermedades se caracterizan por una baja talla desproporcionada, que se reconoce frecuentemente al nacimiento; las extremidades cortas pueden facilitar la detección prenatal. Todas presentan una herencia autosómica recesiva y son causadas por mutaciones en *RMRP*, un gen que codifica un componente de un largo fragmento de ARN no traducido perteneciente a un complejo enzimático involucrado en el procesamiento del ARN mitocondrial. La pérdida del producto de este gen interfiere con el procesamiento del ARN mensajero y el ARN ribosomal, y se correlaciona con el grado de displasia ósea; mientras que la pérdida del procesamiento de ARN mensajero solamente, se correlaciona con el grado de hipoplasia del pelo, la inmunodeficiencia y las anomalías hematológicas. Las pruebas moleculares confirman el diagnóstico y el diagnóstico prenatal se puede realizar si la mutación se identifica en el paciente o en sus progenitores.

Hipoplasia pelo-cartílago

Se detecta en el segundo año de vida por el defecto de crecimiento que afecta a los miembros, acompañado de ensanchamiento de la región inferior de la jaula torácica, esternón prominente y arqueamiento de las piernas. Las manos y los pies son cortos y los dedos muy cortos, con laxitud ligamentosa exagerada. El pelo es fino, escaso y de color atenuado; las uñas son hipoplásicas y la piel puede estar hipopigmentada.

Las radiografías muestran unos huesos tubulares cortos con metáfisis en forma de copa y con mineralización irregular (fig. 720.4). Las rodillas están más afectadas que las caderas, y el peroné es desproporcionadamente más largo que la tibia. Los metacarpianos y las falanges son cortos y anchos. Las radiografías de la columna vertebral revelan una platispondilia leve.



Fig. 720.4 Radiografía de las extremidades inferiores en la hipoplasia pelo-cartílago. Los huesos tubulares son cortos y las metáfisis son anchas e irregulares. El peroné es desproporcionadamente largo en comparación con la tibia. Los cuellos femorales son cortos.

Las manifestaciones extraesqueléticas asociadas son inmunodeficiencia (anomalías de las células T, neutropenia, leucopenia y susceptibilidad a la infección por el virus de varicela zóster, aunque estos niños pueden presentar también complicaciones por la vacuna de la polio y viruela), malabsorción, enfermedad celíaca y enfermedad de Hirschsprung. Los adultos tienen un riesgo elevado de neoplasia maligna, sobre todo tumores cutáneos y linfoma no Hodgkin. La estatura en los adultos oscila de 107 a 157 cm.

La alta prevalencia al nacimiento en las poblaciones amish y finesas se debe al efecto fundador. La frecuencia de portadores en la población amish es de 1:19, con 1:1.300 nacidos vivos afectados y la frecuencia de portadores en Finlandia es de 1:76, con 1:23.000 nacidos vivos afectados. La prevalencia exacta en la población general se desconoce, pero la hipoplasia pelo-cartílago es relativamente rara. Sin embargo, dos condiciones alélicas, la displasia metafisaria sin hipotricosis y la displasia auxética expande el espectro del fenotipo. En niños con una enfermedad del crecimiento y alteraciones del pelo se deben evaluar mutaciones de *RMRP*, de tal forma que no se omita el diagnóstico.

DISPLASIA METATRÓPICA

La displasia metatrópica (MIM 156530) es un trastorno autosómico dominante resultante de mutaciones heterocigóticas del receptor vanilloide de potencial transitorio 4 (*TRPV4*), que codifica un canal catiónico permeable al calcio.

Los recién nacidos presentan un tronco estrecho y alargado con extremidades cortas. En ocasiones existe un apéndice en forma de cola que se prolonga desde la base de la columna vertebral. Es frecuente la hipoplasia de la odontoides, que puede asociarse a inestabilidad cervical. La cifoescoliosis aparece al final de la lactancia y avanza durante la infancia, agravándose, a veces, lo suficiente como para comprometer la función cardiopulmonar. Las articulaciones son grandes y van perdiendo la movilidad de forma progresiva, excepto en las manos. Son frecuentes las contracturas en las caderas y las rodillas durante la infancia. Aunque los lactantes con afectación grave pueden fallecer a una corta edad por insuficiencia respiratoria suelen sobrevivir, aunque pueden estar discapacitados al alcanzar la edad adulta por la progresión de las deformidades musculosqueléticas. La altura del adulto oscila de 110 a 120 cm.

Las radiografías del esqueleto presentan cambios característicos dominados por una platispondilia grave y huesos tubulares cortos con metáfisis aumentadas de tamaño y deformadas, con aspecto de pesa (fig. 720.5). Los huesos de la pelvis son hipoplásicos y presentan una apariencia de mancuerna, porque la escotadura sacrociática es pequeña y existe una escotadura encima del borde lateral del acetábulo. La displasia metatrópica se incluye en el grupo *TRPV4*.

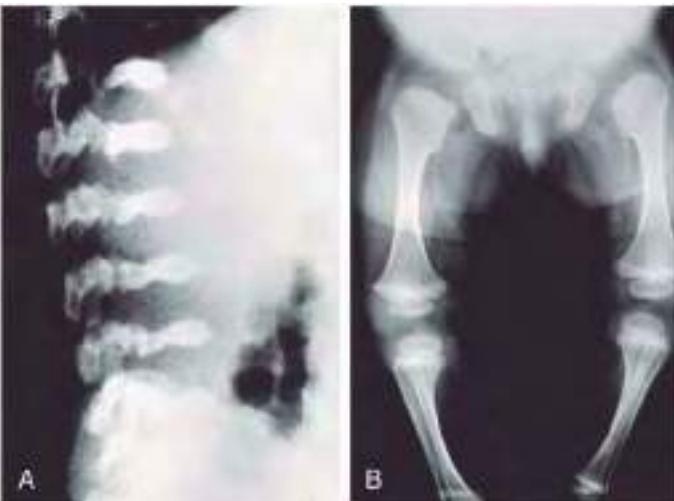


Fig. 720.5 A, Radiografía lateral de la columna toracolumbar en la displasia metatrópica que muestra una platispondilia grave. B, Radiografía de las extremidades inferiores en la displasia metatrópica en la que se ven unos huesos tubulares cortos con metáfisis anchas. Los fémures tienen aspecto de pesa.

Tabla 720.1 Osteocondrosis juvenil

EPÓNIMO	REGIÓN AFECTADA	EDAD DE PRESENTACIÓN
Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes	Epífisis de la cabeza femoral	3-12 años
Enfermedad de Osgood-Schlatter	Tuberrosidad tibial	10-16 años
Enfermedad de Sever	Calcáneo	6-10 años
Enfermedad de Freiberg	Cabeza del segundo metatarsiano	10-14 años
Enfermedad de Scheuermann	Cuerpos vertebrales	Adolescencia
Enfermedad de Blount	Región medial tibial proximal	Infancia o adolescencia
Osteocondritis disecante	Regiones subcondrales de rodilla, cadera, codo y tobillo	Adolescencia

DISPLASIA ESPONDILOMETAFISARIA

TIPO KOZLOWSKI

La displasia espondilometafisaria tipo Kozlowski (MIM 184252) es un trastorno alélico autosómico dominante de la displasia metatrópica causada por mutaciones de *TRPV4*. En la braquiolmia autosómica dominante (MIM 113500) se han identificado también mutaciones del *TRPV4*, cuyo fenotipo está dominado por escoliosis y plasispondilia en las radiografías y artropatía digital familiar con braquidactilia (MIM 606835), que se caracteriza por una artrosis dolorosa deformante de las articulaciones interfalangicas, metacarpofalángicas y metatarsofalángicas, empezando en la primera década de la vida. El resto del esqueleto no se ve afectado.

La displasia espondilometafisaria tipo Kozlowski se manifiesta al comienzo de la infancia por un retraso estatural leve que afecta, sobre todo, al tronco y una marcha de pato. Las manos y los pies pueden ser cortos y gruesos. Las radiografías muestran un aplanamiento de los cuerpos vertebrales. Las metáfisis de los huesos tubulares son anchas y con mineralización irregular, sobre todo en el fémur proximal. Los huesos de la pelvis presentan una hipoplasia leve.

Puede aparecer escoliosis durante la adolescencia. No suele producir complicaciones, y las manifestaciones se limitan al esqueleto. Los adultos alcanzan alturas de 130-150 cm.

TRASTORNOS DE LAS FILAMINAS

Se han detectado mutaciones en los genes que codifican las proteínas filamina A y filamina B en diferentes trastornos del desarrollo esquelético: mutaciones de la filamina A en los síndromes otopalatodigitales tipos 1 y 2; en la displasia frontometafisaria; en el síndrome Melnick-Needles; y en la displasia ósea terminal con defectos pigmentarios (MIM 311300, 304120, 305620, 309350, 300244). Mutaciones de la filamina B en el síndrome de Larsen; en la atelosteogénesis letal perinatal tipos 1 y 3; en la sinostosis espondilocarpotarsal; y en la displasia Boomerang (MIM 150250, 108720, 108721, 272460, 112310). La filamina conecta funcionalmente las proteínas estructurales extracelulares e intracelulares, por lo que relaciona a las células con su microambiente local, esencial para el crecimiento y el desarrollo del esqueleto.

OSTEOCONDROSIS JUVENILES

Las osteocondrosis juveniles son un grupo heterogéneo de trastornos en los que las alteraciones regionales del crecimiento óseo producen artropatías no inflamatorias. En la tabla 720.1 se resumen las osteocondrosis juveniles. Algunas se acompañan de dolor e hipersensibilidad localizada (enfermedad de Freiberg, enfermedad de Osgood-Schlatter [v. cap. 697.4], osteocondritis disecante [v. cap. 697.3]), mientras que otras provocan una limitación indolora de la movilidad articular (enfermedad de Legg-Calvé-Perthes [v. cap. 698.3], enfermedad de Scheuermann [v. cap. 699.4]). Puede alterarse el crecimiento óseo, con aparición de deformidades. El diagnóstico suele confirmarse radiológicamente y el tratamiento es sintomático. La patogenia de estos trastornos se desconoce, pero se cree que se produce una necrosis isquémica de los núcleos de osificación primarios y secundarios. Aunque se han detectado formas familiares, estos trastornos suelen aparecer de manera esporádica.

ENFERMEDAD DE CAFFEY (HIPEROSTOSIS CORTICAL INFANTIL)

Se trata de un trastorno raro de etiología desconocida que se caracteriza por una hiperostosis cortical con inflamación de la fascia y musculatura contigua. A menudo es esporádica, pero se ha observado una herencia tanto autosómica dominante (MIM 244460) como autosómica recesiva (MIM



Fig. 720.6 Facies en una hiperostosis cortical infantil. En casi todos los casos, los cambios aparecen antes del quinto mes de vida. Inflamación unilateral del malar y la mandíbula izquierda en un niño de 12 semanas. (De Slovis TL: Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby.)

127000). Las mutaciones en *Fam111A* (familia con secuencia similar 111, miembro A) y *TBCE* (chaperón E específico tubulina) se han identificado en la forma dominante y recesiva, respectivamente. La displasia de Caffey se clasifica en el grupo de displasias de hueso delgado.

Puede manifestarse tanto de forma prenatal como, con mayor frecuencia, posnatal. La aparición prenatal puede ser en su forma leve (autosómica dominante) o grave (autosómica recesiva). La enfermedad prenatal grave se caracteriza por las lesiones óseas típicas, polihidramnios, hidrops fetal, insuficiencia respiratoria grave, parto prematuro y elevada mortalidad. La forma de aparición más frecuente es la del lactante (menores de 6 meses; 10 semanas de media); entre sus manifestaciones se incluyen la aparición súbita de irritabilidad, la inflamación de las partes blandas adyacentes que precede al engrosamiento cortical del hueso subyacente, fiebre y anorexia. La inflamación es dolorosa con induración pétrea, pero con un calor y eritema mínimos; no hay supuración. Se producen recidivas y remisiones impredecibles; un episodio puede durar de 2 semanas a 3 meses. Los huesos afectados con mayor frecuencia son la mandíbula (75%) (fig. 720.6), la clavícula y el cúbito. Cuando la inflamación no es evidente el diagnóstico puede ser difícil.

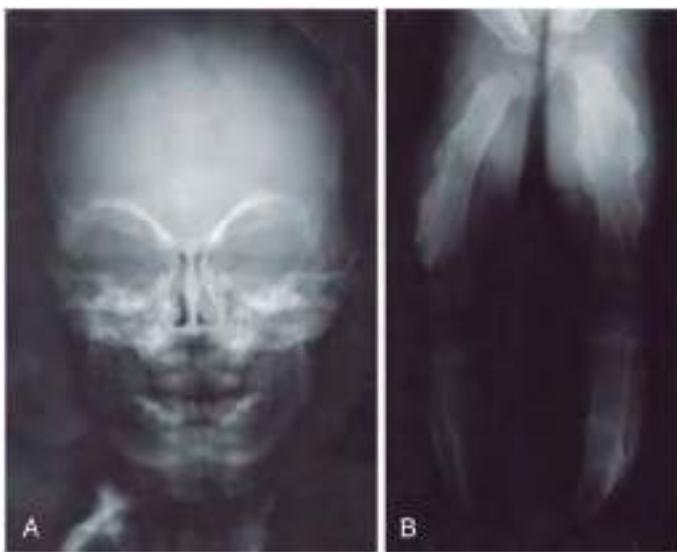


Fig. 720.7 **A**, Radiografía de un lactante de 5 meses de edad con hiperostosis de la mandíbula. **B**, Radiografía de un niño de 5 meses de edad que muestra hiperostosis de ambas piernas. (De Kamoun-Goldrat A, le Merrer M: Infantile cortical hyperostosis (Caffey disease): a review. J Oral Maxillofac Surg 66:2145-2150, 2008, Figs. 1 and 2.)

Entre los signos analíticos se observa una elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la fosfatasa alcalina plasmática y, en algunos pacientes, el aumento de los niveles plasmáticos de prostaglandina E. Pueden aparecer trombocitosis y anemia. Entre las características radiológicas se observa una inflamación y calcificación de las partes blandas y una hiperostosis cortical (fig. 720.7). Puede afectar a todos los huesos excepto a las falanges y a los cuerpos vertebrales. El diagnóstico diferencial incluye otras causas de hiperostosis, como intoxicación crónica por vitamina A, administración prolongada de prostaglandina E en niños con cardiopatía congénita dependiente de conducto arterioso, tumores óseos primarios y escorbuto.

Las complicaciones son infrecuentes e incluyen la seudoparálisis que afecta a los miembros o a la escápula, el derrame pleural (costillas), la torticolis (clavícula), la asimetría mandibular, la sinostosis (costillas o cíbito o radio) y las deformidades angulares (frecuentes en la forma prenatal grave).

El tratamiento consiste en indometacina o prednisona, en caso de mala respuesta a la primera.

FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA

La fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) (MIM 135100) es un trastorno raro y muy incapacitante caracterizado por la formación progresiva de hueso extraesquelético heterotópico en los tejidos conectivos blandos incluyendo los músculos, los tendones, los ligamentos, las fascias y las aponeurosis. Con la excepción de la deformidad de los dedos gordos de los pies, los niños son normales al nacer. Por lo general, los episodios de inflamación dolorosa de las partes blandas comienzan en la primera infancia y afectan inicialmente a la parte superior de la espalda y al cuello y, posteriormente, a todo el tronco y a las extremidades. Los episodios repetidos (brotes) transforman lentamente las partes blandas en bandas o placas de hueso que se extienden a través de las articulaciones y limitan progresivamente el movimiento y la movilidad. A menudo, los episodios son provocados por traumatismos, inyecciones intramusculares e infecciones víricas. La mayoría de los pacientes están en silla de ruedas en la adolescencia. El promedio de supervivencia es de, aproximadamente, 40 años; generalmente, la muerte se produce como resultado de complicaciones de la insuficiencia torácica.

La FOP se produce por la activación de mutaciones heterocigotas del gen (*ACVR1*) que codifica el receptor de tipo I de la proteína morfogenética ósea, receptor tipo I de la activina A (*ALK2*). Los pacientes con FOP clásica tienen la misma mutación sin sentido *ACVR1*, que potencia la señalización de la proteína morfogenética ósea lo que, a su vez, induce la inflamación y la osificación endocondral aberrante mediante mecanismos que todavía no son bien comprendidos. Los factores ambientales, tales como los traumatismos, juegan un papel importante en el desencadenamiento de estos eventos. Generalmente, las mutaciones *ACVR1* ocurren de forma esporádica, pero se ha observado la transmisión autosómica dominante en raras ocasiones. La

FOP se clasifica en el grupo de desarrollo desorganizado de los componentes del esqueleto.

No existe un tratamiento definitivo para la FOP. El tratamiento de apoyo incluye la evitación de las actividades físicas que puedan favorecer los traumatismos, las inyecciones intramusculares (incluyendo las vacunas) y la apertura excesiva de la mandíbula durante los procedimientos dentales. Los corticoides y otros agentes antiinflamatorios reducen la inflamación y el dolor durante los brotes, pero no previenen la formación de hueso heterotópico. Estudios en modelos animales de FOP sugieren que los inhibidores de la quinasa de la proteína morfogenética ósea tipo I y los agonistas del receptor γ del ácido retinoico, que bloquean la condrogénesis (el paso inicial en la osificación endocondral), pueden ser tratamientos útiles en el futuro. Un estudio de FOP realizado en animales ha mostrado que la mutación *ALK2* responde a activina A, induce señalización canónica BMP y lleva la formación de hueso heterotópico, proporcionando nuevas dianas terapéuticas. En particular, el receptor γ agonista de ácido retinoico, el Palovaroteno, se está probando en un ensayo clínico en fase 2 en pacientes con FOP (NCT02190747).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 721

Osteogénesis imperfecta

Joan C. Marini

La **osteoporosis** es la fragilidad del sistema esquelético y la susceptibilidad de los huesos largos a las fracturas o de las vértebras a la compresión ante un traumatismo leve o insignificante (v. cap. 726). La **osteogénesis imperfecta** (OI) (enfermedad de los huesos frágiles), la causa genética más frecuente de osteoporosis, es un trastorno generalizado del tejido conjuntivo. El espectro de la OI es muy amplio y varía desde una forma mortal en el período neonatal hasta una forma leve en el adulto, en la que el diagnóstico puede ser equívoco.

ETIOLOGÍA

Todos los tipos de OI (tipos I a IV) tienen su origen en defectos cuantitativos o estructurales en el colágeno tipo I. El colágeno tipo I es el componente principal de la matriz extracelular del hueso y de la piel. En el 15% al 20% de los pacientes clínicamente indistinguibles de la OI no se puede demostrar un defecto molecular o bioquímico del colágeno (tabla 721.1). Estos casos son causados por defectos en los genes cuyos productos proteicos interactúan con el colágeno tipo I. Un grupo de pacientes posee un colágeno sobremodificado, con hallazgos bioquímicos similares a aquellos con defectos estructurales del colágeno y displasia ósea OI grave o letal. Estos casos están causados por mutaciones nulas recesivas en cualquiera de los tres componentes del complejo de prolil 3-hidroxilación del colágeno, la prolil 3-hidroxilasa 1 (codificada por el gen *LEPRE1* en el cromosoma 1p34.1) o su proteína asociada, CRTAP, o ciclocifilina B (CyPB, codificada por *PPIB*). Un segundo grupo de casos sin defectos de colágeno tienen un colágeno bioquímicamente normal. Los defectos en *IFITM5* y en *SERPIN1F1*, son responsables de los defectos en la mineralización de los tipos V y VI de la OI, mientras que las mutaciones en *SERPINH1*, que codifican la chaperona del colágeno HSP47, y en *FKBP10*, que codifican la peptidil-prolil cis-trans isomerasa FKBP65, causan OI de los tipos X y XI, respectivamente. Las mutaciones raras en *BMP1*, la proteína que procesa el propéptido C del colágeno tipo I, también causan un tipo recesivo de OI. El set de genes añadidos recientemente al panel causal de la OI recesiva (*SP7*, OI tipo XIII; *TMEM38B*, OI tipo XIV; *WNT1*, OI tipo XV; *CREB3L1*, OI tipo XVI; *SPARC*, OI tipo XVII; y *MBTPS2*, OI tipo XVIII) no solo están involucrados en la diferenciación osteoblástica, sino que también afectan a la síntesis y a la formación de enlaces cruzados de colágeno. Hay muy pocos individuos con OI de los que no se conozcan los genes causales del defecto genético.

EPIDEMIOLOGÍA

La OI es un trastorno autosómico dominante que afecta a todas las razas y grupos étnicos, aunque la forma recesiva se produce con más frecuencia en grupos étnicos con matrimonios consanguíneos o como efecto fundador en poblaciones aisladas. La mutación de los fundadores de África Occidental

Tabla 721.1

Tipos de osteogénesis imperfecta, defectos genéticos y fenotipos

TIPO DE OI	HERENCIA	GEN CON DEFECTO	PROTEÍNA CON DEFECTO
DEFECTOS EN LA SÍNTESIS Y ESTRUCTURA DEL COLÁGENO			
Tipo I, II, III, IV	AD	COL1A1 o COL1A2	Colágeno $\alpha 1(1)$ o $\alpha 2(1)$
DEFECTOS EN LA MINERALIZACIÓN ÓSEA			
Tipo V	AD	IFITM5	BRIL
Tipo VI	AR	SERPINF1	PEDF
DEFECTOS EN LA MODIFICACIÓN DEL COLÁGENO			
Tipo VII	AR	CRTAP	CRTAP
Tipo VIII	AR	LEPRE1	P3H1
Tipo IX	AR	PPIB	PPIB (CyPB)
DEFECTOS EN EL PROCESAMIENTO Y EL ENTRECRUZAMIENTO			
Tipo X	AR	SERINH1	HSP47
Tipo XI	AR	FKBP10	FKPB65
No clasificado	AR	PLOD2	LH2
Tipo XII	AR	BMP1	BMP1
DEFECTOS EN LA DIFERENCIACIÓN Y FUNCIÓN OSTEOCLÁSTICA			
Tipo XIII	AR	SP7	SP7 (OSTERIX)
Tipo XIV	AR	TMEM38B	TRIC-B
Tipo XV	AR/AD	WNT1	WNT1
Tipo XVI	AR	CREB3L1	OASIS
Tipo XVII	AR	SPARC	SPARC (Osteonectina)
Tipo XVIII	XR	MBTPS2	S2P

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; XR, recesivo ligado al X.

De Kang H, Aryal ACS, Marini JC: Osteogenesis imperfecta: new, genes reveal novel mechanisms in bone dysplasia. *Transl Res* 181:27–48, 2017, Table 1, p. 29.

de la OI tipo VIII tiene una frecuencia de portadores de 1 de cada 200-300 entre los afroamericanos. La incidencia acumulada de todos los tipos de OI detectables en la infancia es de, aproximadamente, 1 de cada 20.000. La incidencia de la forma leve, la OI tipo I, es similar.

PATOLOGÍA

Las mutaciones del colágeno estructural en OI son responsables de que los huesos sean globalmente anormales. La matriz ósea contiene fibrillas de colágeno tipo I anómalas y niveles relativamente elevados de colágeno tipos III y V. Existe además una disminución de varias proteínas no colágenas de la matriz ósea. Las células óseas también están alteradas en la OI, existiendo una diferenciación de osteoblastos anormal y un aumento del número de osteoclastos que realizan una reabsorción ósea activa. Los cristales de hidroxiatapacita depositados en la matriz demuestran una alineación incorrecta con el eje longitudinal de las fibrillas y existe una hipermineralización paradójica del hueso.

PATOGENIA

El colágeno tipo I es un heterotrímero compuesto por dos cadenas $\alpha 1(I)$ y una $\alpha 2(I)$. Las cadenas se sintetizan como moléculas de procolágeno con extensiones globulares cortas en ambos extremos del dominio helicoidal central. El dominio helicoidal está formado por la repetición ininterrumpida de secuencias Gly-X-Y, donde Gly es glicina, X es, con frecuencia, prolina e Y suele ser hidroxiprolina. La presencia de glicina en cada tercer residuo es muy importante para la formación de la hélice, porque las pequeñas cadenas laterales pueden acomodarse en los espacios limitados del interior del trímero helicoidal. Las cadenas se ensamblan en trímeros a nivel de sus extremos carboxilos; a continuación se lleva a cabo la formación de la hélice de forma lineal en dirección carboxilo a amino. Al tiempo que se produce el ensamblaje y la formación de la hélice, los residuos prolina y lisina de la hélice sufren una hidroxilación por la prolil 4-hidroxilasa y la lisil hidroxilasa y algunos residuos hidroxilina sufren glucosilación.

Los defectos estructurales del colágeno son, sobre todo, de dos tipos: el 80% son mutaciones puntuales que producen sustituciones de los residuos en la hélice de glicina o de residuos cruciales en el C-propéptido por otros

aminoácidos, y el 20% son defectos de ensamblaje de exón único. La OI tipo I leve tiene un defecto cuantitativo con mutaciones que causan que un alelo $\alpha 1(I)$ sea funcionalmente nulo. Este paciente elabora una cantidad reducida de colágeno normal.

La sustitución de la glicina en las dos cadenas α genera distintas relaciones genotipo-fenotipo. Un tercio de las mutaciones de la cadena $\alpha 1$ son letales, y las de la cadena $\alpha 2(I)$ son, de forma predominante, no letales. Dos regiones invariablemente letales en el tercio carboxílico de $\alpha 1(I)$ se alinean con regiones de unión a ligandos principales de la hélice de colágeno. Las mutaciones letales se producen en $\alpha 2(I)$ en ocho regiones regularmente espaciadas a lo largo de la cadena que se alinea con las zonas de unión a los proteoglicanos de la matriz en la fibrilla de colágeno.

La OI clásica (Tipos Sillence I-IV) es una enfermedad autosómica dominante, como la OI tipo V. Algunas recurrencias familiares de la OI están producidas por mosaicismo parental para mutaciones del colágeno. Los tipos recesivos de OI constituyen el 7-10% de los casos nuevos diagnosticados de OI en EE. UU. Estos tipos recesivos están producidos por mutaciones nulas en los genes que codifican los componentes del complejo de prolil 3-hidroxilación del colágeno en el retículo endoplasmático (*LEPRE1*, *CRTAP* o *PPIB*). Aún se desconoce si la característica fundamental de la OI recesiva es la ausencia del complejo por sí misma, o por modificación de la característica fundamental de estos tipos de OI recesivos. Otros tipos recesivos son causados por mutaciones nulas en los genes cuyos productos están involucrados en el plegamiento (*SERPINH1*, *FKBP10*) o en la mineralización (*SERPINF1*) del colágeno o son defectos en la diferenciación o función osteoblástica (*SP7*, *TMEM38B*, *WNT1*, *CREB3L1*, *SPARC*, *MBTPS2*).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La OI clásica fue descrita con la tríada de huesos frágiles, escleróticas azules y sordera temprana, aunque la mayoría de los casos no tiene todas estas características. La clasificación de Sillence divide la OI en cuatro tipos en función de criterios clínicos y radiológicos. Más tarde se propusieron los tipos V y VI en base a diferencias histológicas. Posteriormente, los tipos VII-XVIII se basaron en la identificación del defecto molecular, seguido por su descripción clínica.

Osteogénesis imperfecta tipo I (leve)

La OI tipo I es lo suficientemente leve como para observarse con frecuencia en linajes amplios. Muchas familias tipo I tienen escleróticas azules, fracturas recidivantes en la infancia y (30-60%) sordera presenil (es decir, empezando en la adultez temprana). Los tipos I y IV se subdividen en subtipos A y B, dependiendo de la ausencia (A) o presencia (B) de **dentinogénesis imperfecta**, un tipo de displasia de dentina que se traduce en dientes decolorados (frecuentemente gris azulado o ámbar) y translúcidos que se desgastan rápidamente o se rompen. Otras anomalías posibles del tejido conjuntivo son hiperextensión de las articulaciones, facilidad para las contusiones, piel fina, laxitud articular, escoliosis, huesos suturales o huesos wormianos, hernias y una estatura ligeramente baja en relación con los miembros de la familia. Las fracturas se producen ante un traumatismo leve o moderado, aunque su frecuencia disminuye después de la pubertad.

Osteogénesis imperfecta tipo II (perinatal letal)

Estos lactantes pueden nacer muertos o morir durante el primer año de vida. El peso y la longitud al nacer son bajos para la edad gestacional. Es característica la fragilidad extrema del esqueleto y de otros tejidos conjuntivos. Hay múltiples fracturas intrauterinas de los huesos largos que adquieren un aspecto arrugado en la radiografía. La micromelia y el arqueamiento de las extremidades son llamativos. Las piernas se encuentran en abducción en ángulo recto con el cuerpo en «postura de rana». La presencia de múltiples fracturas costales produce una apariencia de rosario y el tórax pequeño contribuye a la insuficiencia respiratoria. El cráneo es grande para el tamaño del cuerpo, con aumento de las fontanelas anterior y posterior. Las escleróticas son de un gris-azul oscuro. La corteza cerebral tiene migración neuronal múltiple y otros defectos (agiria, gliosis, leucomalacia periventricular).

Osteogénesis imperfecta tipo III (deformante progresiva)

La OI tipo III es la forma más grave no mortal de OI y provoca una incapacidad física importante. El peso y la longitud al nacer suelen ser inferiores a lo normal. Suelen producirse fracturas intraútero. Existen macrocefalia relativa y *facies triangular* (fig. 721.1). Despues del nacimiento, las fracturas se producen como consecuencia de un traumatismo sin importancia y consolidan con deformidad. La desorganización de la matriz del hueso da



Fig. 721.1 Lactante con OI tipo III, extremidades arqueadas y cortas, deformidad torácica y macrocefalia relativa.



Fig. 721.2 Características radiológicas típicas de la OI tipo III en un niño de 6 años. **A**, Huesos largos osteoporóticos de las extremidades con ensanchamiento metafisario, apariencia en «palomitas de maíz» de las placas de crecimiento y clavos intramedulares. **B**, Los cuerpos vertebrales están comprimidos y osteoporóticos.

lugar a una apariencia en «palomitas de maíz» en la metáfisis (fig. 721.2). La caja costal está ensanchada en su base y es frecuente la deformidad pectoral. Casi todos los pacientes tipo III presentan escoliosis y compresión vertebral. El crecimiento desciende por debajo de la curva durante el primer año de vida. Todos los pacientes tipo III tienen una estatura extremadamente baja. El color de la esclerótica varía entre blanco y azul. La dentinogénesis imperfecta, la pérdida de la audición y la cifoescoliosis pueden estar presentes o desarrollarse con el tiempo.

Osteogénesis imperfecta tipo IV (moderadamente grave)

Los pacientes con OI tipo IV pueden presentar al nacer fracturas intrauterinas o arqueamiento de los huesos largos inferiores. También es posible la presencia de fracturas recidivantes después de la deambulación y tienen una estatura normal o moderadamente baja. La mayoría de los niños tiene un pequeño arqueamiento, incluso con fracturas infrecuentes. Los niños con OI tipo IV necesitan tratamiento ortopédico y rehabilitación aunque, por lo general, son capaces de andar. La tasa de fracturas desciende después de la pubertad. Radiológicamente existe osteoporosis, ensanchamiento metafisario y compresión vertebral. El color de la esclerótica es azul o blanco.

Osteogénesis imperfecta tipo V (callo hiperplásico) e hiperosteoidosis tipo VI (defectos de la mineralización)

Los pacientes con OI tipos V y VI presentan, clínicamente, una afectación ósea tan severa como el tipo IV y III respectivamente, aunque muestran hallazgos distintos en la biopsia ósea. Generalmente, los pacientes del tipo V también muestran alguna combinación de callos hiperplásicos, calcificación de la membrana interósea en el antebrazo y una banda metafisaria densa. Constituyen menos del 5% de los casos con OI. Todos los pacientes con OI tipo V son heterocigotos para la misma mutación en *IFITM5*, que produce un nuevo codón de inicio para la proteína ósea BRIL. Puede existir laxitud ligamentosa; no están presentes las escleróticas azules ni la dentinogénesis imperfecta. Los pacientes con el tipo VI de OI tienen una OI progresiva deformante que no se manifiesta en el nacimiento. Tienen una histología ósea distintiva con suturas osteoides anchas y un patrón de lamelas en «escamas de pescado» bajo luz polarizada, causadas por la deficiencia de factor derivado del epitelio pigmentario, codificado por *SERPINF1*. Los tipos V y VI están conectados en vías intracelulares de osteoblastos. La transcripción de *SERPINF1* está aumentada en la OI tipo V, mientras que la transcripción de *IFITM5* está disminuida en OI tipo VI.

Osteogénesis imperfecta tipos VII, VIII y IX (autosómica recesiva)

Los pacientes de los tipos VII y VIII muestran un solapamiento clínico con los tipos II y III de OI, aunque tienen características distintivas tales como escleróticas blancas, rizomelia y perímetro craneal pequeño o normal. Los niños que sobreviven presentan osteochondrodisplasia grave con estatura extremadamente baja y valores *z-score* L1-L2 en la absorciometría de rayos X de energía dual en el intervalo -6 a -7. La OI tipo IX es muy rara (solo se han descrito ocho casos). Su gravedad es bastante variable, y va desde letal a moderadamente grave. Estos niños tienen escleróticas blancas, pero no tienen rizomelia.

Osteogénesis imperfecta tipos X y XI (autosómica recesiva)

Ha habido varios casos de OI tipo X de magnitud grave a letal, causados por defectos que afectan al inhibidor de endopeptidasa tipo serina en el dominio HSP47. Este dominio es responsable de la función de la proteína chaperona HSP47 que ayuda a mantener el estado de plegamiento de los heterotrimeros de procolágeno. HSP47 y FKBP65, las proteínas responsables de la OI tipo X, cooperan en la síntesis de colágeno. El tipo XI de OI es una forma recesiva más frecuente con un fenotipo esquelético moderado a severo, incluyendo escleróticas blancas y dientes normales. Las contracturas congénitas de las grandes articulaciones pueden ocurrir con las mismas mutaciones que causan únicamente fragilidad ósea, incluso entre los hermanos. En el extremo opuesto del espectro, la deleción de un único residuo de tirosina causa el síndrome de Kuskokwim, un trastorno que cursa con contracturas congénitas con afectación vertebral muy leve y osteopenia. Los defectos en *FKBP10* disminuyen el entrecruzamiento en la matriz de colágeno porque FKBP65 es el plegamiento de lisil hidroxilasa 2, que hidroxila los residuos del telopeptido de colágeno, importante para realizar los entrecruzamientos.

Osteogénesis imperfecta con aumento de la masa ósea (escisión del propéptido C del procolágeno)

Las mutaciones autosómicas dominantes en el sitio de escisión del propéptido C del procolágeno o en la enzima responsable de su escisión causan fragilidad ósea con un *z-score* normal o elevado en la absorciometría ósea de doble energía. Los individuos con mutaciones dominantes tienen estatura normal, escleróticas y dientes blancos y OI de leve a moderada. Las mutaciones nulas en *BMP1* dan lugar a un fenotipo esquelético más grave con estatura baja, escoliosis y deformidad ósea, porque *BMP1* tiene otros substratos, además del colágeno de tipo I.

Defectos en la diferenciación osteoblástica (OI tipos XIII-XVIII)

La agrupación funcional más reciente de genes que causan OI recesiva (tipos XIII a XVIII) afecta a la diferenciación de osteoblastos y se relaciona con el colágeno. *SP7* (OI tipo XIII) regula la diferenciación osteoblástica y es crítica para la formación de hueso. Los defectos de *TMEM38B* (OI tipo XIV) son indistinguibles clínicamente de la OI tipo IV. *TEME38B* codifica para un canal catión de membrana del retículo endoplásmico (TRIC-B), que afecta al flujo de calcio del retículo endoplásmico al citoplasma. Dado que muchas enzimas del metabolismo del colágeno son dependientes de calcio, la síntesis de colágeno se desregula globalmente ante la ausencia de TRIC-B, con retención intracelular significativa. También se ve afectada la modificación postraducción del colágeno, dando lugar a una baja hidroxilación de la hélice del colágeno. Los defectos recesivos de *WNT1* (OI tipo XV) causan deformidad progresiva severa. La señalización de la vía de activación de Wnt a través del receptor *Frizzled* en la superficie de los osteoblastos aumenta la masa ósea, pero la deficiencia de Wnt la disminuye. *SPARC* (OI tipo XVII), también conocida como osteonectina, es una glucoproteína de la matriz extracelular. Los defectos en los residuos de la vinculación de SPARC al colágeno se reportaron en dos casos con OI moderada a severa.

Los genes *MBTPS2* y *CREB3L1*, que causan los tipos de OI XVIII y XVI, respectivamente, codifican proteínas involucradas en la regulación de la proteólisis intramembrana (RIP, *regulated intramembrane proteolysis*). *MBTPS2* codifica la proteína transmembrana de Golgi proteasa de sitio 2 (S2P), que actúa sucesivamente con S1P para activar moléculas reguladoras cuando existe estrés celular. OASIS, codificada por *CREB3L1* es un sustrato de RIP.

De forma interesante, las sustituciones en mutaciones con cambio de sentido en S2P en pacientes con OI resultan en la baja hidroxilación de los residuos de colágeno, importantes para el entrecruzamiento de la matriz, por lo que disminuyen la fuerza ósea. En ratones OASIS-null se ha observado una alteración en la transcripción de colágeno.

Otros genes para la osteogénesis imperfecta

Un porcentaje muy pequeño de pacientes con OI tiene displasia ósea que no puede ser explicada por las mutaciones en los genes descritos anteriormente.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La secuenciación del ADN es la primera prueba de laboratorio de diagnóstico; varias secuencias certificadas del Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) ofrecen paneles para la prueba de la OI dominante y recesiva. La identificación de la mutación es útil para determinar con certeza el tipo y para facilitar la detección y el diagnóstico prenatal de la familia. También es posible detectar el tipo VI de OI mediante la determinación del nivel de factor sérico derivado del pigmento epitelial, que está reducido drásticamente en este tipo.

Si se obtienen fibroblastos dérmicos, estos pueden ser útiles para determinar el nivel de transcripción del gen candidato y también para las pruebas bioquímicas de colágeno, que son positivas en la mayoría de los casos de OI tipos I-IV y OI IX, y en todos los casos de OI VII/VIII. En la OI tipo I, la disminución de la cantidad de colágeno tipo I se asocia a un aumento de la proporción de colágeno tipo III a tipo I detectable mediante la electroforesis de las proteínas.

La OI grave puede detectarse en la etapa prenatal mediante ecografía nivel II ya a las 16 semanas de gestación. La OI puede confundirse con la displasia tanatofórica. La ecografía fetal no detecta, en algunas ocasiones, la OI tipo IV y prácticamente nunca detecta la tipo I. En casos recurrentes se puede efectuar una biopsia de las vellosidades coriónicas para estudios bioquímicos o moleculares. Los amniocitos producen falsos positivos en los estudios bioquímicos, pero pueden utilizarse para estudios moleculares en casos apropiados.

En el periodo neonatal, la presencia de niveles normales a elevados de fosfatasa alcalina en la OI ayuda a distinguirla de la hipofosfatemia. Durante el periodo escolar, los niños con OI tipo VI tienen niveles séricos elevados de fosfatasa alcalina.

COMPLICACIONES

La morbilidad y mortalidad de la OI tienen una causa cardiopulmonar. En la infancia se producen neumonías de repetición y un deterioro de la función pulmonar y *cor pulmonale* en la edad adulta.

Las complicaciones neurológicas comprenden invaginación basilar, compresión del tronco cerebral, hidrocefalia y siringomielia. La mayoría de los niños con OI tipos III y IV tiene invaginación basilar, pero la compresión del tronco cerebral es infrecuente. La invaginación basilar se detecta muy bien con una TC helicoidal de la unión craneocervical (fig. 721.3).



Fig. 721.3 RM sagital en la que se muestran las características típicas de la invaginación basilar de un niño asintomático con OI tipo III. Existe una invaginación de la odontoides sobre la línea de Chamberlain que produce compresión y torsión en la unión pontobulbar (flecha).

TRATAMIENTO

No existe cura para la OI. Para la forma grave no mortal, la rehabilitación física activa en los primeros años permite al niño alcanzar un nivel de funcionalidad más elevado que solo con el tratamiento ortopédico. Los niños con OI tipo I, y algunos con tipo IV, andan de forma espontánea. Aquellos con tipos III, IV, V, VI y XI se benefician del uso de ayudas para caminar y de un programa de natación y preparación física. Los individuos gravemente afectados necesitan una silla de ruedas para desplazarse, aunque pueden ser capaces de trasladarse y ocuparse de sí mismos. Los adolescentes con OI pueden necesitar apoyo psicológico en relación a los problemas con su imagen corporal. La hormona del crecimiento mejora la histología ósea en los niños que responden a dicha hormona (por lo general, los tipos I y IV).

El tratamiento ortopédico de la OI se dirige al tratamiento de la fractura y a la corrección de la deformidad con el fin de recuperar su función. Cuando se produce una fractura debe colocarse una férula o escayola con rapidez. Las fracturas de la OI consolidan bien y no hay que retrasar sin causa justificada la retirada de la escayola para tratar de reducir al mínimo la osteoporosis producida por la inmovilización. La corrección de la deformidad de los huesos largos requiere una osteotomía y la colocación de un clavo intramedular.

El tratamiento de los niños con OI con un ciclo corto de bifosfonatos (pamidronato IV u olpadronato oral o risedronato) ha demostrado algunos beneficios. Los bifosfonatos reducen la resorción ósea por parte de los osteoclastos; los pacientes con OI presentan un mayor volumen óseo que todavía contiene el colágeno defectuoso. Los bifosfonatos ofrecen más beneficios para el hueso de las vértebras (trabecular) que en los huesos largos (cortical). El tratamiento durante 1-2 años produce un aumento de la densidad de L1-L4 medido con absorciometría dual de rayos X y, lo que resulta de mayor importancia, una mejoría de los acuñamientos vertebrales y de su altura. Sin embargo, el seguimiento de los niños tratados con bifosfonatos ha mostrado que la incidencia de escoliosis no varía, incluso si los niños son tratados de forma temprana, aunque ha habido un modesto retraso en la progresión en la OI tipo III. El riesgo relativo de fracturas de huesos largos se reduce ligeramente tras varios años con bifosfonatos. Sin embargo, las propiedades estructurales de los huesos largos se ven alteradas por tratamientos prolongados y aumenta la tasa de seudoartrosis tras una osteotomía. No existe ningún efecto de los bifosfonatos sobre las escalas de valoración de la movilidad, fuerza muscular o dolor de origen óseo. Limitar la duración del tratamiento a 2 o 3 años durante la infancia puede maximizar los beneficios y reducir los efectos negativos sobre las propiedades estructurales del hueso cortical. Los beneficios parecen persistir durante varios años tras suspender el tratamiento, y la alternancia de los intervalos de tratamiento y períodos libres de fármaco pueden tener beneficios. Entre los efectos secundarios se incluyen la remodelación patológica de los huesos largos, el aumento en la incidencia de seudoartrosis y la fragilidad ósea similar a la de la osteopetrosis.

PRONÓSTICO

La OI es un trastorno crónico que limita la duración de la vida y el nivel funcional. Los niños con OI tipo II suelen fallecer en el plazo de meses a un año de edad. De forma ocasional, un niño con un tipo II radiológico y un déficit de crecimiento muy acusado puede sobrevivir hasta la adolescencia. Las personas con OI tipo III tienen una esperanza de vida muy reducida con mortalidad de origen pulmonar al principio de la infancia, la adolescencia y a partir de los 40 años. Los tipos I, IV y V son compatibles con una esperanza de vida prolongada. Los individuos con OI tipo VIII con mayor supervivencia están en su tercera década, y algunos con el tipo XI están en su cuarta década. El pronóstico a largo plazo para los tipos más recesivos todavía está en aumento, y a muchos adultos con OI no se les han realizado pruebas moleculares.

Normalmente, los pacientes con OI tipo III dependen de la silla de ruedas. Con rehabilitación agresiva pueden adquirir capacidad de desplazamiento y deambulatoria domiciliaria. Los pacientes con OI tipo IV logran la deambulación en su entorno de forma independiente o con algún tipo de ayuda.

CONSEJO GENÉTICO

La OI es un trastorno autosómico dominante, y el riesgo de que un individuo afectado transmita el gen a sus descendientes es del 50%. Un niño afectado suele padecer una OI de gravedad muy similar a la de los padres. Sin embargo, existe variabilidad de expresión y el trastorno en el niño puede ser más o menos grave que en sus padres. El riesgo en una pareja aparentemente no afectada de tener un segundo hijo con OI es empíricamente de un 5-7%. Esta es la probabilidad estadística de que uno de los padres tenga un mosaicismo en la línea germinal. La mutación de colágeno en los padres no afectados está presente en algunas células germinales y puede estarlo en tejidos somáticos. Si las pruebas genéticas revelan que uno de los padres es portador de un mosaicismo, el riesgo de recidiva puede llegar a un 50%. En el caso de la OI recesiva el riesgo de recurrencia es del 25% por embarazo. No se conocen individuos con OI recesiva grave no letal que hayan tenido un hijo.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 722

Síndrome de Marfan

Jefferson J. Doyle, Alexander J. Doyle
y Harry C. Dietz, III

El síndrome de Marfan (SMF) es un trastorno hereditario y sistémico del tejido conectivo causado por mutaciones en el gen que codifica la proteína fibrilina-1 de la matriz extracelular (MEC). Se asocia principalmente a patología esquelética, cardiovascular y ocular. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, algunos de los cuales dependen de la edad.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia es de 1 de cada 10.000 nacidos vivos y, aproximadamente, un 25% de los casos son esporádicos. El trastorno muestra una herencia autosómica dominante, con alta penetrancia, pero expresión variable; es común tanto la variación clínica interfamiliar como la intrafamiliar. No hay preferencia racial o de sexo.

PATOGENIA

El SMF está asociado con una alteración de la producción, deposición de matriz y/o estabilidad de la fibrilina-1, una proteína de la MEC de 350 kd que es el constituyente principal de las microfibrillas, con una severa interrupción de las microfibrillas y las fibras elásticas de los tejidos enfermos. El locus de la **fibrilina-1 (FBN1)** reside en el brazo largo del cromosoma 15 (15q21), y el gen se compone de 65 exones. El análisis de ligamiento ha sugerido una ausencia de heterogeneidad del locus y se demuestra la participación de *FBN1* en más del 90% de los casos, con más de 1.000 mutaciones que causan la enfermedad identificadas hasta la fecha (la mayoría de las cuales son mutaciones puntuales sin sentido y únicas para una determinada familia). Con la excepción del inicio precoz y una presentación clínica severa de la enfermedad asociada con algunas mutaciones en los exones 26-27 y 31-32, no se ha identificado una clara correlación genotipo-fenotipo. Dado que existe una considerable variabilidad intrafamiliar, otros factores genéticos,

epigenéticos, ambientales o no identificados pueden influir en la expresión de la enfermedad.

Tradicionalmente, el SMF fue considerado el resultado de una deficiencia estructural de los tejidos conectivos. Se pensó que la disminución de la fibrilina-1 daba lugar a una alteración primaria de la deposición de fibras elásticas, debido a que tanto la piel como la aorta de los pacientes afectados muestran una disminución de la elastina, junto con la fragmentación de las fibras elásticas. Se pensaba que en respuesta al estrés (como las fuerzas hemodinámicas en la aorta proximal) los órganos afectados manifestaban esta insuficiencia estructural con una degeneración acelerada. Sin embargo, fue difícil resolver ciertas manifestaciones de la enfermedad como sobrecrecimiento óseo, dismorfismo craneofacial, y baja masa muscular o reservas grasas con este modelo con deficiencia estructural. Investigaciones adicionales identificaron un papel regulador de las citoquinas en la fibrilina-1 que parece tener implicaciones importantes para el SMF.

Las citoquinas de la familia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) influyen en diversos procesos celulares, incluyendo la proliferación celular, la migración, la diferenciación, la supervivencia y la actividad sintética. Los ligandos TGF- β ($\text{TGF-}\beta_1$, $\text{-}\beta_2$ o $\text{-}\beta_3$) se sintetizan en forma de complejos precursores inactivos y son captados por las proteínas de la MEC, incluyendo la fibrilina-1. Los ratones heterocigotos para una mutación en el gen de la fibrilina-1, como los que causan el SMF en los seres humanos, muestran muchas de las características clásicas del SMF incluyendo aneurisma de la raíz aórtica, que se asocia a una señal tisular para el aumento de la señalización de TGF- β , lo que sugiere que el fracaso de la captación de TGF- β latente por la fibrilina-1 en la MEC que conduce a un aumento de la activación y señalización de TGF- β . Por otra parte, el antagonismo farmacológico de la señalización de TGF- β atenua los aneurismas aórticos en modelos de ratón de SMF, demostrando que la elevación en la señalización de TGF- β es una causa, más que una consecuencia, de la progresión de la enfermedad.

La señalización aberrante de TGF- β también podría desempeñar un papel en el espectro más amplio de manifestaciones del SMF. El aumento de la señalización de TGF- β se ha observado en otros tejidos en los ratones con SMF, incluyendo el pulmón en desarrollo, la válvula mitral y el músculo esquelético. El tratamiento de estos ratones con agentes que antagonizan el TGF- β reduce o previene el enfisema pulmonar, la degeneración mixomatosa de la válvula mitral y la miopatía del músculo esquelético. El papel prominente de la desregulación del TGF- β en la patogenia del SMF fue validado por el descubrimiento y caracterización de otro síndrome con relación al aneurisma de la aorta, el **síndrome de Loey-Dietz (SLD)**, en el que los pacientes tienen mutaciones en los receptores de TGF- β y comparten muchas características clínicas que se solapan con el SMF (v. «Diagnóstico diferencial»). Esto se ha corroborado posteriormente con información que muestra que el síndrome de **Shprintzen-Goldberg (SSG)**, que muestra una superposición entre ambos SMF y SLD, está causado por mutaciones en SKI, un conocido represor de la vía de señalización de TGF- β .

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SMF es un trastorno multisistémico, con manifestaciones cardinales esqueléticas, cardiovasculares y oculares.

Sistema esquelético

El crecimiento excesivo de los huesos largos (**dolicostenomelia**) suele ser la manifestación más evidente del SMF y puede producir una disminución de la relación del segmento superior:segmento inferior (SS:SI) o un aumento de la relación de la longitud de los brazos respecto a la altura >1,05. Se consideran proporciones anormales: SS:SI <1 para 0-5 años; SS:SI <0,95 para 6-7 años; SS:SI <0,9 para 8-9 años; y <0,85 por encima de la edad de 10 años. La deformidad de la parte anterior del tórax es, probablemente, el resultado de un crecimiento excesivo de las costillas, que empujan el esternón, ya sea hacia el exterior (**pectus carinatum**) o hacia adentro (**pectus excavatum**). La presencia de curvaturas anormales de la columna vertebral (con mayor frecuencia escoliosis dorsolumbar) también puede deberse, en parte, a un mayor crecimiento vertebral. Otras características esqueléticas incluyen una protrusión del acetábulo hacia el interior de la pelvis (protrusión acetabular), el pie plano, la hiperlaxitud articular (fig. 722.1) o las contracturas articulares. Los dedos largos y delgados, en relación con la palma de la mano (**aracnodactilia**), son generalmente un hallazgo subjetivo. La combinación de aracnodactilia e hipermovilidad articular se examina por el signo de Walker-Murdoch o signo de la muñeca, que es positivo si se superponen por completo las falanges distales de los dedos pulgar y el quinto dedo cuando rodean la muñeca contralateral (fig. 722.2), y el signo de Steinberg o signo del pulgar, que está presente cuando la falange distal del dedo pulgar sobrepasa por completo el borde cubital de la mano cuando se flexiona sobre la palma (fig. 722.2). Con frecuencia se observan contracturas de los dedos (**camptodactilia**) y de los codos. Pueden existir



Fig. 722.1 Laxitud articular en paciente con síndrome de Marfan.

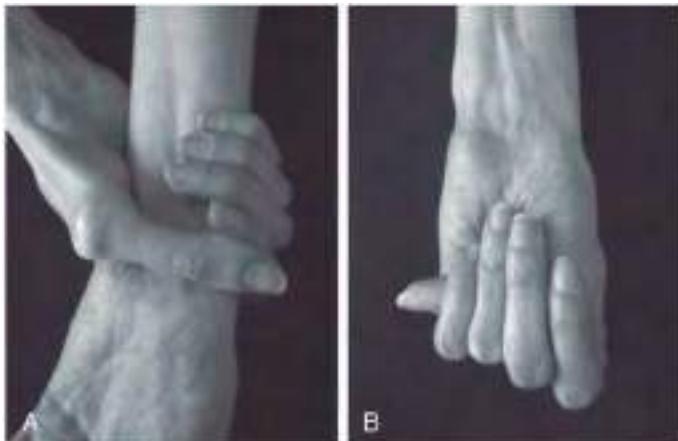


Fig. 722.2 A, Signo de la muñeca (o muñeca de Walker-Murdoch). Cuando la muñeca se sujetó con la mano contralateral, sobresale el pulgar solapándose con la falange terminar del quinto dedo. B, Signo del pulgar (o pulgar de Steinberg). Cuando la mano se cierra con o sin ayuda, la uña entera del pulgar sobresale por el borde lateral de la mano. (A y B, De McBride ART, Gargan M: Marfan syndrome, Curr Orthop 20:418–423, 2006, Figs 2 and 3.)

diversas manifestaciones craneofaciales, incluyendo un cráneo largo y estrecho (dolicocefalia), los ojos hundidos (enoftalmos), la mandíbula retráida (*retrognathia*) o la barbillita pequeña (*micrognathia*), el aplanamiento del tercio medio facial (**hipoplasia malar**), el paladar ojival y las fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo (fig. 722.3).

Sistema cardiovascular

Es frecuente el engrosamiento de las válvulas auriculoventriculares (AV), que a menudo se asocia a prolapsio valvular. Pueden aparecer grados variables de insuficiencia. En los niños con SMF de aparición temprana y severa, la insuficiencia de la válvula mitral puede conducir a insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar y muerte en la infancia; esta manifestación es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los niños pequeños con este trastorno. Pueden aparecer arritmias supraventriculares asociadas a la disfunción de la válvula mitral. También se han descrito disritmias ventriculares en niños con SMF y existe una mayor prevalencia de prolongación del intervalo QT. Existe un aumento de prevalencia de miocardiopatía dilatada en pacientes con SMF, más a menudo atribuida a la sobrecarga de



Fig. 722.3 Síndrome de Marfan. Facies alargada, párpados caídos, dolicostenomelia evidente y escoliosis leve.

volumen impuesta por la insuficiencia valvular. Generalmente, la disfunción de la válvula aórtica se observa de forma tardía y se atribuye a la distensión del anillo aórtico por un aneurisma de la raíz aórtica en expansión.

La **disección, la rotura y el aneurisma de la aorta**, principalmente a nivel de los senos de Valsalva (también conocida como raíz aórtica), sigue siendo la manifestación más letal en los pacientes con SMF, lo que obliga a realizar revisiones periódicas y de por vida mediante ecocardiografía u otras modalidades de imagen. En los casos graves, el aneurisma puede estar presente en útero, pero en casos leves, puede estar ausente o nunca exceder las dimensiones que requieren una intervención clínica. Las dimensiones aórticas deben interpretarse en comparación con nomogramas ajustados a la edad. El factor de riesgo más importante para la disección aórtica es el tamaño máximo de la raíz aórtica y una historia familiar positiva. Los hallazgos histológicos característicos de la aorta de los pacientes con SMF incluyen necrosis quística de la media y disruptión de las láminas elásticas. La necrosis quística de la media describe la apoptosis focal y la desaparición de las células musculares lisas vasculares y de las fibras elásticas de la túnica media de la pared aórtica, y la posterior deposición de material similar a la mucina en el espacio quístico. Estos cambios producen una aorta más gruesa, menos distensible y más rígida, que es más propensa a la disección aórtica. La mayoría de los pacientes que experimenta una disección aórtica aguda presenta síntomas clásicos, como dolor lancinante en el tórax, repentino y severo, a menudo irradiado a la espalda. La disección comienza típicamente en la raíz aórtica y puede permanecer confinada a la aorta ascendente (tipo II) o extenderse hacia la aorta descendente (tipo I). Puede producirse una insuficiencia cardiaca aguda si la función de la válvula aórtica se ve comprometida y los pacientes pueden sufrir lesiones cerebrovasculares en función de la participación de las arterias carótidas. La participación de las arterias coronarias puede ser el preludio de una muerte cardiaca súbita, secundaria a un infarto de miocardio o rotura en el saco pericárdico con posterior taponamiento pericárdico. La disección aórtica crónica suele ocurrir de forma más insidiosa, a menudo sin dolor torácico. Es común la dilatación del tronco de la arteria pulmonar, pero no suele causar ninguna secuela clínica. También puede ocurrir la dilatación de la aorta torácica descendente o de la aorta abdominal, aunque es relativamente rara.

Sistema ocular

La luxación del cristalino (**ectopia del cristalino**) se produce en alrededor del 60-70% de los pacientes, a pesar de que no es exclusiva de este trastorno. Otras manifestaciones oculares incluyen miopía precoz y severa, córnea plana,

aumento de la longitud axial del globo, iris hipoplásico e hipoplasia del músculo ciliar, que causa disminución de la miosis. Los pacientes también están predispuestos a sufrir un desprendimiento de retina, cataratas precoces o glaucoma.

Otros sistemas

Hay un aumento de la incidencia de enfermedades pulmonares en el SMF: la deformidad progresiva torácica anterior o la escoliosis torácica pueden contribuir a un patrón restrictivo de enfermedad pulmonar. Además, la dilatación de los espacios aéreos distales predisponde a los pacientes a neumotórax espontáneo, que ocurre hasta en el 15% de los pacientes. La valoración de los volúmenes y la función pulmonar debe tener en cuenta el crecimiento excesivo de los huesos largos que afecta a las extremidades inferiores, que pueden conducir a una reducción en la capacidad vital forzada y en la capacidad pulmonar total normalizadas. Si se normalizan para el tamaño torácico o la altura del paciente sentado, las pruebas de función pulmonar suelen ser normales en pacientes con SMF.

Los pacientes con SMF suelen tener una textura y elasticidad de la piel normales. El hallazgo cutáneo más común es la presencia de estrías de distensión, lesiones rosáceas similares a cicatrices que luego adquieren un color blanco (**estrías atróficas**), que ocurren en alrededor de un tercio de los pacientes; pueden ocurrir en ausencia de obesidad, aumento rápido de la masa muscular o embarazo, y en sitios que no están asociados a un aumento de la distensión de la piel (p. ej., la parte anterior del hombro o la parte inferior de la espalda). Otra manifestación común es la hernia inguinal congénita o adquirida. También hay un mayor riesgo de hernias quirúrgicas y recurrentes en la población de Marfan.

La ampliación del saco dural o de la duramadre que tapiza las raíces (ectasia dural) está presente en el 63-92% de los pacientes con SMF. Aunque la ectasia dural puede resultar en dolor lumbar, a menudo es asintomática y se debe evaluar mediante un TC o una RM de la columna lumbosacra.

DIAGNÓSTICO

Dada la complejidad de la exploración en el SMF y los importantes diagnósticos diferenciales a realizar, la evaluación debe estar coordinada por un profesional con amplia experiencia, como un genetista, un cardiólogo o un oftalmólogo. El diagnóstico se basa en un conjunto definido de criterios clínicos elaborados por un panel internacional de expertos (la nosología de Gante revisada para el síndrome de Marfan; **tabla 722.1**).

En ausencia de antecedentes familiares concluyentes de SMF, el diagnóstico se puede establecer en cuatro escenarios distintos:

1. La presencia de dilatación de la raíz aórtica estandarizada para la edad y el tamaño corporal (puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica ≥ 2)

Tabla 722.1 Criterios diagnósticos del síndrome de Marfan

En ausencia de historia familiar de SMF, el diagnóstico se puede establecer en cuatro escenarios distintos:

1. Puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica ≥ 2 y ectopia del cristalino*
2. Puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica ≥ 2 y una mutación conocida *FBN1* (v. **tabla 722.2**)
3. Puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica ≥ 2 y una puntuación sistémica $\geq 7^*$ (v. **tabla 722.3**)
4. Ectopia del cristalino y una mutación *FBN1* conocida que se sabe que causa enfermedad de la aorta

En presencia de historia familiar de SMF, se puede establecer el diagnóstico en presencia de:

1. Ectopia del cristalino
2. Una puntuación sistémica $\geq 7^*$
3. Puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica ≥ 2 si es mayor de 20 años o Z ≥ 3 si es menor de 20 años*

En ausencia de historia familiar de SMF, los diagnósticos alternativos incluyen:

1. Ectopia del cristalino ± puntuación sistémica y mutación *FBN1* desconocida asociada a aneurisma de la aorta o ausencia de mutación *FBN1* = síndrome de ectopia del cristalino
2. Puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica <2 y una puntuación sistémica ≥ 5 (con, al menos, una característica esquelética) sin ectopia del cristalino = fenotipo MASS
3. Prolapso de la válvula mitral y dilatación de la raíz aórtica <2 y una puntuación sistémica <5 sin ectopia del cristalino = síndrome de prolapso de la válvula mitral

*Debe excluirse un diagnóstico alternativo y deben realizarse pruebas moleculares alternativas adecuadas.

o una disección aórtica combinada con ectopia del cristalino permiten el diagnóstico inequívoco de SMF, independientemente de la presencia o ausencia de cualquier característica sistémica (**tabla 722.1**), excepto cuando estos son indicativos de un diagnóstico alternativo.

2. La presencia de dilatación de la raíz aórtica (puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica ≥ 2) o de disección aórtica y la identificación de una mutación *FBN1* (**tabla 722.2**) son suficientes para establecer el diagnóstico, aunque esté ausente la ectopia del cristalino.
3. Cuando está presente una dilatación de la raíz aórtica (puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica ≥ 2) o una disección aórtica, pero está ausente la ectopia del cristalino y se desconoce el *FBN1* o este es negativo, el diagnóstico puede confirmarse por la presencia de hallazgos sistémicos suficientes (una puntuación sistémica ≥ 7 puntos; véase la **tabla 722.3**). Sin embargo, se deben excluir los hallazgos sugestivos de un diagnóstico alternativo y debe realizarse una prueba molecular alternativa adecuada.
4. En presencia de ectopia del cristalino, pero ausencia de dilatación de la raíz aórtica o disección aórtica, es necesario demostrar una mutación *FBN1*, previamente asociada a enfermedad aórtica, antes de que pueda realizarse el diagnóstico. Si la mutación *FBN1* no está inequívocamente asociada con enfermedad cardiovascular, ya sea en un probando relacio-

Tabla 722.2 Criterios para causalidad de mutaciones en el *FBN1*

- Mutación descrita previamente y con segregación familiar demostrada en una familia con Marfan
- Mutación de novo de una de las cinco categorías siguientes (con paternidad probada y ausencia de enfermedad de los padres):
 - Mutación sin sentido
 - Deleción/inserción que altera el marco de lectura
 - Mutaciones del sitio de corte y empalme (*splicing*) que afectan a la secuencia de empalme canónico o muestran alteraciones en el empalme a nivel del ARNm/ADNc
 - Mutación de sentido erróneo que afecta/sustituye residuos de cisteína
 - Mutación sin sentido que afecta a los residuos conservados de la secuencia de consenso de EGF ([D/N] X [D/N] [E/Q] Xm [D/N] Xn [Y/F], donde m y n representan un número variable de residuos; D representa ácido aspártico; N representa asparagina; E representa ácido glutámico; Q representa glutamina; Y representa tirosina; F representa fenilalanina; X representa cualquier aminoácido)
 - Otras mutaciones de sentido erróneo, segregación familiar si es posible y ausencia de la mutación en 400 cromosomas control étnicamente pareados; si no hay antecedentes familiares, ausencia de la mutación en 400 cromosomas control étnicamente pareados
 - Ligamiento de un haplotípico para n ≥ 6 meiosis en el locus *FBN1*

De Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47:476-485.

Tabla 722.3 Puntuación de las características sistémicas

- Signo de la muñeca y signo del pulgar = 3 (signo de la muñeca o del pulgar = 1)
- Deformidad pectus carinatum = 2 (pectus excavatum o asimetría torácica = 1)
- Deformidad del retropié = 2 (pie plano simple = 1)
- Neumotórax = 2
- Ectasia dural = 2
- Protrusión acetabular = 2
- Reducción del SS:SI y aumento del cociente de longitud de brazo y sin escoliosis grave = 1
- Escoliosis o cifosis toracolumbar = 1
- Reducción de la extensión del codo = 1
- Rasgos faciales (3/5) = 1 (dolicocefalia, enoftalmos, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, hipoplasia del tercio medio facial, retrognatia)
- Estrías en la piel = 1
- Miopía >3 dioptrías = 1
- Prolapso de la válvula mitral (todos los tipos) = 1

Máximo total: 20 puntos; puntuación ≥ 7 indica afectación sistémica. SS:SI, relación segmento superior:segmento inferior.

nado o no relacionado, el paciente debe ser clasificado como un síndrome de «ectopia del cristalino aislada» (v. «Diagnóstico diferencial»).

A pesar de estos criterios de diagnóstico, en ocasiones pueden existir casos esporádicos en jóvenes (menores de 20 años) no incluidos en ninguno de los cuatro escenarios propuestos detallados anteriormente. Si las características sistémicas son insuficientes (puntuación sistémica <7) y/o están presentes unas mediciones de la raíz aórtica dudosas (puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica <3) sin evidencia documentada de una mutación *FBN1*, se recomienda utilizar el término «trastorno inespecífico del tejido conectivo». En aquellos casos en los que se identifica una mutación *FBN1*, se debe utilizar en su lugar el término «SMF potencial».

En un individuo con antecedentes familiares positivos de SMF (cuando se ha diagnosticado un miembro de la familia de forma independiente utilizando los criterios anteriores), el diagnóstico puede establecerse en presencia de:

1. Ectopia del cristalino.
2. Una puntuación sistémica ≥7 puntos (v. tabla 722.3).
3. Dilatación de la raíz aórtica con puntuación Z ≥2 en adultos (≥20 años de edad) o Z ≥3 en individuos <20 años de edad.

En el caso de los escenarios 2 y 3, deben ser excluidas características sugerivas de un diagnóstico alternativo y deben realizarse pruebas moleculares alternativas adecuadas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del SMF incluye trastornos con aneurismas de la aorta (síndrome Loeys-Dietz, síndrome de aneurisma de la aorta torácica familiar y síndrome de Shprintzen-Goldberg); ectopia del cristalino (ectopia *lentis*, síndrome de Weill-Marchesani y homocistinuria); o manifestaciones sistémicas de SMF (aracnodactilia contractual congénita y válvula mitral, aorta, piel y esqueleto fenotípico [MASS]) (tabla 722.4).

Síndromes con aneurisma aórtico

El síndrome de Loeys-Dietz (SLD), es un trastorno sistémico del tejido conectivo caracterizado por la tríada de tortuosidad arterial y enfermedad aneurismática agresiva, hipertelorismo y úvula bifida o paladar hendido, así como por muchas de las características craneofaciales y esqueléticas encontradas en el SMF. La distinción entre MFS y LDS es importante porque

Tabla 722.4 Diagnóstico diferencial del síndrome de Marfan

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	CARACTERÍSTICAS CARDIACAS	CARACTERÍSTICAS VASCULARES	CARACTERÍSTICAS SISTÉMICAS
SÍNDROMES DE ANEURISMA AÓRTICO			
Síndrome de Loeys-Dietz (OMIM 609192)	Ductus arterioso persistente Comunicación interauricular Válvula aórtica bicúspide	Aneurisma de la raíz aórtica Tortuosidad arterial Aneurismas generalizados Disección vascular a edades relativamente jóvenes y dimensiones pequeñas de la aorta	Hipertelorismo Paladar hendido Úvula amplia o bifida Craneosinostosis Hipoplasia del tercio medio facial Escleróticas azules Aracnodactilia Deformidad torácica Escoliosis Hiperlaxitud articular Pie plano En raras ocasiones: Facilidad para la formación de hematomas Cicatrices distróficas Piel translúcida Raramente retraso del desarrollo
Aneurisma familiar de aorta torácica (OMIM 132900)	Generalmente ninguno Formas raras con persistencia del conducto arterioso	Aneurisma de la raíz aórtica Aneurisma de la aorta ascendente	Generalmente ninguna Rara vez <i>livedo reticularis</i> e iris floculado
Síndrome de Shprintzen-Goldberg (OMIM 182212)	Ninguno	Aneurisma de la raíz aórtica	Hipertelorismo Craneosinostosis Paladar arqueado Aracnodactilia Deformidad torácica Escoliosis Hiperlaxitud articular Retraso en el desarrollo
Válvula aórtica bicúspide con aneurisma de la aorta (MIM: 109730)	Válvula aórtica bicúspide	Aneurisma de la raíz aórtica Aneurisma de la aorta ascendente	
Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo IV (OMIM: 130050)	Prolapso de la válvula mitral	Aneurisma y rotura de cualquier arteria muscular mediana o grande Ausencia de predisposición para la dilatación de la raíz aórtica	Hiperlaxitud articular Cicatrices atróficas Piel translúcida Facilidad para la formación de hematomas Hernias Rotura de órganos huecos
SÍNDROMES DE ECTOPIA DEL CRISTALINO			
Ectopia del cristalino familiar (OMIM 129600)	Ninguno	Ninguno	Características esqueléticas inespecíficas
Homocistinuria (OMIM 236200)	Prolapso de la válvula mitral	Trombosis intravascular	Estatura alta Ectopia del cristalino Crecimiento excesivo de los huesos largos Retraso en el desarrollo
SÍNDROMES CON MANIFESTACIONES SISTÉMICAS DE SMF			
Fenotipo MASS (OMIM 604308)	Prolapso de la válvula mitral	Límite o no progresiva	Hallazgos cutáneos y esqueléticos inespecíficos Miopía

los aneurismas tienden a disecar la pared aórtica a edades más tempranas y dimensiones más pequeñas en los pacientes con SLD, lo que exige un manejo más agresivo.

El SLD fue originalmente clasificado como tipo 1 o tipo 2, dependiendo de si la mutación estaba presente en el gen *TGFB1* o *TGFB2*, que codifican las subunidades del receptor TGF-β 1 o 2 respectivamente. Cada subtipo se ha clasificado posteriormente entre tipo 1A y tipo 1B o tipo 2A y tipo 2B, dependiendo del grado de afectación craneofacial, con pacientes tipo A teniendo una enfermedad con anomalías craneofaciales severas y los tipo B con afectación leve o sin afectación craneofacial. Se han descrito muchos genes nuevos de SLD. El SLD tipo 3 está causado por una mutación heterocigota en el gen que codifica la molécula de señalización intracelular SMAD3 dependiente de TGF-β. El SLD tipo 4 está causado por una mutación heterocigota en el receptor extracelular ligando de TGF-β, el TGF-β2. Los tipos 3 y 4 se caracterizan por una extensa tortuosidad arterial, aneurismas aórticos y disección aórtica, así como por las típicas anomalías craneofaciales y esqueléticas. Los pacientes con mutaciones de SMAD3 pueden tener un debut temprano de artrosis y arritmias supraventriculares. En contraste a otras formas de SLD, el tipo 5 no presenta tortuosidad arterial, y no existe evidencia suficiente de disección aórtica temprana.

Igual que el SMF, el síndrome de **aneurisma de la aorta torácica familiar** se hereda como un rasgo autosómico dominante caracterizado por el aneurisma y la disección de la raíz aórtica. Sin embargo, otras manifestaciones sistémicas del SMF están típicamente ausentes y la enfermedad tiene una penetrancia reducida. Se han identificado mutaciones heterocigotas causantes de enfermedad en varios genes que intervienen en el aparato contráctil del músculo liso vascular, incluyendo *MYH11*, *ACTA2* y *MYLK*, que codifican la miosina del músculo liso de la cadena pesada 11, la α-actina del músculo liso vascular, y la cadena ligera de la miosina quinasa. Sin embargo, estos genes solo representan una fracción de los casos no sindrómicos de aneurisma de aorta torácica familiar. En la mayoría de los casos, los principios de manejo que se han generado para el SMF han demostrado ser eficaces para este tipo de aneurisma aórtico familiar.

El **síndrome de Shprintzen-Goldberg (SSG)** es un trastorno sistémico del tejido conectivo que incluye prácticamente todas las manifestaciones craneofaciales, esqueléticas, cutáneas y cardiovasculares del SMF y del SLD, con los hallazgos adicionales de retraso en el desarrollo e hipotonía muscular esquelética severa. Muchos de los casos están causados por mutaciones heterocigotas en el gen *SKI*, que codifica un represor intracelular de señalización de TGF-β. La afectación vascular tiende a ser menos frecuente y menos grave en comparación con el SMF o el SLD.

Síndromes con ectopia del cristalino

Tanto el **síndrome de ectopia del cristalino** como el **síndrome de Weill-Marchesani (SWM)** también pueden ser causados por mutaciones heterocigotas en el *FBN1*. Las mutaciones compuestas heterocigotas u homocigotas en un segundo *locus*, *ADAMTSL4*, han demostrado recientemente que causan síndrome de ectopia del cristalino con una edad un poco más joven en el momento del diagnóstico. Curiosamente, algunas mutaciones de *FBN1* se pueden asociar con SMF clásico, síndrome de ectopia del cristalino y ectopia del cristalino combinada con las manifestaciones cutáneas, pero no las manifestaciones cardiovasculares del SMF, lo que sugiere que estas presentaciones son parte de un espectro de características clínicas de la misma enfermedad, y resalta la contribución potencial de los modificadores genéticos de la enfermedad.

El **SWM** es un trastorno sistémico del tejido conectivo caracterizado por anomalías cutáneas, esqueléticas y oculares, incluyendo microesferofaquia, ectopia del cristalino y miopía. Entre las características no compatibles con el diagnóstico de SMF se incluyen la talla baja y la brachidactilia. Además, de las mutaciones *FBN1* (tipo 2), el síndrome puede ser causado por mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en *ADAMTS10* (tipo 1) o mutaciones homocigóticas en *LTBP2* (tipo 3), que codifica para la metalopeptidasa ADAM con trombospondina tipo 1 motif 10 y el factor de crecimiento transformante de la proteína β2, respectivamente.

La **homocistinuria** es un trastorno metabólico causado por mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen que codifica la cistationina β-sintetasa, lo que conduce a aumentos tanto en la homocisteína como en la metionina. Las características clínicas de la homocistinuria sin tratamiento incluyen ectopia del cristalino y anomalías esqueléticas semejantes al SMF. Sin embargo, en contraste con el SMF, las personas afectadas a menudo sufren retraso en el desarrollo, una predisposición a eventos tromboembólicos y una alta incidencia de enfermedad coronaria.

Síndromes con manifestaciones sistémicas del SMF

La **aracnodactilia contractual congénita (ACC)** es un trastorno del tejido conectivo causado por mutaciones heterocigotas en el gen que codifica la fibrilina-2 (*FBN2*). Hay una serie de características clínicas que se solapan con el SMF incluyendo dolicostenomelia, deformidad torácica anterior, escoliosis, contracturas articulares y aracnodactilia, así como algunas malformaciones craneofaciales, incluyendo paladar ojival y *retrognathia*. Además, ambos pueden sufrir graves alteraciones cardiovasculares que conducen a la muerte prematura, pero las anomalías cardíacas específicas son muy diferentes: insuficiencia valvular y dilatación de la raíz aórtica son frecuentes en el SMF, mientras que en la ACC son más comunes las cardiopatías congénitas. Los pacientes con ACC también sufren de pabellones auriculares arrugados (una característica distintiva de esta condición).

Muchos pacientes que parecen presentar un SMF presentan signos de la existencia de un trastorno sistémico del tejido conectivo, incluyendo extremidades largas, deformidad de la caja torácica, estrías atróficas, prolapsio de la válvula mitral y dilatación límite, pero no progresiva, de la raíz aórtica; sin embargo, no cumplen con los criterios diagnósticos del SMF. Esta constelación de características se denomina con el acrónimo del **fenotipo MASS**, enfatizando las manifestaciones mitrales, aórticas, cutáneas y esqueléticas. El fenotipo MASS puede segregarse en grandes genealogías y permanecer estable en el tiempo. El diagnóstico es particularmente difícil en el contexto de un caso esporádico en un paciente joven, en el que se requiere un seguimiento cuidadoso para distinguir el fenotipo MASS de un SMF emergente. El síndrome de prolapsio familiar de la válvula mitral también puede ser causado por mutaciones en el gen que codifica la fibrilina-1 e incluye manifestaciones sistémicas no diagnósticas.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los estudios de laboratorio deben documentar una determinación de nitroprusiato de cianuro en orina negativo o estudios de aminoácidos específicos para excluir el déficit de cistationina β-sintasa (homocistinuria). Aunque se estima que la mayoría, si no todas, las personas con SMF clásico tienen una mutación *FBN1*, el gran tamaño de este gen y la heterogeneidad alélica extrema del SMF han frustrado el desarrollo de una prueba de diagnóstico molecular eficiente. El rendimiento de la detección de mutaciones varía en función de la técnica y la presentación clínica. No está claro si las mutaciones «ausentes» son simplemente atípicas en el carácter o en la localización dentro del *FBN1* o están localizadas en otro gen. Otros diagnósticos diferenciales, como el fenotipo MASS, la ectopia del cristalino, el SWM y el SSG se han asociado a mutaciones en el gen *FBN1*. A menudo es difícil, o imposible, predecir el fenotipo en el SMF a partir de la naturaleza o ubicación de una mutación en *FBN1*. Por lo tanto, las técnicas de genética molecular pueden contribuir al diagnóstico, pero no sustituir a la evaluación clínica integral y al seguimiento. La ausencia o presencia de una mutación *FBN1* no es suficiente para excluir o establecer el diagnóstico, respectivamente.

MANEJO

El manejo se centra en la prevención de complicaciones y en el consejo genético. Es aconsejable remitir al paciente a un centro multidisciplinar donde un genetista con experiencia en SMF trabaje en conjunto con subespecialistas para coordinar un enfoque racional para la vigilancia y el tratamiento, dada la naturaleza compleja de la enfermedad de algunos pacientes. Son imprescindibles las evaluaciones anuales para detectar enfermedades cardiovasculares, escoliosis o problemas oftalmológicos.

TRATAMIENTOS ACTUALES

La mayoría de los tratamientos disponibles en la actualidad o bajo investigación están orientados a disminuir las complicaciones cardiovasculares, y pueden clasificarse en restricciones de actividad, cirugía aórtica, profilaxis de la endocarditis y los enfoques farmacológicos actuales.

Restricciones de actividad

La fisioterapia puede mejorar el rendimiento cardiovascular, el tono neuromuscular y la salud psicosocial, por lo que se recomienda el ejercicio aeróbico moderado. Sin embargo, el esfuerzo físico extenuante, los deportes competitivos o de contacto y los ejercicios isométricos como levantamiento de pesas, que implican la realización de maniobras de Valsalva, deben ser evitados.

Cirugía aórtica

El resultado quirúrgico es más favorable si se realiza de forma electiva más que de forma urgente o emergente (mortalidad del 1,5%, frente al 2,6% y el 11,7%, respectivamente). Por lo tanto, se debe recomendar la cirugía aórtica a los pacientes adultos cuando el diámetro de la raíz aórtica se aproxima a 50 mm, y se debe plantear la intervención temprana en aquellos con un ritmo rápido de dilatación ($>5-10$ mm/año) o antecedentes familiares de disección aórtica precoz. No existen criterios definitivos que recomiendan el momento de la cirugía en niños, en los que la disección es extremadamente rara, con independencia del tamaño de la aorta. Esto ha llevado a muchos centros a adoptar el criterio de los adultos de 50 mm, aunque la cirugía temprana puede llevarse a cabo en presencia de una rápida velocidad de crecimiento (>10 mm/año) o por la aparición de insuficiencia aórtica significativa. La preservación de la válvula aórtica nativa en el momento de la reparación es deseable para evitar la necesidad de anticoagulación de por vida. Se aconseja la reparación o la sustitución de la válvula mitral con insuficiencia severa, con síntomas asociados o con dilatación o disfunción ventricular izquierda progresiva.

Embarazo

Las mujeres con SMF tienen mayor riesgo de disección aórtica durante el embarazo. Sin embargo, la evidencia reciente, así como un mayor grado de conciencia del problema, han indicado que el riesgo es bajo en pacientes con un diámetro de la raíz aórtica <40 mm. La sustitución profiláctica de la raíz aórtica puede reducir al mínimo el riesgo de disección aórtica y muerte en las mujeres con SMF que desean quedarse embarazadas, pero el riesgo de una disección más distal de la aorta ascendente o descendente no se modificaría con esta intervención.

Profilaxis de la endocarditis

El Professional Advisory Board of the National Marfan Foundation considera que los pacientes con SMF deben continuar recibiendo profilaxis de la endocarditis bacteriana, en parte debido a que se desconoce, aunque es posible, que las válvulas mixomatosas típicas del SMF sean un sustrato propicio para la infección bacteriana.

Enfoques farmacológicos actuales

Tradicionalmente se ha considerado que los β -bloqueantes constituyen el tratamiento de elección en el SMF y múltiples estudios observacionales con pocos casos han sugerido que ejercen un efecto protector sobre el crecimiento de la raíz aórtica, ajustando la dosis de manera que la frecuencia cardíaca en reposo sea <100 lpm durante el ejercicio submáximo. Dado el supuesto papel del estrés hemodinámico en la dilatación y la disección aórtica en el SMF, estos efectos se atribuyen a los efectos inotrópico y cronotrópico negativo del bloqueo β .

NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Bloqueantes del receptor tipo 1 de la angiotensina II

Existe una amplia evidencia que vincula la señalización de la angiotensina II con la activación y señalización de TGF- β . En un modelo de SMF murino, el bloqueante del receptor tipo 1 de la angiotensina II, losartán, ha mostrado que previene por completo la dilatación patológica de la raíz aórtica y normaliza tanto el espesor de la pared aórtica como su arquitectura, hallazgos que no se encontraron en ratones tratados con placebo o con propanolol. Esta información sugiere el potencial de remodelación de la pared aórtica en SMF tras la inhibición de TGF- β . También fueron importantes las mejorías en la patología pulmonar y musculoesquelética que se observaron con el losartán, lo que apoya la conclusión de que este tratamiento funciona aumentando la señalización de TGF- β y no solo reduciendo el estrés hemodinámico en tejidos estructuralmente predispuestos.

En apoyo de su importancia en seres humanos, un estudio retrospectivo evaluó el efecto de los ARA en una pequeña cohorte de pacientes pediátricos con SMF que presentaban una dilatación grave de la raíz aórtica, a pesar del tratamiento médico alternativo previo. El estudio mostró que los ARA ralentizaban significativamente la tasa de dilatación de la raíz aórtica y de la unión sinotubular (ambos se producen en el SMF), mientras que la aorta ascendente distal (que normalmente no se dilata en el SMF) no se vio afectada. Otra evidencia del efecto beneficioso del tratamiento con losartán la proporcionan tres ensayos clínicos prospectivos que demuestran que el tratamiento con losartán solo o en combinación con β -bloqueantes retrasa la progresión de la dilatación de la raíz aórtica en pacientes con SMF. Un ensayo clínico comparativo, que evalúa el beneficio terapéutico del losartán frente al atenolol en pacientes

con SMF, concluyó que ambos fármacos proporcionan una protección significativa contra el crecimiento de la aorta, sin diferencia significativa entre los dos, a pesar de utilizar la dosis convencional de losartán (dosis aprobada para hipertensión por la FDA) y una dosis atípicamente elevada de atenolol (la dosis promedio de atenolol fue 1,5 veces y la dosis máxima fue 2 veces la aprobada por la FDA para el tratamiento de hipertensión). Ambas ramas del tratamiento en este ensayo han mostrado un ritmo muy lento de crecimiento de la raíz aórtica y una disminución significativa en la puntuación Z de la raíz aórtica a lo largo del tiempo, un desempeño superior al observado en pacientes con Marfan sin tratamiento o en pacientes tratados con la dosis convencional de atenolol (~ 1 mg/kg/día). Esta información sugiere, de manera importante, que las dos modalidades de tratamiento tienen un potencial terapéutico en pacientes con síndrome de Marfan.

Inhibidores de la ECA

Se ha propuesto que los inhibidores de la ECA podrían resultar tan efectivos o más que los ARA en el tratamiento de SMF debido a su habilidad para limitar la señalización de los receptores tipo 1 y tipo 2 de angiotensina (rAT1 y rAT2, respectivamente). Sin embargo, los experimentos en modelos de ratones han demostrado que los beneficios del losartán están mediados tanto por el bloqueo del receptor de señalización rAT1 como por la desviación de la señalización del receptor rAT2; como consecuencia, el enalapril, aunque superior a placebo, ha mostrado ser menos efectivo que el losartán. Estos hallazgos son concordantes con estudios más pequeños que sugieren la protección otorgada por inhibidores de la ECA en pacientes con SMF; sin embargo, se necesitan experimentos adicionales y experiencia clínica para resolver este tema por completo.

Inhibidores ERK

Se conoce que la activación del receptor dependiente de ligando TGF- β puede también iniciar cascadas no canónicas, incluyendo la de MAPKs. Existe un aumento en la activación del ERK1/2 en las aortas de los ratones con SMF, mientras que la administración oral de un inhibidor selectivo de ERK1/2, el RDEA119, ha prevento completamente el crecimiento patológico de la raíz de la aorta en ratones con SMF, lo que sugiere que el ERK1/2 es un mediador crítico en la patofisiología de la enfermedad y una diana terapéutica potencial y viable.

PRONÓSTICO

La principal causa de mortalidad es la dilatación, la disección y la rotura de la raíz aórtica, produciéndose la mayoría de los eventos fatales en la tercera y cuarta décadas de la vida. Una reevaluación de la esperanza de vida en SMF sugirió que el diagnóstico precoz y los avances en el tratamiento médico y quirúrgico han mejorado mucho el pronóstico de los pacientes con este proceso. Sin embargo, el SMF continúa asociándose a una morbilidad significativa y algunos subgrupos concretos son refractarios al tratamiento y siguen padeciendo una mortalidad precoz. En una revisión de 54 pacientes diagnosticados durante la infancia, el 89% tenía afectación cardiaca grave; la patología cardiaca fue progresiva a pesar de la atención estándar (el 22% murió durante la infancia, el 16% antes de la edad de 1 año). En la forma más clásica de SMF, se estima que más del 90% de las personas tendrá un evento cardiovascular durante su vida, con el consiguiente estrés físico y mental para los pacientes y sus familias. El conocimiento de estos aspectos y la derivación a los servicios de apoyo puede facilitar una perspectiva positiva sobre esta condición.

CONSEJO GENÉTICO

El carácter hereditario del SMF hace que sea obligatorio el asesoramiento sobre el riesgo de recurrencia (genético). Los padres de estos casos esporádicos son, en promedio, 7 a 10 años mayores que los padres en la población general. Este efecto de la edad paterna sugiere que estos casos representan nuevas mutaciones dominantes con un riesgo de recurrencia mínimo para los futuros descendientes de padres normales. Debido a algunos informes raros de mosaicismo gonadal en padres fenotípicamente normales, el riesgo de recurrencia para los padres de un caso esporádico puede considerarse bajo, pero no cero. Cada hijo de un progenitor afectado, sin embargo, tiene un riesgo del 50% de heredar la mutación del SMF. Es preferible que el asesoramiento sobre los riesgos de recurrencia lo realicen profesionales con experiencia en los temas relacionados con este trastorno.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 4

Enfermedades óseas metabólicas

Capítulo 723

Estructura, crecimiento y regulación hormonal del hueso

Catherine M. Gordon

Véanse también los capítulos 64 y 588.

El hueso es un órgano rígido pero metabólicamente activo que está constantemente formándose (**modelación**) y reformándose (**remodelación**). El hueso es capaz de un recambio rápido y de soportar peso, así como también las demandas de diferentes actividades físicas. Constituye la reserva principal de calcio, fósforo y magnesio. Otras funciones del hueso incluyen la protección de órganos, la estructura, el movimiento y la transmisión del sonido. También es un órgano endocrino que produce factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), que regula el manejo renal de fosfato. Los trastornos que afectan a este órgano y al proceso de mineralización se denominan **enfermedades óseas metabólicas**.

El esqueleto humano está formado por una matriz de proteínas, integrada en su mayor parte por proteínas colágenas, osteoide, sobre la que se deposita la fase mineral cristalina. Aunque el osteoide colágeno constituye el 90% de la proteína del hueso, existen otras proteínas, como la osteocalcina, que contiene ácido γ -carboxiglutámico. La síntesis de la osteocalcina es dependiente de las vitaminas K y D, y en las situaciones con recambio óseo elevado los valores de osteocalcina suelen estar altos. La propia osteocalcina parece incrementar la secreción de insulina, la sensibilidad y la reducción de las reservas de grasa.

La matriz microfibrilar de osteoide permite el depósito de cristales de fosfato cálcico muy organizados, como la hidroxiapatita ($C_{10}[PO_4]_6 \cdot 6H_2O$) y el fosfato octacálcico ($Ca_8[H_2PO_4]_6 \cdot 5H_2O$), y fosfato de calcio, carbonato cálcico, sodio, magnesio y citrato amorfos menos organizados. La hidroxiapatita se localiza en la profundidad de la matriz ósea, mientras que el fosfato cálcico amorfo cubre la superficie del hueso neiformado o remodelado.

Dado que el crecimiento óseo y las tasas de recambio son altas durante la infancia, muchas características clínicas y esqueléticas de las enfermedades metabólicas óseas son más prominentes en los niños que en los adultos.

El patrón de crecimiento de los huesos consiste en una aceleración del crecimiento óseo (longitud) de las extremidades durante la pubertad, en un aumento del crecimiento (longitud) del tronco (columna vertebral) durante la adolescencia temprana, y en un aumento de la deposición mineral ósea en la adolescencia tardía. El uso de la **absorciometría dual de rayos X (DXA)** o de la tomografía computarizada cuantitativa permite medir tanto el contenido mineral como la densidad ósea en sujetos sanos y en niños con enfermedad ósea metabólica. La exploración mediante la DXA expone al paciente a menos radiación que una radiografía de tórax, y significativamente menos que la TC cuantitativa, por tanto, se usa más frecuentemente en la práctica clínica.

El **crecimiento óseo** se produce en la infancia mediante un proceso de calcificación de las células cartilaginosas presentes en los extremos del hueso. Según las concentraciones de calcio y fósforo en el líquido del espacio extracelular se deposita mineral en aquellos condrocitos o células cartilaginosas para lograr la mineralización. La función principal del eje endocrino vitamina D-hormona paratiroides (PTH)-FGF23 es mantener las concentraciones de calcio y fósforo en el líquido extracelular en unas cifras apropiadas para permitir la mineralización.

Parece que otras hormonas también regulan el crecimiento y la mineralización del cartílago, como la hormona de crecimiento que actúa a través

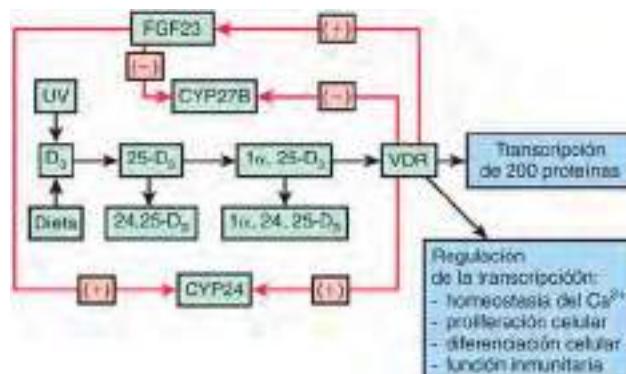


Fig. 723.1 Metabolismo de la vitamina D. La vitamina D se puede sintetizar en la piel bajo la influencia de la irradiación ultravioleta (UV), o se puede absorber a partir de la ingesta dietética. Se convierte en 25(OH)D₃ (vitamina D₃) en el hígado y, a continuación, es transformada de nuevo en el riñón. La enzima citocromo P450 (CYP) 27B convierte la 25(OH)D₃ a 1 α ,25-(OH)₂D₃. La 1,25(OH)₂D₃ se une al receptor de la vitamina D (RVD) que, tras ser transportado al núcleo, ejerce su acción induciendo la transcripción de más de 200 proteínas. Se indican las funciones de algunas de las proteínas. La activación del receptor de la vitamina D conduce a la producción del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23). El FGF23 induce fosfaturia (no se muestra), produce una regulación al alza del CYP 24 y a la baja del CYP 27B.

de los factores de crecimiento de tipo insulina, las hormonas tiroideas, la insulina, la leptina, la grelina y los andrógenos, así como los estrógenos durante el brote de crecimiento puberal. Por el contrario, las concentraciones suprafisiológicas de glucocorticoides deterioran la función del cartílago y el crecimiento óseo y aumentan la resorción ósea.

Las tasas de formación ósea están íntimamente relacionadas con las alteraciones en el metabolismo mineral, tanto en el intestino como en los riñones, donde diversas hormonas regulan estos procesos. La ingesta dietética o la absorción intestinal de calcio inadecuadas causan una disminución en los niveles séricos de calcio y en su fracción ionizada. Esta disminución sirve como señal para la síntesis y secreción de hormona paratiroides (PTH), lo que resulta en una mayor reabsorción ósea (lo que eleva los niveles de calcio en el suero) y en un aumento de la reabsorción tubular distal de calcio. También promueve una mayor tasa de síntesis renal de 1,25(OH)₂D o calcitriol, el metabolito más activo de la vitamina D (fig. 723.1). La **homeostasis del calcio**, por tanto, está controlada por el intestino debido a que la disponibilidad de 1,25(OH)₂D determina, en última instancia, la fracción de calcio ingerido que se absorbe.

La **homeostasis del fosfato** está regulada por los riñones porque la absorción intestinal de fosfato es casi completa y la excreción renal determina la concentración sérica de fosfato. Una absorción intestinal de fosfato excesiva produce un descenso de las concentraciones séricas de calcio iónico y un aumento de la secreción de PTH, lo que causa una fosfaturia que reduce la concentración sérica de fosfato y permite una elevación de la concentración sérica de calcio. La hipofosfatemia bloquea la secreción de PTH y estimula la síntesis renal de 1,25-dihidroxivitamina D (1,25[OH]₂D). Esta última estimula la absorción intestinal de fosfato. El importante papel del FGF23 en la homeostasis del fosfato se describe más adelante.

La **vitamina D** se puede sintetizar en la piel por acción de la radiación ultravioleta (UV), o puede ser absorbida de la dieta. Se convierte a 25(OH)D₃ (vitamina D₃) en el hígado y, posteriormente, se transforma en el riñón. Es necesario conocer el metabolismo de la vitamina D para entender la homeostasis mineral y las enfermedades óseas metabólicas y el raquitismo. La piel contiene 7-deshidrocolesterol, que se convierte en vitamina D₃ por la radiación ultravioleta, aunque también se producen otros esteroides de la vitamina D inactivos (v. cap. 51). La vitamina D₃ es transportada por el torrente sanguíneo hacia el hígado por la proteína de unión a la vitamina D (PUD). La PUD se une a todas las formas de la vitamina D. La concentración plasmática de vitamina D libre o ligada es mucho menor que la concentración de metabolitos de vitamina D unidos a la PUD.

La vitamina D también puede entrar en la vía metabólica mediante la ingestión de vitamina D₂ (ergocalciferol) a través de la dieta o vitamina D₃ (colecalciferol), ambas absorbidas en el intestino por la acción de las sales biliares. Después de la absorción, la vitamina D ingerida es transportada al hígado por los quilomicrones, donde, junto con la vitami-

na D₃ derivada de la piel, es convertida en 25-hidroxivitamina D (25[OH]D). Después, la 25(OH)D es transportada por la PUD a los riñones, donde sufre otra transformación. La 25(OH)D es el principal metabolito circulante de la vitamina D en humanos (tabla 723.1). Su concentración plasmática sube en verano y baja en invierno porque su síntesis está controlada débilmente por un mecanismo de retroalimentación. Un consumo elevado de vitamina D aumenta la concentración plasmática de 25(OH)D varias veces por encima de lo normal, pero la vitamina D materna es absorbida por el tejido adiposo.

En los riñones, la 25(OH)D es sometida a otra hidroxilación, según la concentración sérica de calcio, fosfato, PTH y FGF23. Si la concentración de calcio o fósforo es baja, o la de PTH elevada, se activa la enzima 25(OH)D-1-hidroxilasa y se forma 1,25(OH)₂D. La 1,25-(OH)₂D₃ se une al receptor de vitamina D, el cual, después de transportarla al núcleo, actúa para inducir la transcripción de 200-400 proteínas y péptidos. Las funciones de algunas de estas proteínas son conocidas.

Otra clase de proteínas importantes en la regulación del equilibrio mineral y la síntesis de la vitamina D son las **fosfatinas**. Entre ellas se encuentran FGF23, sFRP-4 (proteína secretada relacionada con Frizzled-4) y MEPE (fosfoglicoproteína de la matriz extracelular). La sobreexpresión del FGF23 ocasiona hipofosfatemia, fosfaturia, reducción de los niveles séricos de 1,25(OH)₂D y algunas formas de raquitismo. Los trastornos del equilibrio del fosfato, incluyendo la hiper y la hipofosfatemia, pueden relacionarse con la pérdida o ganancia de función de estas fosfatinas (v. fig. 723.1).

La activación del receptor de vitamina D por la 1,25(OH)₂D ocasiona la producción de FGF23. El FGF23 es producido por los osteocitos y actúa sobre otro órgano, el riñón, para promover la fosfaturia. El FGF23 reduce la expresión/inserción de dos transportadores de fosfato de sodio en el túbulos renal proximal, lo que resulta en un aumento de la excreción

urinaria de fosfato. Esta hormona derivada del hueso también inhibe la actividad de la hidroxilasa renal (CYP 27B1) y promueve la actividad de la 24-hidroxilasa. En consecuencia, disminuyen los niveles circulantes de 1,25(OH)₂D.

El metabolito activo, 1,25(OH)₂D, circula con una concentración que equivale al 0,1% de la concentración de 25(OH)D (v. tabla 723.1) y actúa en el intestino para aumentar el transporte activo de calcio y estimular la absorción de fosfato. Cuando las concentraciones de calcio o fosfato vuelven a la normalidad, la síntesis de 1,25(OH)₂D disminuye porque la 1 α -hidroxilasa es una enzima mitocondrial estrechamente regulada por un mecanismo de retroalimentación. La 1,25(OH)₂D excesiva se convierte en un metabolito inactivo. En presencia de una concentración sérica de calcio o fosfato normal o elevada, se activa la 25(OH)D-24-hidroxilasa renal, produciendo 24,25-dihidroxivitamina D (24,25[OH]₂D), que es una vía para eliminar el exceso de vitamina D, porque la concentración sérica de 24,25(OH)₂D (1-5 ng/ml) aumenta tras la ingestión de grandes cantidades de vitamina D (v. fig. 723.1), o en presencia de concentraciones elevadas de FGF23. Aunque puede producirse una hipervitaminosis D y de metabolitos inactivos después de una dosis oral, la exposición solar excesiva no suele producir concentraciones tóxicas de 25(OH)D₃, lo que indica una regulación natural de la producción de este metabolito en la piel.

La concentración sérica de 1,25(OH)₂D es más elevada en los niños que en los adultos, no está tan sujeta a la variabilidad estacional y alcanza un máximo durante el primer año de vida y otro durante el brote de crecimiento de la adolescencia. Estos valores deben interpretarse a la luz de los valores de calcio, fosfato y PTH y con respecto al perfil completo de los metabolitos de la vitamina D.

La deficiencia de mineral impide el proceso normal de depósito de mineral en el hueso. Si se produce una deficiencia mineral en la placa de crecimiento, el crecimiento se ralentiza y se retrasa la edad ósea, un trastorno denominado **raquitismo**. La mineralización inadecuada del hueso trabecular produce una mayor proporción de osteoide no mineralizado y es característica de la osteomalacia. El raquitismo solo afecta a los niños en crecimiento antes del cierre de las epífisis, mientras que la osteomalacia puede aparecer a cualquier edad. Todos los pacientes con raquitismo presentan osteomalacia, pero no todos los que tienen osteomalacia presentan raquitismo. No hay que confundir estos trastornos con la osteoporosis, que se caracteriza por una pérdida equilibrada de volumen y mineral óseo (v. cap. 726).

El **raquitismo** puede clasificarse como calcio-deficiente o fosfato-deficiente. La insuficiencia de cualquiera de estos en el líquido extracelular que baña la superficie de mineralización del hueso produce raquitismo y osteomalacia, porque tanto el calcio como el fosfato forman el mineral del hueso. Es posible distinguir ambos tipos de raquitismo por sus manifestaciones clínicas (tabla 723.2). El raquitismo también puede producirse por una deficiencia de mineral, a pesar de que los depósitos de vitamina D sean adecuados. Puede darse un raquitismo por deficiencia de calcio en la dieta en algunas regiones de África, pero no en Norteamérica ni en Europa. En algunos lactantes que reciben de forma prolongada sales de aluminio para disminuir la absorción de fosfato como tratamiento de los cólicos o del reflujo gastroesofágico, puede aparecer una variante de raquitismo por deficiencia de fosfato. Esto produce un síndrome de depleción de fosfato.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 723.1 Valores metabólicos de la vitamina D en el plasma de personas sanas

METABOLITO	VALOR PLASMÁTICO
Vitamina D ₂	1-2 ng/ml
Vitamina D ₃	1-2 ng/ml
25(OH)D ₂	4-10 ng/ml
25(OH)D ₃	26-70 ng/ml
25(OH)D total	20-80 ng/ml (El informe del Institute of Medicine de 2010 indica que un valor de 25(OH)D por encima de 20 ng/ml es el límite inferior de la normalidad)
24,25(OH) ₂ D	1-4 ng/ml
1,25(OH) ₂ D	
Lactancia	70-100 pg/ml
Infancia	30-50 pg/ml
Adolescencia	40-80 pg/ml
Adultos	20-35 pg/ml

Tabla 723.2 Variantes clínicas de raquitismo y condiciones relacionadas

TIPO	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE CALCIO	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE FOSFATO	ACTIVIDAD DE LA FOSFATASA ALCALINA	CONCENTRACIÓN URINARIA DE AMINOÁCIDOS	DEFECTO GENÉTICA CONOCIDO
DEFICIENCIA DE CALCIO CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO*					
<i>Falta de vitamina D</i>					
Ausencia de exposición a la luz del sol	N o B	B	E	E	
Deficiencia de vitamina D en la dieta	N o B	B	E	E	
Congénita	N o B	B	E	E	
<i>Otras deficiencias</i>					
Malabsorción de vitamina D	N o B	B	E	E	
Enfermedad hepática	N o B	B	E	E	
Fármacos antiepilepticos	N o B	B	E	E	
Osteodistrofia renal	N o B	E	E	V	
Vitamina D-dependiente tipo I	B	N o B	E	E	AR S

Tabla 723.2 Variantes clínicas de raquitismo y condiciones relacionadas (cont.)

TIPO	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE CALCIO	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE FOSFATO	ACTIVIDAD DE LA FOSFATASA ALCALINA	CONCENTRACIÓN URINARIA DE AMINOÁCIDOS	DEFECTO GENÉTICA	DEFECTO DE GEN CONOCIDO
DEFICIENCIA PRIMARIA DE FOSFATO (SIN HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO)						
Hipofosfatemia primaria genética	N	B	E	N	XI, AD, AR	S
Raquitismo hipofosfatémico ligado al X					LX	S
Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante					AD	S
Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo					AR	S
Síndrome de Fanconi						
Cistinosis	N	B	E	E	AR	S
Tirosinosis	N	B	E	E	AR	S
Síndrome de Lowe Adquirida	N	B	E	E	XR	S
Deficiencia o malabsorción de fosfato						
Hiperalimentación parenteral	N	B	E	N		
Escasa ingestión de fosfato	N	B	E	N		
Otras						
Acidosis tubular renal tipo II proximal	N	B	E	N		S
Osteomalacia inducida por tumores	N	B	E	N		S
RESISTENCIA DE LOS ÓRGANOS DIANA A LA 1,25(OH) ₂ D ₃						
Vitamina D-dependiente tipo II (varias formas)	B	B o N	E	E	AR	S
TRASTORNOS RELACIONADOS SIMILARES AL RAQUITISMO						
Hipofosfatasia	N	N	B	Fosfoetanolamina elevada	AR	S
Disostosis metafisaria						
Tipo Jansen		N	E	N	AD	S
Tipo Schmid		N	E	N	AD	S

*Deficiencia de vitamina D; 25(OH)D baja y sin estimulación de valores elevados de 1,25(OH)₂D.

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; B, bajo; E, elevado; LX, ligado al X; N, normal; S, sí; V, variable.

Capítulo 724

Hipofosfatasia

Linda A. DiMeglio

La hipofosfatasia es un error innato e infrecuente del metabolismo en el que la actividad de la isoenzima fosfatasa alcalina inespecífica de tejido (FAINT) (hígado, huesos, riñón) es deficiente, aunque la actividad de las isoenzimas intestinal y placentaria es normal. Las mutaciones del gen *ALPL* reducen la actividad de la enzima FAINT, esencial para la mineralización esquelética normal.

Muchas de las más de 100 mutaciones de *ALPL* que se han identificado en esta enfermedad, hasta la fecha, son mutaciones del tipo sin sentido del gen, aunque en otros casos se han identificado mutaciones en el sitio de empalme, pequeñas delecciones y mutaciones de cambio del marco de lectura (*frameshift*). Algunos pacientes presentan alteraciones en la regulación de la enzima, en vez de mutaciones en la misma. Existe una importante heterogeneidad en la gravedad de la enfermedad relacionada con el grado de afectación de la actividad de la enzima. Se utiliza la nosología para describir siete formas de dicha entidad, que varía de enfermedad neonatal letal a **odontohipofosfatasia**, que solamente afecta a los dientes. Las formas letal e infantil son autosómicas recesivas; las formas más leves pueden ser autosómicas recesivas o dominantes.

Los casos más severos de **hipofosfatasia perinatal** son letales en útero o inmediatamente después del nacimiento. Los niños afectados tienen una hipomineralización esquelética profunda con huesos cortos y pueden presentar anemia con hemorragia y epilepsia dependiente de piridoxina con hipoplasia pulmonar (fig. 724.1A). La **hipofosfatasia infantil** es la siguiente en gravedad. Estos niños se presentan con



Fig. 724.1 **A**, Feto con hipofosfatasia letal congénita que muestra costillas onduladas delgadas, plastiespondilia, ausencia de algunas vértebras cervicales, osificaciones y curvatura de los fémures. **B**, Niño de 7 años con hipofosfatasia tardía que muestra osteopenia, tibias curvadas y lesiones metafisarias en sacabocados.

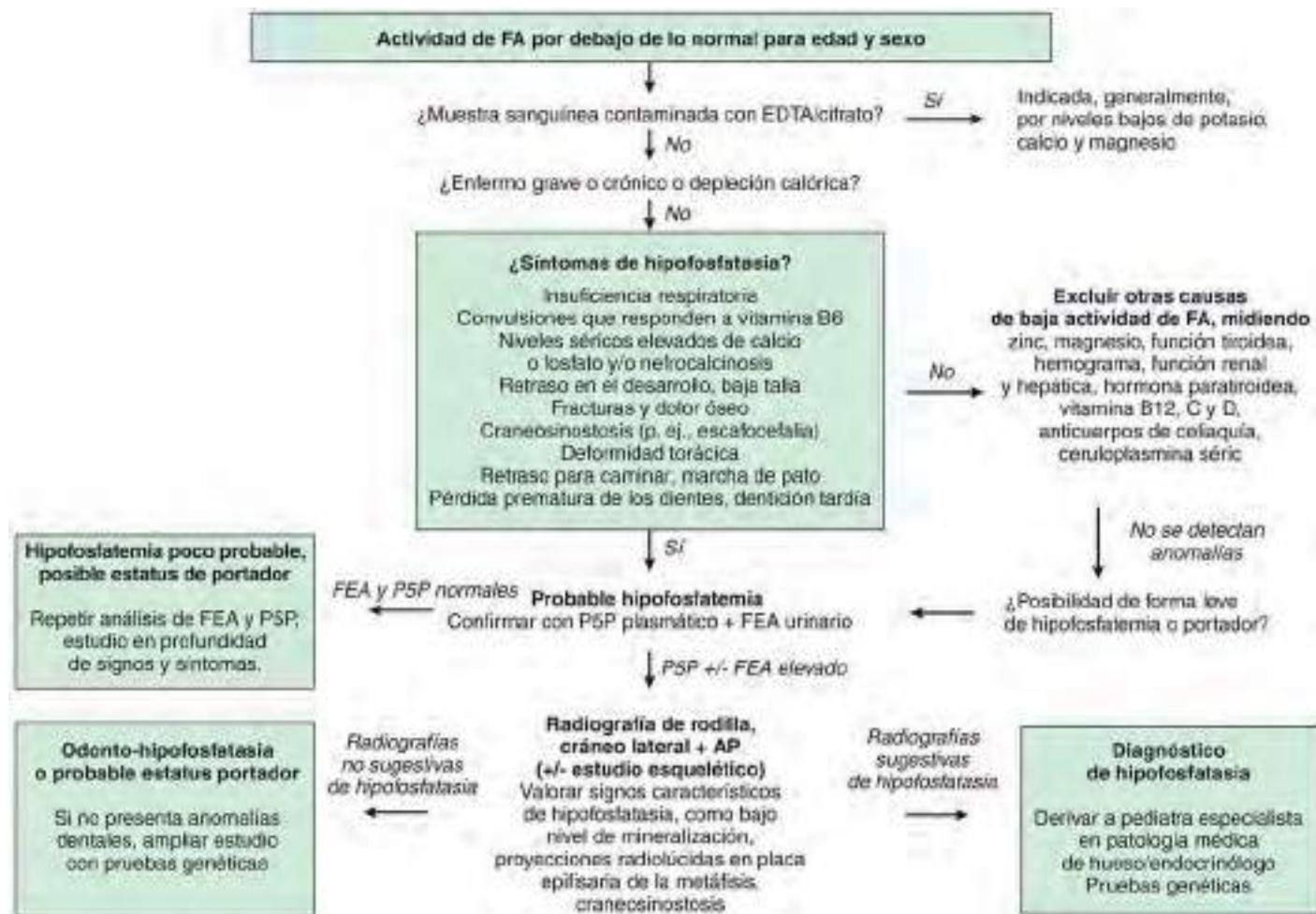


Fig. 724.2 Algoritmo diagnóstico para el estudio de niños que presentan disminución de la actividad de fosfatasa alcalina y/o síntomas de hipofosfatasia. Para pacientes con niveles bajos de fosfatasa alcalina, deben descartarse distintas entidades, tales como deficiencias nutricionales (proteínas/calorías, zinc, ácido fólico, magnesio, vitaminas B6, B12 y C), exceso de vitamina D, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, enfermedad celiaca, transfusiones de sangre recientes de gran cantidad, osteodistrofia renal, cirugía cardíaca y baipás cardiopulmonar, trasplante o resección hepática, acondroplasia y enfermedad de Wilson, entre ellas. AP, anteroposterior; FEA, fosfoetanolamina; PSP, piridoxal-5-fosfato. (De Saraff V, Narayanan VK, Lawson AJ, et al: A diagnostic algorithm for children with low alkaline phosphatase activities: Lessons learned from laboratory screening for hypophosphatasia, J Pediatr 172:181–186, 2016, Fig. 3.)

hipercalcemia/hipercalciuria (provocando nefrocalcinosis), fusión prematura de las suturas craneales (que puede producir un aumento en la presión intracranial), irritabilidad y retraso en el desarrollo antes de los 6 meses de edad. Las radiografías muestran osificación irregular, áreas en saca-bocado y ahuecamiento de las metáfisis. Previamente a la disponibilidad de la terapia enzimática de remplazo con **asfotasa alfa**, la mortalidad se estimaba en un 50%; los supervivientes tenían una discapacidad significativa. También existe una forma **prenatal benigna** de hipofosfatasia, vista en neonatos que tienen anomalías esqueléticas intra útero o al nacimiento y mejoran de forma espontánea con el paso del tiempo.

La siguiente forma de hipofosfatasia se identifica en la infancia (después de los primeros 6 meses de vida) o en la adolescencia tardía (**hipofosfatasia tarda**) (v. fig. 724.1B). Estos niños presentan una exfoliación prematura de la dentición primaria (con la raíz intacta debido a la pobre mineralización del cemento dental), deformidades esqueléticas leves, fracturas y talla baja variable. Algunos niños presentan dolor óseo y debilidad muscular. Los huesos largos pueden presentar las características «lengua» de radiolucencia.

La **forma adulta de la hipofosfatasia** se manifiesta a mediana edad (aunque algunos pacientes pueden contar con pérdida temprana de los dientes deciduos o raquitismo). Esta forma se caracteriza por osteopenia/osteoporosis, con fracturas metafisarias de estrés recurrentes (particularmente metatarsos y tibia) y pseudofractura de fémur. Los individuos afectados también pueden presentar síntomas psiquiátricos (depresión/ansiedad), condrocalcificación, artrosis, miopatía, nefrocalcinosis y pérdida de la dentición permanente entre los 40 y 60 años de edad.

En la hipofosfatasia se encuentran grandes cantidades de fosfoetanolamina (FEA) en la orina porque no puede degradarse en ausencia de actividad FAINT. La concentración plasmática de pirofosfato inorgánico y de piridoxal-5-fosfato están elevadas por la misma razón. Los niveles de piridoxal-5-fosfato (PSP) suelen estar disminuidos en el resto de las enfermedades óseas, lo cual puede ayudar al diagnóstico diferencial de la hipofosfatasia. Las convulsiones en la forma mortal y del lactante están relacionadas con una alteración del metabolismo de la piridoxina.

La evolución clínica de este trastorno suele mejorar de manera espontánea al madurar el niño, aunque también puede producirse una muerte precoz en la forma grave del lactante por insuficiencia renal o tórax flotante con neumonía. La terapia con reemplazo de la enzima con FAINT recombinante humana mejora la recuperación ósea y el contenido mineral, el estatus pulmonar y la actividad física de forma generalizada.

Muy infrecuentemente, los pacientes con patrones radiológicos y clínicos idénticos tienen una actividad normal de la fosfatasa alcalina pero si presentan concentraciones elevadas de fosfoetanolamina, fosfato inorgánico y piridoxal-5-fosfato. Este trastorno ha sido denominado **seudohipofosfatasia** y puede corresponder a la presencia de una isoenzima mutante de la fosfatasa alcalina que reacciona con los sustratos artificiales en un ambiente alcalino (es decir, en el tubo de ensayo), pero no con los sustratos naturales *in vivo*.

Una estrategia de actuación ante niveles bajos de FA se expone en la fig. 724.2.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 725

Hiperfosfatasia

Linda A. DiMeglio

La hiperfosfatasia se define como una elevación sérica de fosfatasa alcalina. El incremento en la fosfatasa alcalina se debe, más frecuentemente, a la enfermedad hepatobiliar o a trastornos óseos, incluido el raquitismo nutricional, caracterizado por una alta actividad osteoblástica. Distinguir la etiología hepática de la ósea requiere la separación de las isoenzimas de la fosfatasa alcalina o la medición de la fosfatasa alcalina específica para hueso, así como otros valores de laboratorio de la función hepática y el recambio óseo/estatus de vitamina D. Los niveles de actividad de la fosfatasa alcalina pediátrica suelen ser más elevados que los vistos en adultos, porque los niños tienen mayores tasas de formación ósea; se deben usar rangos de referencia adaptados para la edad y el sexo.

En niños entre los 6 meses y los 2 años de edad, las elevaciones de fosfatasa alcalina son frecuentemente debidas a una **hiperfosfatasia transitoria**. Esto se detecta como un hallazgo incidental en pruebas de laboratorio de escrutinio o dirigidas por algún síntoma específico. Se pueden encontrar niveles séricos de fosfatasa alcalina de 3.000-6.000 IU/L. Se elevan tanto la hepática como las fracciones de isoenzima; no hay otros signos clínicos o analíticos de enfermedad ósea o hepática. El diagnóstico se puede confirmar con una anamnesis detallada y realizando pruebas de laboratorio de: calcio, fósforo, Cr, AST, ALT, GGT, bilirrubina, PTH y 25-hidroxivitamina D. La causa puede estar relacionada con un exceso en la sialización de la fosfatasa alcalina, lo que ralentiza su eliminación. Se deben realizar controles de fosfatasa alcalina (cada 2-3 meses) hasta que se obtenga la resolución. Normalmente se resuelve en 4-6 meses.

La **hiperfosfatasia familiar** es otro tipo de enfermedad benigna. Presenta una herencia autosómica dominante y se puede distinguir de la forma infantil transitoria con elevaciones persistentes de los niveles de fosfatasa alcalina sérica.

La fosfatasa alcalina altamente específica para hueso también puede ser un signo de una enfermedad ósea genética subyacente. La **enfermedad de Paget Juvenil** es una enfermedad muy infrecuente, con herencia autosómica receptiva. La mayoría de los casos se deben a mutaciones de pérdida de función en el gen *TNFRSF11B*, que resultan en una deficiencia de osteoprotegerina.

La enfermedad suele comenzar a los 2-3 años, cuando la deformidad dolorosa de las extremidades provoca una marcha anormal y, en ocasiones, fracturas. El cráneo es grande, la calota está engrosada (*diploe ensanchado*) y puede estar deformada. La afectación del cráneo puede llevar a sordera progresiva y profunda. Adicionalmente, la enfermedad se caracteriza por talla baja con deformidades óseas progresivas, incluyendo cifoescoliosis. Las radiografías muestran arqueamiento y engrosamiento de la diáfisis, así como osteopenia (fig. 725.1). Radiológicamente, la textura ósea es variable: existen zonas densas (con aspecto de algodón cardado) entremezcladas con zonas radiotransparentes y desmineralización general. Los huesos largos son cilíndricos, con pérdida del modelado metafisario, y contienen seudoquistes que presentan un halo denso. Esta enfermedad, sin embargo, se diferencia de la enfermedad de Paget del adulto (osteitis deformante) porque la histología del hueso revela ausencia de remodelación ósea cortical normal y del clásico patrón en mosaico del hueso laminar observado en el adulto. Así como en la enfermedad de Paget de debut en la edad adulta, los bifosfonatos pueden disminuir el recambio óseo acelerado que caracteriza esta enfermedad, previniendo las deformidades y las alteraciones funcionales y produciendo una menor afectación auditiva.

Existe una entidad autosómica dominante más grave, la **osteolisis familiar expansiva**, que se caracteriza por una sordera precoz, pérdida prematura de los dientes, ensanchamiento hiperostótico de los huesos largos con falanges dolorosas en las manos, hipercalcemia episódica y un aumento de la remodelación ósea. Esta enfermedad se debe a mutaciones en el gen *TNFRSF11A*, que codifica la proteína transmembrana del receptor activador de NF-kappa-B (RANK), que tiene un importante papel mediador en la osteoclastogénesis.



Fig. 725.1 Hiperfosfatasia en la que se observan arqueamiento y engrosamiento de las diáfisis y osteopenia. (De Slovis TL, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby, Fig. 167-26, p. 2744.)

Capítulo 726

Osteoporosis

Catherine M. Gordon

La osteoporosis, el trastorno óseo más frecuente en adultos, es relativamente infrecuente en niños, y el criterio que subyace a este diagnóstico en la población pediátrica es causa de debate. Este trastorno se caracteriza por una disminución del volumen óseo y un notable aumento en la prevalencia de fracturas. A diferencia de la osteomalacia, en la que existen mineralización escasa y volumen óseo normal, en la osteoporosis los cortes histológicos del hueso muestran un grado normal de mineralización pero una reducción del volumen óseo, en especial de hueso trabecular (hueso vertebral). El diagnóstico de osteoporosis en niños y adolescentes requiere evidencia de fragilidad esquelética (fracturas), independientemente de la medida de la densidad ósea; y en la población pediátrica puede ser primaria o secundaria (tabla 726.1; fig. 726.1). La primaria se puede dividir en enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo, incluyendo la osteogénesis imperfecta (v. cap. 721), el síndrome de Bruck, el síndrome osteoporosis-seudoglioma, el síndrome de Ehlers-Danlos (v. cap. 679), el síndrome de Marfan (v. cap. 722), la homocistinuria y la osteoporosis juvenil idiopática. Entre las formas secundarias de osteoporosis se incluyen diversos trastornos neuromusculares, enfermedades crónicas, trastornos endocrinos y asociados a administración de fármacos, y errores congénitos del metabolismo, incluyendo la intolerancia a la proteína lisinúrica y la enfermedad de Gaucher.

Cuando no se detecta una causa secundaria obvia debe contemplarse la posibilidad de una **osteoporosis juvenil idiopática** si son evidentes las características clínicas siguientes: inicio previo a la pubertad, dolor lumbar y en los huesos largos, fracturas vertebrales, fracturas metatarsianas y de los huesos largos, apariencia de vidrio deslustrado de la columna y de los huesos largos en radiografías estándar y mejoría de la densidad ósea después de la pubertad. Los huesos trabeculares como las vértebras y los metatarsianos son los más afectados por fracturas patológicas.

Por lo general, las concentraciones sanguíneas de minerales, metabolitos de la vitamina D, fosfatasa alcalina y hormona paratiroides son normales. La evaluación del contenido mineral del hueso y de la densidad ósea mediante absorciometría de rayos X de energía dual o, con menos frecuencia, la TC cuantitativa, muestran unos valores muy reducidos. Aunque se han utilizado varios tipos de terapias (como suplementos orales de calcio, calcitriol, bifosfonatos y calcitonina) con algún éxito, resulta complejo evaluar los efectos

Tabla 726.1 Diagnósticos que confieren un riesgo aumentado de osteoporosis

ENFERMEDADES ENDOCRINAS	ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO Y ÓSEAS
Hipogonadismo femenino	Osteoporosis juvenil idiopática Osteogénesis imperfecta Síndrome de Ehlers-Danlos Síndrome de Marfan Homocistinuria Displasia fibrosa Fracturas previas o recurrentes de baja energía Osteoporosis de inicio temprano con mutaciones <i>WNT1</i> Osteoporosis ligada al cromosoma X con fracturas con mutaciones <i>PLS3</i>
Síndrome de Turner Amenorrea hipotalámica (tríada del atleta) Anorexia nerviosa Insuficiencia ovárica primaria Tratamiento con medroxiprogesterona depot Mutaciones del receptor estrogénico α (<i>ESR1</i>) Hiperprolactinemia	
Hipogonadismo masculino	
Insuficiencia gonadal primaria (p. ej., síndrome de Klinefelter) Insuficiencia gonadal secundaria (p. ej., hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático) Retraso de la pubertad Hipertiroidismo Hiperparatiroidismo Hipercortisolismo (enfermedad de Cushing o Cushing iatrogénico) Déficit de hormona de crecimiento Tirotoxicosis	FÁRMACOS Y DROGAS Alcohol Heparina Glucocorticoides Tiroxina Anticonvulsivantes Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina Ciclosporina Quimioterapia Tabaco
ENFERMEDADES INFLAMATORIAS	CAUSAS DIVERSAS
Dermatomiositis Hepatitis crónica Artritis idiopática juvenil Lupus eritematoso sistémico	Inmovilización (atrofia muscular espinal, parálisis cerebral, distrofia muscular de Duchenne) Enfermedad renal crónica Glucogenopatías tipo I Hepatitis crónicas Hipofosfatemia Baja ingesta de calcio en la dieta Enfermedad de Gaucher Neutropenia congénita grave
ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES	
Síndromes de malabsorción (fibrosis quística, enfermedad celíaca, atresia biliar) Intolerancia a la lactosa verdadera o percibida Enfermedad inflamatoria intestinal Ictericia obstructiva crónica Cirrosis biliar primaria y otras cirrosis Alactasia Gastrectomía subtotal	
TRASTORNOS DE LA MÉDULA ÓSEA	
Trasplante de médula ósea Linfoma Leucemia Anemias hemolíticas (anemia falciforme, talasemias) Mastocitosis sistémica	

de estos tratamientos porque es posible que se produzca una recuperación espontánea después de la pubertad en más del 75% de los casos.

El **síndrome de osteoporosis-seudoglioma** es un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por una edad de comienzo variable, masa ósea baja, fracturas en la infancia y desarrollo anormal del ojo; el gen defectuoso está localizado en el cromosoma 11q12-13. La mutación es una pérdida de función en el gen para el receptor de la lipoproteína de baja densidad relacionada con la proteína 5. Las mutaciones que estimulan la función de este gen producen un aumento de la densidad ósea.

Deben conocerse las implicaciones del ciclo vital de la desmineralización o de la osteoporosis en la infancia sobre la densidad mineral ósea final. Lo que sucede en la infancia tendrá influencia sobre el pico de masa ósea y la parte final de la adolescencia es un periodo de mineralización rápida del hueso. Además, mientras que el pico de masa ósea se alcanza normalmente entre los 20 y 25 años (dependiendo del hueso que se mida), la contribución durante la infancia es considerable. Varios factores influyen sobre la masa ósea: la vitamina D, preferiblemente como colecalciferol (400-800 UI diarias); la ingesta de calcio (≥ 1.200 mg/día en adolescentes); y los ejercicios de carga durante la juventud. El ejercicio que suponga aumento de carga favorece la formación de hueso y reduce la resorción del mismo. Los factores que pueden evitar alcanzar el pico de masa ósea incluyen el consumo de alcohol y tabaco.

Entre los productos que son una excelente y conveniente fuente de calcio en la dieta se incluyen los lácteos, así como los pescados con espina, los vegetales verdes y las bebidas con suplementos de calcio (p. ej., zumo de naranja). En muchos individuos con déficit de lactasa se pueden dar yogur y quesos duros. Dado que la osteoporosis del adulto se produce primordialmente por factores genéticos, dando lugar a interacciones difíciles de dilucidar, no se dispone todavía de intervenciones específicas durante la infancia para aumentar la masa ósea.

El tratamiento de la osteoporosis secundaria tiene mejor resultado cuando se corrige la causa subyacente, siempre que sea posible (v. fig. 726.1). El hipogonadismo debe ser tratado con sustitución hormonal, pero en mujeres adolescentes, los problemas nutricionales deben ser evaluados en primer lugar y, en última instancia, se pueden prescribir estrógenos, para lo que es preferible la vía transdérmica antes que la oral (v. cap. 711). La ingesta de calcio debe alcanzar los 1.500-2.000 mg/día. En la osteoporosis por glucocorticoides se debe poner especial atención en emplear la dosis más pequeña para controlar la actividad de la enfermedad (p. ej., niños con enfermedad inflamatoria intestinal) con terapias a días alternos, cuando sea posible, o con terapia tópica (p. ej., ecema) o inhalada (p. ej., asma). También se deben emplear dietas adecuadas para los errores congénitos del metabolismo, así como el reemplazo enzimático en enfermedades como la hipofosfatemia, un

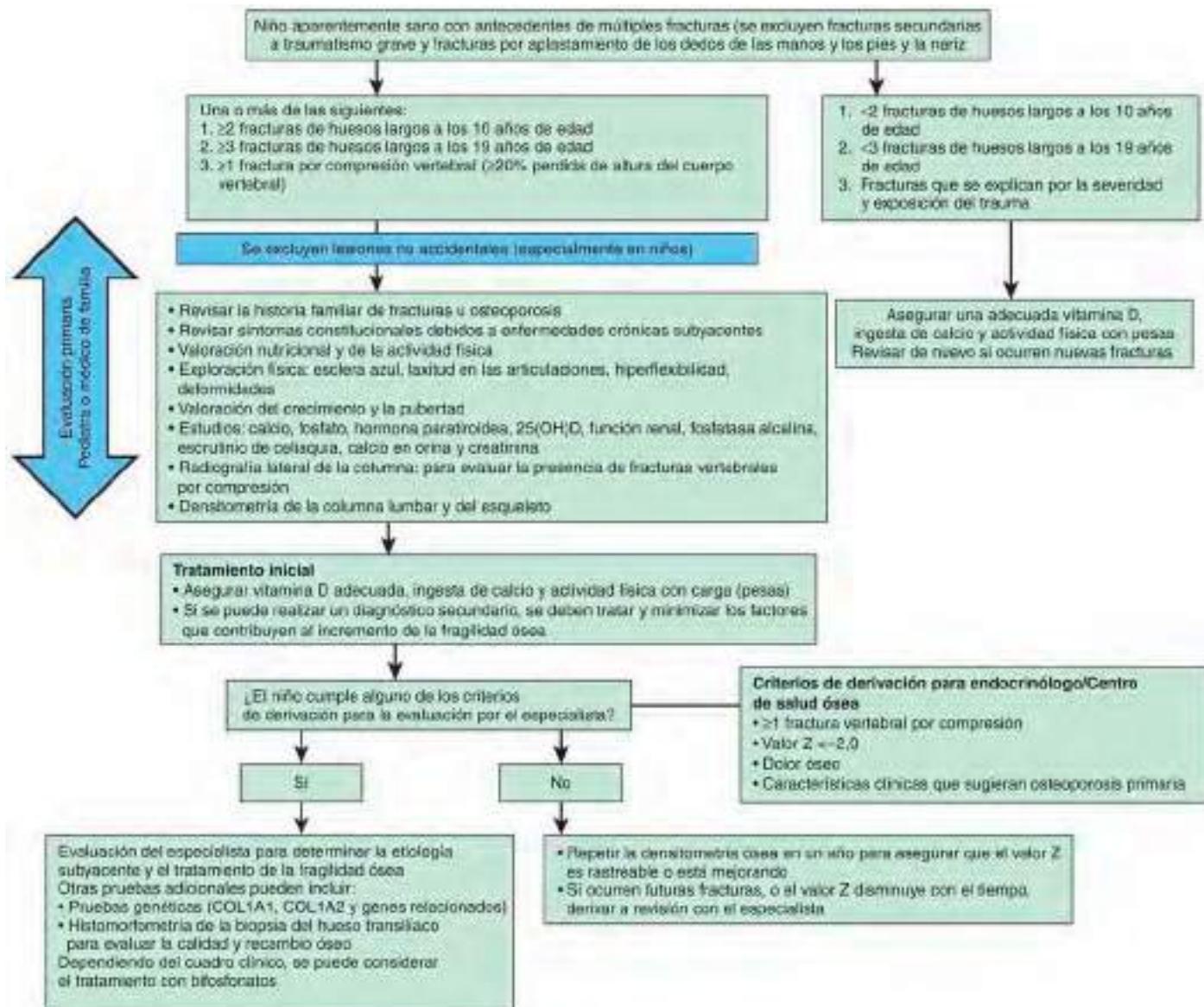


Fig. 726.1 Algoritmo del manejo del niño que presenta antecedentes de fracturas significativas, destacando la evaluación inicial, el tratamiento y cuándo considerar la derivación para obtener una revisión por parte del especialista. (Información obtenida de Mayranpaa MK, Viljakainen HT, Toivainen-Salo S, et al: Impaired bone health and asymptomatic vertebral compressions in fracture-prone children: a case-control study, J Bone Miner Res 27(6):1413–1424, 2012; y Bishop N, Arundel P, Clark E, et al: Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 pediatric official positions, J Clin Densitom 17(2):275–280, 2014.)

trastorno genético que provoca una producción deficiente de fosfatasa alcalina endógena y, como consecuencia, una mineralización ósea defectuosa. El escrutinio para detectar la enfermedad celíaca se debe llevar a cabo en casos que no presenten otra explicación de baja masa ósea, dado que una buena adherencia a una dieta libre de gluten puede beneficiar, de forma significativa, la salud de estos pacientes (v. cap. 338.2). El tratamiento con

bifosfonatos que inhiben la resorción ósea ha tenido buenos resultados en ciertas osteoporosis secundarias (inducida por glucocorticoides) y en la del adulto. Este tratamiento también puede tener beneficios en niños y adolescentes con osteogénesis imperfecta o parálisis cerebral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 727

Evaluación de niños candidatos a rehabilitación

Michael A. Alexander
y Nicole Marcantuono

La valoración para un tratamiento rehabilitador comienza con la *determinación de las deficiencias* y fortalezas fisiológicas. Las fortalezas suelen ser esenciales a la hora de compensar las deficiencias del sujeto. Las deficiencias fisiológicas son los factores biológicos que limitan al niño.

CARACTERÍSTICAS DE LOS NIÑOS

La valoración comienza con las **cuestiones cognitivas**. ¿En qué punto del espectro del desarrollo verbal, social y emocional se encuentra el niño? ¿Cómo se desenvuelve en el entorno familiar, en la escuela y en la comunidad? ¿Se encuentra obstaculizada la aceptación social por la presencia de una discapacidad? Un mal control de los impulsos, el tartamudeo o el hablar con un tono de voz alto, tal vez por una deficiencia auditiva, pueden provocar un distanciamiento entre el paciente y otros niños de su misma edad.

Es necesario valorar los **problemas sensoriales**. ¿Están conservados la visión, la audición y los otros sentidos, y cumplen las necesidades del niño? El deterioro del sentido del tacto y de la posición puede afectar al funcionamiento de las extremidades, sobre todo en las actividades motoras finas. Las deficiencias en estas aptitudes también pueden afectar a la forma en que el niño es percibido por los otros.

En el caso de niños con discapacidades importantes el equipo evaluador debe incluir educadores, neuropsicólogos, trabajadores sociales, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, logopedas, técnicos en comunicación aumentativa y en sus dispositivos, y especialistas en asientos y equipos de adaptación, además del médico. La evaluación por el rehabilitador pediátrico es un proceso que no solo estudia las deficiencias presentes, sino también cómo afectan al funcionamiento del individuo. El equipo debe aplicar sustituciones funcionales y dispositivos y estrategias de adaptación para reducir el impacto que las deficiencias del niño puedan tener sobre su funcionamiento, maduración y separación de su familia y, finalmente, sobre su desempeño como adulto.

Hay que comprobar el **funcionamiento de las extremidades superiores** para determinar su fuerza, rango de movilidad y agilidad. Obviamente, una debilidad de brazos y piernas provocará un grado de disfunción mayor que en el caso de que solo estén afectados los brazos o las piernas. El funcionamiento de las extremidades inferiores también afecta al movimiento en otros ambientes.

Una silla de ruedas manual puede mejorar la movilidad de un niño en particular, pero los niños con debilidad en los brazos precisan sillas de ruedas eléctricas, con las complicaciones que ello conlleva: los problemas de accesibilidad, de transporte y el coste pueden suponer una gran dificultad para la familia. Los trabajos motores finos y la prensión (las tareas motoras y sensoriales altamente complejas que realiza la mano) deben valorarse minuciosamente, ya que algunos de estos niños tal vez dependan de su capacidad para manejar mandos y ordenadores, y su habilidad en este campo podría compensar su debilidad física.

Las deformidades esqueléticas, las limitaciones del rango de movilidad y las contracturas pueden afectar a la función motora gruesa, equilibrio, sedestación, deambulación y a la capacidad para trepar a sitios altos. La escoliosis, la cifosis y la oblicuidad pélvica pueden limitar el equilibrio a la sedestación y su tolerabilidad, lo que a su vez puede afectar al funcionamiento de las extremidades superiores y a la cantidad de tiempo que el niño puede dedicar a socializar.

CARACTERÍSTICAS FAMILIARES

La educación, la vocación y la salud mental de los padres o cuidadores afectan en gran medida en el niño. Se sabe que una estructura familiar estable y afectuosa facilita que un niño discapacitado pueda aprovechar su potencial al máximo. Hay que estudiar la situación familiar, descartando la presencia de otros factores estresantes como enfermedades, fallecimientos, divorcios o problemas legales, así como conocer su facilidad para acceder a los recursos sanitarios.

EL ENTORNO FÍSICO

La valoración del entorno comienza por la habitación y el hogar del niño. Hay que tratar el tema del acceso a la casa y la movilidad por su interior. ¿Cómo se transporta al niño? Si el niño usa una silla eléctrica para moverse, ¿puede desplazarse allá donde vaya o es necesario que la silla esté siempre en casa, en la escuela o en otros lugares donde precise ir? ¿Cómo se mueve el niño en un entorno donde no sea posible disponer de la silla eléctrica? ¿Supone un problema transportar al niño? ¿Cómo es adecuado, costoso y fiable es el medio de transporte que utiliza la familia? Una parte importante de la valoración es la forma en que el niño sube y baja de la silla de ruedas. ¿Es capaz de colaborar o es totalmente pasivo y dependiente de un adulto para moverse, por ejemplo, del inodoro a la silla de ruedas?

En el ámbito de la escuela hay que averiguar si el niño tiene acceso a todas las partes del edificio y si puede participar en todas las actividades, como las que tienen lugar en las aulas de arte o de música, la cafetería, el laboratorio o el salón de actos, así como su participación en clubs, equipos y otras actividades extraescolares.

EL NIÑO PREVIAMENTE SANO

En el caso de los niños que ya se habían establecido en la comunidad y funcionaban dentro de su entorno con unas capacidades normales antes de adquirir una discapacidad grave, es sumamente importante comprender su forma de observar el mundo antes de verse afectados por estos nuevos problemas. Si el niño es lo bastante mayor como para acordarse de cómo era la vida antes de la discapacidad, la pérdida del funcionamiento tiene un efecto demoledor. Es necesaria la ayuda de profesionales sanitarios con habilidades psicosociales para que puedan hacer frente a «lo que podría haber sido» junto con lo que se ha perdido.

Capítulo 728

Rehabilitación de las lesiones cerebrales traumáticas graves

Phillip R. Bryant y Chong-Tae Kim

Ver capítulo 85.

La **lesión cerebral traumática** (LCT) es una causa importante de discapacidad pediátrica en Estados Unidos. La LCT debida a caídas (72,8%) es más común en el rango de edad de 0-4 años. La **LCT no accidental** sigue siendo una causa importante de LCT en niños de 0 a 4 años de edad (20-30 casos/100.000). Las caídas (35,1%) y ser golpeado por o contra un objeto (34,9%) son más comunes entre los 5-14 años de edad. Los asaltos, caídas y lesiones de vehículos representan el 85% de las lesiones cerebrales traumáticas experimentadas entre los 15-24 años de edad. La LCT es más común en hombres que en mujeres a todas las edades.

FISIOPATOLOGÍA

La LCT es la consecuencia tanto de la lesión primaria como secundaria. La lesión primaria resulta del impacto físico directo. Incluye golpes y contragolpes,

lesiones por aceleración-desaceleración y fuerzas de cizallamiento. Las lesiones primarias se manifiestan clínicamente por lesiones de contusión focal, hematomas y edema. La lesión secundaria es la consecuencia de una homeostasis neuroquímica aberrante después de una lesión primaria. Este mecanismo de lesión ayuda a explicar por qué los individuos pueden experimentar disfunción global del cerebro a pesar de lesiones cerebrales relativamente pequeñas o focales según los estudios de imágenes. Minimizar las lesiones secundarias es fundamental para evitar más lesiones cerebrales después de la lesión primaria. La LCT en niños puede ser diferente comparada con los adultos. Los niños muy pequeños que aún no tienen cerradas sus suturas craneales se adaptan a un aumento en la presión intracranal que puede producir una LCT. Sin embargo, los niños tienen un tamaño de la cabeza relativamente más grande en comparación con su cuerpo, mayor contenido de agua en el cerebro y menos mielinización, todo lo cual puede contribuir a una mayor distorsión cerebral y una mayor lesión cerebral que una lesión comparable experimentada por un adulto.

GRAVEDAD

La gravedad aguda de la LCT generalmente se clasifica con la puntuación de la **escala de coma de Glasgow (GCS)** con puntuación de lesiones graves 3-8, puntuación moderado 9-12 y puntuación leve 13-15 (v. cap. 85). Existen parámetros adicionales que pueden ser útiles para clasificar la gravedad. Cuanto mayor sea la duración de la pérdida de conciencia (p. ej., <30 min, <24 h o >24 h), más grave será la LCT. La mayor duración de la amnesia postraumática (<1 día, entre 1 y 7 días, o >7 días) también refleja una mayor gravedad.

COMPLICACIONES MÉDICAS

Trastornos de la conciencia

Los niños con LCT grave manifiestan varios niveles de alteración del nivel de conciencia. Los niveles de conciencia se clasifican en coma, estado vegetativo y estado mínimamente consciente (tabla 728.1). Cuanto más largo sea el periodo de alteración de la conciencia, peor será la recuperación funcional. A medida que los pacientes recuperan la conciencia alterada, pueden haberse alterado los patrones circadianos de sueño-vigilia. En esta fase, es particularmente importante **evitar la sobreestimulación por la noche**, como procedimientos o medicamentos sedantes durante el día. Un **diario de sueño** durante un periodo de varios días a una semana es una medida útil para controlar los patrones de sueño y determinar la efectividad de los

medicamentos. Los **neuroestimuladores** (p. ej., amantadina, bromocriptina, metilfenidato o L-dopa) se usan para mejorar la activación durante el día. La trazodona o la melatonina pueden ayudar a facilitar el sueño por la noche.

Trastornos cognitivos-conductuales

A medida que los pacientes con LCT grave se recuperan de los bajos niveles iniciales de conciencia, pueden demostrar trastornos cognitivos conductuales significativos. La **escala Rancho Los Amigos (RLAS)** (tabla 728.2) se puede usar para evaluar el nivel de esta discapacidad. Los trastornos cognitivos conductuales comunes incluyen agitación, agresión, umbras bajos de frustración, impulsividad, déficit de atención, labilidad emocional, perseverancia, memoria de trabajo deteriorada y falta de conciencia y juicio de seguridad. Es importante excluir los posibles factores de exacerbación o las causas médicas del estado mental y el comportamiento alterados, incluidas las anomalías electrolíticas, la infección, el estreñimiento marcado o la retención urinaria y el dolor intenso debido a lesiones concomitantes en pacientes que sufren traumatismos múltiples, incluida una LCT grave.

Agitación

La primera línea de manejo para la agitación es disminuir la estimulación ambiental, visual, auditiva y táctil excesiva. La restricción física generalmente se implementa como último recurso para evitar daño al paciente y a otros, y debe eliminarse tan pronto como se haya resuelto el peligro. La pérdida de memoria postraumática puede ser particularmente incapacitante porque puede limitar la adquisición y retención de nuevas habilidades de aprendizaje. La **prueba de orientación y amnesia infantil** puede ser útil para determinar cuándo ha finalizado la amnesia postraumática de un paciente, después de lo cual estos niños pueden ser candidatos para la rehabilitación cognitiva. Esta prueba evalúa la **orientación general** (nombre, edad, fecha de nacimiento, escuela, etc.), **orientación temporal** (hora actual, día de la semana, año, etc.) y **memoria** (verbal y no verbal). La mayoría de los pacientes que tienen una LCT grave tendrán diversos grados de deficiencias cognitivas residuales a largo plazo, que incluyen un juicio deteriorado, déficit de atención y memoria de trabajo deteriorada.

Convulsiones postraumáticas

La incidencia de convulsiones postraumáticas (CPT) depende de la gravedad de la lesión y la edad. Alrededor del 30-35% de los niños con LCT severa

Tabla 728.1 Nivel de conciencia

	COMA	ESTADO VEGETATIVO	ESTADO MÍNIMAMENTE CONSCIENTE (-)	ESTADO MÍNIMAMENTE CONSCIENTE (+)
Ojos abiertos	Ausente	Espontáneo o en respuesta a estímulos	Espontáneo	Espontáneo
Reflejos troncoencefálicos	Ausente	Presente	Presente	Presente
Orientación	Ausente	Ausente	Inconsistente	Consistente
Respuesta intencional	Ausente	Ausente	Respuestas triviales con localización (fijación visual o seguimiento, localización al dolor)	Respuestas fiables evidentes verbales, conductuales y/o motrices

Tabla 728.2 Escala Rancho Los Amigos

NIVEL	CARACTERÍSTICAS COGNITIVAS DE COMPORTAMIENTO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
I	Ninguna respuesta	Estado comatoso
II	Respuesta generalizada	Respuesta no intencionada, reflexiva, estereotipada a simulaciones
III	Respuesta localizada	Específicamente localizado (giro de la cabeza, parpadeo, agarre), respuesta constante a los estímulos
IV	Confuso-agitado	Comportamiento confuso e hiperactivo o extraño
V	Confuso-inapropiado	Menos agitado y capaz de seguir instrucciones simples de manera consistente, pero dificultad para seguir instrucciones complicadas
VI	Confuso-apropiado	Aún tiene problemas con la memoria reciente, necesita asistencia para situaciones desconocidas
VII	Automático-apropiado	Capaz de hacer la rutina diaria de forma independiente, pero tiene dificultades para resolver problemas
VIII	Intencional-apropiado	Independiente y funcional en actividades en el hogar y la comunidad, pero puede tener algunas dificultades en situaciones estresantes

experimentarán una CPT. Las CPT de inicio muy temprano se desarrollan dentro de las 24 horas después de la LCT, las CPT de inicio temprano dentro de los 7 días y la CPT de inicio tardío después de 7 días tras una LCT. El CPT de inicio temprano son más comunes en niños y el CPT de inicio tardío es más común en adultos. El riesgo de CPT de inicio tardío aumenta en la LCT causada por una lesión penetrante, con lesiones cerebrales particularmente graves, y en pacientes con antecedentes de CPT de inicio temprano. Se prescribe comúnmente un tratamiento profiláctico con un medicamento antiepileptico durante 7 días después de una LCT (v. cap. 85). Sin embargo, el tratamiento con un medicamento antiepileptico más allá de 1 semana no ofrece más beneficios como agente profiláctico.

Hiperactividad simpática paroxística

La HSP es una constelación de síntomas que se manifiestan por hipertermia, taquicardia, taquipnea, diaforesis y aumento del tono, incluida la postura distónica. Es principalmente atribuible a la disregulación autonómica. El mecanismo no se ha definido claramente, pero se cree que se debe a la interrupción de la función inhibitoria del mesencéfalo en el diencéfalo. Algunos síntomas relacionados con los medicamentos pueden imitar las características de la HSP y pueden requerir la interrupción y el uso de medicamentos alternativos; p.ej., el haloperidol y la clorpromazina pueden causar el síndrome neuroléptico maligno, la fenitoína puede precipitar la fiebre y los bloqueadores de los receptores de la histamina-2 (cimetidina y ranitidina) pueden producir síntomas extrapiramidales. No existe un estándar de atención establecido para el tratamiento de la HSP, pero la bromocriptina, el propranolol o el labetalol, la clonidina, la amantadina, el baclofeno intratecal, la morfina, la benzodiacepina y la gabapentina se han utilizado con éxito variable. La HSP es un factor negativo para los resultados funcionales a corto plazo, pero no a largo plazo.

Trastornos neuroendocrinos

Los déficits de la hormona del crecimiento y la gonadotropina son los trastornos más comunes después de una LCT, lo que conlleva un retraso del crecimiento y pubertad precoz, respectivamente. Alrededor del 8% de los niños con LCT grave padecen disfunción hipofisaria crónica. Se pueden desarrollar tres tipos diferentes de trastornos del metabolismo de la sal y el agua, diabetes insípida (DI), síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) y pérdida de sal cerebral (CSW) después de una lesión cerebral traumática grave. La DI produce hipernatremia y se trata con desmopresina. SIADH produce hiponatremia y se trata mediante la restricción de líquidos. La CSW tiene hallazgos de laboratorio característicos de hiposmolalidad hiponatremica en el plasma e hiperosmolalidad hiponatremica en la orina. En la CSW, el volumen de líquido extracelular disminuye, por lo tanto, el tratamiento requiere el reemplazo de sodio y agua.

ESPASTICIDAD

La espasticidad es una complicación importante que se desarrolla en niños con LCT grave (v. cap. 730).

Consecuencias asociadas con las lesiones cerebrales traumáticas graves

En general, cuanto más pequeño es un niño que sufre una lesión cerebral grave, mejor es el resultado funcional. Sin embargo, dada la misma gravedad, el resultado de los niños muy pequeños es peor que el de los niños mayores. La edad definida como «niños muy pequeños» (2-5 años) es variable según los estudios. No se ha identificado la razón específica de esta diferencia en los resultados, pero una explicación plausible es que, aunque los niños muy pequeños aparentemente tienen un mayor potencial de neuroplasticidad, sus cerebros inmaduros y en desarrollo son más vulnerables a la LCT.

La puntuación en la GCS es un factor pronóstico importante para la mortalidad y el resultado funcional en la fase de lesión aguda, pero no para el resultado funcional en la fase subaguda o crónica. La duración de la amnesia postraumática o el tiempo para seguir órdenes son mejores factores pronósticos para los resultados funcionales a largo plazo.

Las deficiencias cognitivas y conductuales (pobre aprendizaje de la memoria y de las habilidades ejecutivas, hiperactividad, depresión, disminución del nivel de alerta) son las secuelas más comunes y duraderas de la LCT. Estos déficits pueden impedir el éxito en la reincorporación a la escuela y la participación en actividades sociales.

Dada la misma gravedad, el resultado funcional a largo plazo de los niños que sufren traumatismos no accidentales (infligidos) es peor que el de los niños que no han sido objeto de abuso. Los niños que sufren traumatismos no accidentales suelen ser muy pequeños. Si presentaban un retraso en el desarrollo antes de su lesión cerebral, es probable que tengan un peor resultado funcional a largo plazo. El resultado funcional a largo plazo de los

nios que sufren una lesión cerebral traumática es mejor que los que sufren una lesión cerebral no traumática (anóxica).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 729

Lesión medular y tratamiento de la disreflexia autonómica

Phillip R. Bryant y Ashlee Jaffe

Véase el capítulo 83.

Las personas desde el nacimiento hasta los 21 años representan el 26% de todos los casos de **lesión medular traumática (LMT)**. Los niños son más susceptibles a lesiones producidas por el cinturón, lesiones cervicales superiores, LMT sin alteraciones radiológicas (**SCIWORA**) y aparición tardía de déficits neurológicos, que van desde 30 minutos a 4 días.

La forma más precisa de valorar a un paciente que ha sufrido una LMT es realizar una exploración física sistemática según los Estándares Internacionales para la Clasificación Neurológica y Funcional de la lesión medular de la LMT, recomendados para niños de 6 años en adelante (fig. 729.1). La esperanza de vida está relacionada con el nivel neurológico de la lesión y la clasificación de la escala de deterioro ASIA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Inmediatamente después de la LMT, generalmente hay un periodo de **shock espinal** con tono bajo y ausencia de reflejos. Eventualmente, pueden aparecer **signos de lesión de neurona motora superior**, incluyendo espasticidad y espasmos musculares involuntarios. Sin embargo, si hay un segmento sustancial de infarto de la médula espinal presente, los pacientes pueden tener parálisis flácida persistente.

Los niños con lesiones neurológicas a la altura de T6 o más arriba presentan más riesgo de interrupción y descentralización del sistema nervioso autónomo. Las manifestaciones más frecuentes son bradicardia, hipotensión, pérdida de control de la temperatura y, una vez resuelto el choque medular, **disreflexia autonómica (DA)**. La DA es una respuesta simpática sostenida como resultado a un estímulo nocivo localizado por debajo del nivel de la lesión. Los síntomas clásicos de la DA son hipertensión, bradicardia, cefalea, y enrojecimiento de la piel por encima del nivel de la lesión, aunque síntomas vagos como fatiga, irritabilidad o llanto pueden ser los síntomas de presentación en pacientes más jóvenes. El origen del estímulo nocivo suele encontrarse en la vejiga o en la distensión rectal, pero puede deberse a otras causas (tabla 729.1). Los niños y adolescentes con LMT a nivel cervical y torácico superior tienen presiones sanguíneas basales más bajas en comparación con la población general. Por tanto, se debe tener precaución al hacer referencia a las presiones sanguíneas apropiadas para la edad, ya que las elevaciones de la presión arterial de incluso 20-40 mmHg por encima de esta línea de base inferior pueden sugerir AD. *La identificación y el tratamiento del estímulo nocivo suelen resolver los síntomas sin necesidad de administrar fármacos antihipertensivos.* En caso de que sean necesarios se recomienda utilizar antihipertensivos de acción rápida y corta, como nifedipino o nitroglicerina tópica, se aconseja tratar la presión arterial elevada mientras se identifica la causa subyacente (fig. 729.2). La DA es una emergencia médica debido al riesgo de accidente cerebrovascular y de daños a otros órganos a consecuencia de la hipotensión mantenida. Se recomienda considerar la utilización de un brazalete de alerta médica, educación a los adultos responsables y llevar una tarjeta de referencia de emergencia DA (fig. 729.3).

Los pacientes con LMT con particularmente vulnerables a la **trombosis venosa profunda** y la **embolia pulmonar** debido a la inmovilización de los miembros afectados. Entre los pacientes pediátricos la trombosis venosa profunda es más habitual después de la pubertad. Se recomienda su tratamiento

NORMAS INTERNACIONALES PARA LA CLASIFICACIÓN NEUROLÓGICA DE LESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL (ISNCSCI)

DERECHO

MOTOR	MÚSCULOS CLAVE	SENSITIVO	PUNTOS SENSITIVOS CLAVE
C2		Tacto Fino (TF)	
C3		Pinchazo (PP)	
C4			
ESD (Extremidad Superior Derecha):	Flexores del codo C5 Extensores de muñeca C6 Extensores de codo C7 Flexores de los dedos de la mano C8 Abductores del dedo menique T1		
	<i>Comentarios (Normaclusa clave) / Ilustrar para NE?</i> <i>(Dolar) / Condición No-LME?:</i>		
T2			
T3			
T4			
T5			
T6			
T7			
T8			
T9			
T10			
T11			
T12			
L1			
EID (Extremidad Inferior Derecha):	Flexores de cadera L2 Flexores de rodilla L3 Dorsiflexores de tobillo L4 Extensores del dedo gordo del pie L5 Plantiflexores de tobillo S1		
	<i>(CAV) Contracción Anal Voluntaria (Sí/No):</i>		
TOTALES DERECHA (MÁXIMO)	(50)	S2	
S3		S4-5	
PARCIALES MOTORES			
ESD <input type="checkbox"/> + EID <input type="checkbox"/> = RMES TOTAL <input type="checkbox"/>	MAX(25)	EID <input type="checkbox"/> + EII <input type="checkbox"/> = RMEI TOTAL <input type="checkbox"/>	MAX(25)
	(25)		(25)
D	I		
NIVELES NEUROLOGICOS		3. NIVEL NEUROLÓGICO DE LA LESIÓN (NLL)	
Passo 1 - Se pone el clasificación como en el reverso	1. SENSITIVO <input type="checkbox"/> 2. MOTOR <input type="checkbox"/>		4. I COMPLETA O INCOMPLETA? <input type="checkbox"/> <i>Incompleta → Cuantificar función motora o sensitiva en S4-5</i>
			5. ESCALA DEFICIENCIA DE ASIA (AIS) <input type="checkbox"/>
			6. ZONA DE PRESERVACIÓN PARCIAL <input type="checkbox"/> <i>Niveles motores y/o sensitivos con alguna inervación.</i>
			SENSITIVO <input type="checkbox"/> MOTOR <input type="checkbox"/>
			D I
			REVISAR

IZQUIERDO

MOTOR	MÚSCULOS CLAVE	SENSITIVO	PUNTOS SENSITIVOS CLAVE
C2		Tacto Fino (TF)	
C3		Pinchazo (PP)	
C4			
ESI (Extremidad Superior Izquierda):	Flexores del codo C5 Extensores de muñeca C6 Extensores de codo C7 Flexores de los dedos de la mano C8 Abductores del dedo menique T1		
T2			
T3			
T4			
T5			
T6			
T7			
T8			
T9			
RESULTADOS EN EL REVERSO			
	<i>0 = Parálisis total 1 = Contracción visible o palpable 2 = Movimiento activo, rango de movimiento (ROM) completo con eliminación de gravedad 3 = Movimiento activo, ROM completo contra la gravedad 4 = Movimiento activo, ROM contra resistencia moderada en una posición muscular específica 5 = (Normal) movimiento activo, ROM completo contra resistencia total en una posición muscular específica expuesta en una persona sin deficiencia alguna NE = No examinable (por inmovilización, dolor intenso tal que impide calificar al paciente, amputación de una extremidad, o contractura de más del 50% del ROM) 0*, 1*, 2*, 3*, 4*, NT* = Condición no relacionada con una LME presente</i>		
T10		L2 Flexores de cadera	
T11		L3 Extensores de rodilla	
T12		L4 Dorsiflexores de tobillo	
L1		L5 Extensores del dedo gordo del pie	
		S1 Plantiflexores de tobillo	
S2			
S3			
S4-5			
TOTALES IZQUIERDA (MÁXIMO)	(50)	(PAP) Presión Anal Profunda (Sí/No)	
PARCIALES SENSITIVOS			
TFD <input type="checkbox"/> + TFI <input type="checkbox"/> = TF TOTAL <input type="checkbox"/>	MAX(56)	PPD <input type="checkbox"/> + PP1 <input type="checkbox"/> = PP TOTAL <input type="checkbox"/>	MAX(56)
	(56)		(56)
D	I		REVISAR

Este formulario puede ser copiado libremente pero no puede ser alterado sin permiso de la American Spinal Injury Association.

Graduación Función Motora

- 0 = Parálisis total
- 1 = Contracción visible o palpable
- 2 = Movimiento activo, rango de movimiento (ROM) completo con eliminación de gravedad
- 3 = Movimiento activo, ROM completo contra la gravedad
- 4 = Movimiento activo, ROM contra resistencia moderada en una posición muscular específica
- 5 = (Normal) movimiento activo, ROM completo contra resistencia total en una posición muscular específica expuesta en una persona sin deficiencia alguna
- NE = No examinable (por inmovilización, dolor intenso tal que impide calificar al paciente, amputación de una extremidad, o contractura de más del 50% del ROM)
- 0*, 1*, 2*, 3*, 4*, NT* = Condición no relacionada con una LME presente

Graduación Sensitiva

- 0 = Ausente
- 1 = Alterada, se nota sensación disminuida o deficiente o hipersensibilidad.
- 2 = Normal o intacta
- NE = No Examinable
- 0*, 1*, 2*, 3*, 4*, NT* = Presencia de una condición no relacionada a LME
- *Nota: Resultados normales o anormales anotados en un cuadro de resultado incluyen una deficiencia debida a una condición que no está relacionada a LME.
- La condición no relacionada a LME debe explicarse en el recuadro de comentarios junto con la información de cómo se determinó el punto en que se clasificó con fines de clasificación (el mismo ítem / no normal para clasificación).

Cuando Examinar Músculos No-Clave:

En un paciente con una clasificación de un aparente AIS B, la función de músculos no clave en más de 3 niveles por debajo del nivel motor en cada lado deben ser examinados, para clasificar la lesión con más veracidad (diferencia entre AIS B y C).

Movimiento**Nivel de raíz**

Hombro: Flexión, extensión, abducción, aducción. Rotación interna y externa	C5
Codo: Supinación	C6
Codo: Pronación	C7
Muñeca: Flexión	
Dedos: Flexión interfalángica proximal, extensión	C7
Pulgar: Flexión, extensión y abducción en el planio del pulgar	
Dedos: Flexión en articulación metacarpofalángica	C8
Pulgar: Opinación, aducción y abducción perpendiculares a la palma	
Dedos: Abducción del índice	T1
Cadera: Aducción	L2
Cadera: Rotación externa	L3
Cadera: Extensión, aducción, rotación interna	L4
Rodilla: Inversión y eversión	
Tobillo: Inversión y eversión	
Dedos del pie: Extensión metacarpofalángica e interfalángica proximal y distal	L5
Hallux: Aducción	S1

Escala de Deficiencia de ASIA (AIS)

A = Completa. No hay preservación de función motora ni sensitiva en los segmentos sacros S4-5.

B = Sensitiva Incompleta. Hay preservación de la función sensitiva pero no de la motora en los segmentos sacros más distales S4-5 (tacto fino o pinchazo en S4-5 o presión anal profunda), y no hay preservación de función motora en más de tres niveles por debajo del nivel motor en uno u otro lado del cuerpo.

C = Motora Incompleta. Se preserva la función motora en los segmentos sacros más caudales durante la contracción anal voluntaria (CAV). O el paciente cumple con los criterios de lesión sensitiva incompleta (función sensitiva preservada en los segmentos sacros S4-5 al examinar TF, PP o PAP), con presencia de función motora en más de tres segmentos por debajo del nivel motor ipsilateral en cualquiera de los lados del cuerpo.

(Esto incluye funciones de músculos clave o no-clave en más de tres segmentos por debajo del nivel motor para determinar el estado motor incompleto). Para AIS C – menos de la mitad de las funciones de músculo clave por debajo del NNL únicamente tienen una clasificación de ≥ mayor o igual que 3.

D = Motora Incompleta. El estado motor incompleto tal y como fue definido arriba, con al menos la mitad (la mitad o más) de la función de los músculos clave por debajo del NNL con una clasificación de músculo mayor o igual a 3.

E = Normal. Si la sensibilidad y la función motora que se examinan con el ISNCSCI se clasifican como normales en todos los segmentos, y el paciente tenía déficits previos, entonces la clasificación AIS es E. Algunos sin LME inicial no reciben grado AIS.

Usando NE: Para documentar los niveles sensitivo, motor, y en el NNL, el grado de Escala de Deficiencia de ASIA (AIS), y la zona de preservación parcial (ZPP) cuando resulta imposible determinarlos basados en los resultados del examen.

Pasos en la Clasificación

El siguiente orden es el recomendado para determinar la clasificación en individuos con LME.

1. Determinar el nivel sensitivo para el lado derecho e izquierdo

El nivel sensitivo es el dermatoma más caudal, tanto para examinar el pinchazo como para tacto fino.

2. Determinar el nivel motor para el lado derecho e izquierdo.

Definido como el músculo más bajo que tiene al menos grado 3 (examinado en posición supina, siempre y cuando las funciones de los músculos clave representados en segmentos arriba de ese nivel se jueguen como intactos). (grado 5)

Nota: En vigorex en donde no hay demostrado para examinar, el nivel motor se presume que sea el mismo que el nivel sensitivo, si la función motora por arriba de ese nivel es también normal.

3. Determinar el nivel neurológico de la lesión (NNL).

Esto se refiere al nivel más caudal de la médula con sensibilidad intacta y la fuerza en músculos antigravitatorios (3 o más) siempre y cuando la función sensitiva y motora rostralmente es normal (intacta) respectivamente. El NNL es el más caudal de los niveles motor y sensitivo determinados en pasos 1 y 2.

4. Determinar si la lesión es Completa o Incompleta.

Si el paciente tiene presencia de preservación sensitiva.

Si la contracción anal voluntaria = **No** Y todos los resultados sensitivos S4-5 = 0

Y presión anal profunda = **No**, entonces la lesión es **Completa**. De otra forma, la lesión es **Incompleta**.

5. Determinar el Grado de la Escala de Deficiencia de ASIA (AIS).

Si la lesión es **Completa**: si **Sí**, AIS = B



Es la lesión **Motora Completa**? si **Sí**, AIS = B



No → **AIS = C**



SI → **AIS = D**

Si la sensibilidad y la función motora son normales en todos los segmentos, AIS = E

Notas: AIS E se usa en exámenes de seguimiento cuando una persona con una LME documentada ha recuperado función normal. Si durante el examen inicial no se encuentra déficit, la persona está neurológicamente intacta y la Escala de Deficiencia de ASIA no aplica.

6. Determine la zona de preservación parcial (ZPP).

La ZPP se usa solo en lesiones con ausente función motora (no CAV).

O función sensitiva (no SAP) no sensibilidad al TF y Pinchazo en los segmentos sacros más distales S4-5, y se refiere a aquellos dermatomas y motones distales a los niveles sensitivo y motor que permanecen parcialmente inervados. Con preservación sacra o función sensitiva, la ZPP sensitiva no es aplicable y por lo tanto "NA" se registra en la casilla de la hoja de trabajo. De igual manera, si CAV está presente, la ZPP no es aplicable y registrada como "NA".

NORMAS INTERNACIONALES PARA LA CLASIFICACIÓN NEUROLÓGICA DE LESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL**ISCOS**

Fig. 729.1 Algoritmo de la Asociación Americana de Lesión Medular (ASIA). (De American Spinal Injury Association: International standards for neurological and functional classification of spinal cord injury (ISNCSCI). Richmond, Virginia, 2016, http://asia-spinalinjury.org/wp-content/uploads/2016/02/International_Stds_Diagram_Worksheet.pdf.)

Tabla 729.1	Posibles etiologías de estímulos nocivos que pueden producir disreflexia autónoma
APARATO URINARIO	<ul style="list-style-type: none"> • Distensión vesical • Litiasis vesical o renal • Sonda obstruida o acodada • Disinergia detrusor-esfínter • Infección de las vías urinarias • Instrumentos urológicos • Litotricia por ondas de choque
APARATO GASTROINTESTINAL	<ul style="list-style-type: none"> • Distensión abdominal • Impactación fecal • Cálculos biliares • Apendicitis • Úlceras gástricas • Gastritis • Instrumentación gastrointestinal • Hemorroides
SISTEMA INTEGUMENTARIO	<ul style="list-style-type: none"> • Ropa, calzado u ortesis apretadas • Ampollas • Quemaduras, eritema solar, congelación • Uña encarnada • Picaduras de insectos • Úlceras por presión
SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO	<ul style="list-style-type: none"> • Fracturas • Osificación heterotópica • Estimulación eléctrica funcional
APARATO REPRODUCTOR MASCULINO	<ul style="list-style-type: none"> • Epididimitis • Compresión escrotal (por apoyarse sobre el escroto) • Relaciones sexuales • Enfermedades de transmisión sexual
APARATO REPRODUCTOR FEMENINO	<ul style="list-style-type: none"> • Menstruación • Embarazo, sobre todo el trabajo de parto y el parto • Vaginitis • Relaciones sexuales • Enfermedades de transmisión sexual
SISTEMA HEMATOLÓGICO	<ul style="list-style-type: none"> • Trombosis venosa profunda • Embolia pulmonar
OTRAS CAUSAS SISTÉMICAS	<ul style="list-style-type: none"> • Boosting (provocación intencional de un episodio de disreflexia autónoma por parte de un atleta con lesión medular para intentar mejorar su rendimiento) • Consumo excesivo de alcohol • Consumo excesivo de cafeína o diuréticos • Estimulantes de venta con o sin receta • Abuso de sustancias

De Consortium for Spinal Cord Medicine: Acute management of autonomic dysreflexia: individuals with spinal cord injury presenting to health-care facilities, Washington, DC, 2001, Paralyzed Veterans of America, pp 10-11.

profiláctico tan pronto como sea posible después de una LMT (a no ser que esté contraindicado debido a riesgo de sangrado o por un antecedente de reacción alérgica), incluyendo heparina de bajo peso molecular, medias de compresión graduadas y dispositivos de compresión secuencial de pantorrillas para niños mayores y adolescentes. La trombosis venosa profunda de aparición tardía suele suceder por la inmovilización prolongada tras una enfermedad o una intervención quirúrgica; también se recomienda adoptar medidas preventivas en estas situaciones.

Como consecuencia de la LMT, los pacientes a menudo presentan diversos grados de incontinencia intestinal y vesical. Después de una LMT la vejiga puede presentar arreflexia o hiperreflexia, y también puede ocurrir la apa-

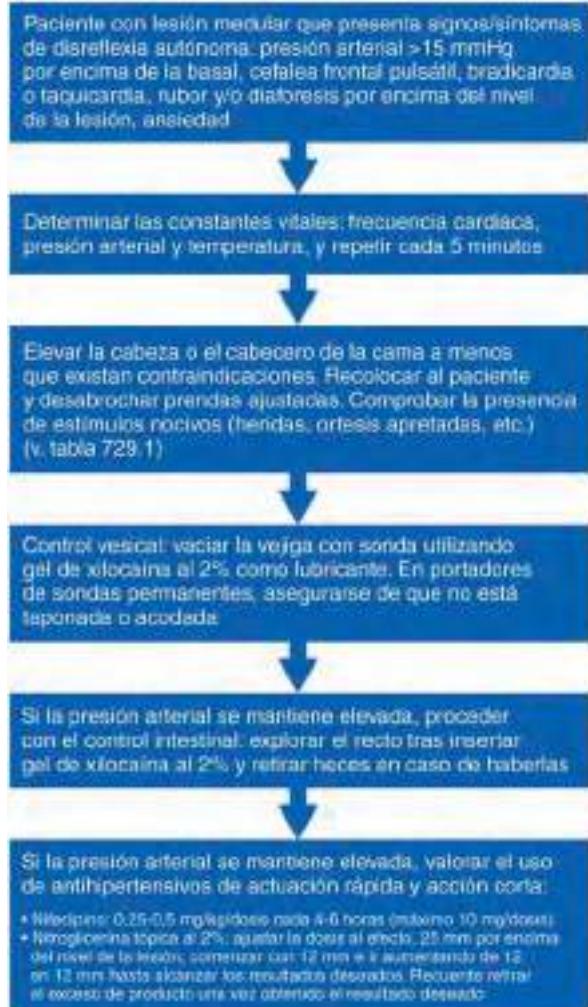


Fig. 729.2 Algoritmo para el tratamiento de la disreflexia autónoma.

ración de disinergia detrusor-esfínter. Se suele utilizar la técnica del sondaje intermitente limpio (SIL) que se realiza unas 4-6 veces al día para prevenir la retención urinaria y el reflujo vesicoureteral. El estreñimiento puede afectar negativamente el éxito de un programa SIL. Los fármacos anticolinérgicos pueden mejorar la capacidad de almacenamiento de la vejiga y prevenir la incontinencia urinaria entre sondajes vesicales. Se recomiendan antibióticos para las infecciones sintomáticas del tracto urinario; la bacteriuria asintomática, sin reflujo vesicoureteral, generalmente se debe a la colonización y no se suele tratar. Se debe promover la independencia funcional con el manejo de la vejiga y el intestino cuando sea apropiado para el desarrollo.

El manejo de la **incontinencia intestinal** requiere modificaciones en la dieta, medicamentos intestinales y evacuaciones planificadas. El vaciado se facilita mediante el uso del reflejo gastrocólico, estimulación digital, supositorios y enemas. Las personas con LMT tienen un mayor riesgo de disfagia, retraso del vaciado gástrico, ileo, úlceras gástricas, pancreatitis y síndrome de la arteria mesentérica superior. La presentación de un abdomen agudo en pacientes con LMT es difícil de identificar porque un paciente puede ser incapaz de sentir la intensidad del dolor típicamente asociada con un trastorno intraabdominal. Como resultado, un abdomen agudo puede manifestarse por signos y síntomas inespecíficos, como vómitos, dolor sordo poco localizado, inquietud, fiebre y leucocitosis.

Es preciso observar con frecuencia la posible aparición de **rupturas en la piel** y de **úlceras por presión** en pacientes con LMT, tanto durante la fase aguda como a lo largo de toda la vida. Las úlceras por presión pueden curar más lentamente en pacientes con LMT y pueden afectar significativamente la función. Las localizaciones más habituales son el occipucio, los codos, el sacro, el isquion y los talones. El riesgo de desarrollar úlceras por presión aumenta con el uso de dispositivos como el chaleco con halo y las férulas. La inspección y el cambio de postura para liberar de la presión cuando están

ATENCIÓN DOCTOR*

Si el paciente tiene una lesión en la médula espinal, se recomienda que sea tratado por un neurólogo o cirujano neuroquirúrgico.

- El paciente debe sentarse, levanta (90) grados.
- Chequear la vejiga cada 2 a 3 minutos.
- La vejiga tiene que verificarse si existe dilatación en la vejiga, o en el intestino y apretar todos los demás urinarios por debajo del nivel de la lesión que puede estar causando la DA.
- Si el paciente no tiene un catéter urinario permanente, tratarlo. Si lo tiene, verifique que no esté obstruido o trabado y que no haya contracciones ni desplazamientos.
- Si la presión arterial:
 - >120 en personas de 5 años de edad.
 - >130 en niños de 6 a 12 años.
 - >140 en adolescentes.
 Una inspección antropométrica de actividad física y corta duración mientras se investiga la causa de la alteración.
- **Pasta Nitro:** ½ pastilla (para mayores de 13) o 1 pastilla cada 30 minutos, de uso topical sobre el nivel de lesión. Repita cuando la presión esté estable, volver a usar cuando sea necesario.
- **Metodigoxina:** si no se encuentra disponible la pasta Nitro: 0,25 a 0,5 mg/kg por ciclos diurnos (de 12 a 12 horas), 100 mg por noche (antes de dormir).
- **Antihipertensivos intravenosos:** solo con monitor no constante tensión arterial.
- Revisar sonda y presión por un intervalo de 2 horas tras haber revertido la hipotensión.
- Una alteración puede causar (convulsiones, cianosis y ver rojo).

MI INFORMACIÓN

Nombre: _____

HISTORIA CLÍNICA

Presión sanguínea basal: _____

Ubicación neurológica de la lesión: _____

Síntoma principal de atención médica: _____

Teléfono: _____

Alergias: _____

CONTACTO POR EMERGENCIA

En caso de emergencia llamar a: _____

Relación: _____

Teléfono: _____

Este formulario ha sido preparado en función de la información suministrada por el Comité de Asistencia a las Personas Paralíticas de Christopher & Dana Reeve Foundation. Consulte la página 109 para obtener más información sobre el funcionamiento del sistema de salud y las estrategias para manejar la situación de salud del paciente con discapacidad. Para más información sobre la respuesta médica, consulte los recursos en línea en www.paralysisresourcecenter.org.

EDICIÓN PEDIÁTRICA

DISREFLEXIA AUTONÓMICA (DA)



QUÉ ES:

La gravedad hipotensiva ocurre cuando se move la sangre del corazón al resto del cuerpo. La disreflexia autonómica (DA) afecta la presión de los pacientes con lesiones medulares a nivel torácico E y superior. El cuerpo se confunde cuando algo dañino o doloroso lo está lastimando y no puede describir qué es. Esto genera plástico en el cerebro y hace que la posición sobra. Es peligroso si la presión sube demasiado. Es importante ver que es lo que está lastimando a uno y hacer que pase. El no arreglarlo puede causar problemas y enfermar seriamente a la persona.

¡La disreflexia autonómica es una emergencia médica!

CAUSAS COMUNES:

- Vagina llena.
- Ingestión ilegal/contrabando.
- Heridas.
- Infección.
- Quemaduras.
- Inyecciones.
- Uñas encarnadas.
- Cualquier tacto o procedimiento que cause dolor o molestia debajo del nivel neurológico de la lesión.

SÍNTOMAS Y SIGNOS COMUNES

Sobre el nivel de la lesión:

- Hipertensión arterial subida rápida de su presión arterial sistólica de 20 a 40 mm Hg, sentir que la sangre.
- Enrojecimiento y sudoración facial.
- Taquicardia (palpitaciones rápidas).
- Fuerza dolor de cabeza.
- Estar náuseas, pánico o temor.
- Migraine, cefalea a hombros o cinturón.
- Visión borrosa.
- Náusea tóxica.
- Transpiración.
- Paladar de gallina.
- Hemorragia.

Detrás del nivel de la lesión:

- Malestar estomacal, sensación de quemar, vómitos.
- Escalofrío sin fiebre.
- Fiebre tóxica.
- Palidez.

QUE HACER

- Sentarse:** siéntate derecho o pon la cabeza recta.
- DAR ABEJAS:** Contarle a una abeja que la presión sanguínea media o lo normal.
- Sacarse:** quítate o desprendete cualquier cosa apretada o restrictiva.
- Revisar la presión:** checa la presión sanguínea cada 5 minutos si crees que es alta de lo normal (15 mm Hg más de lo normal en niños, de 15 a 20 en adultos). Asegúrate que se use el tamaño adecuado de tensiómetro para la presión.
- Chequear la vejiga:** vacía la vejiga (urinoteca). Si tienes un catéter permanente, verifica que no esté obstruido o bloqueado.
- Contestar el intestino:** vacíalo tras instalar un gel o crema de anestesia.
- Revisa la piel:** busca nubes heridas, llagas, escoriaciones, cortes, pierneras, etc.
- Busca otra fuente:** checate que no exista ninguna otra causa de dolor, daño o irritación si los síntomas persisten.
- Pide ayuda:** si no puedes resolverlo por tu cuenta, llama y pide ayuda al proveedor de atención médica o acude a la sala de emergencias más cercana.

IMPORANTE: si vas al hospital, avísale a los doctores y enfermeros que tienes disreflexia y deben chequearte la presión, que debes mantenerse sentado o que se precisa localizar la causa.



636 Morris Turnpike
Suite 3A
Short Hills, NJ 07078
Tel: (800) 529-7309
Fax: (973) 912-9433
www.paralysis.org

International Center for Spinal Cord Injury
at Shriners Hospitals for Children
Baltimore, MD 21205
Tel: (443) 913-9230
Fax: (443) 913-9233
www.spinalcordrecovery.org

Fig. 729.3 Ejemplo de tarjeta de emergencia de disreflexia autonómica pediátrica, que se puede descargar en varios idiomas de forma gratuita de Christopher & Dana Reeve Foundation Paralysis Resource Center website. (<https://www.christopherreeve.org/living-with-paralysis/free-resources-and-downloads/wallet-cards>.)

sentados es importante para minimizar el riesgo de desarrollar úlceras por presión.

En función de la altura de la lesión, la parálisis del diafragma o de los músculos intercostales y abdominales puede provocar una insuficiencia respiratoria restrictiva con tos ineficaz. En ciertos pacientes se valorará entrenar los músculos respiratorios, utilizar fajas abdominales o dispositivos no invasivos para ventilar y mantener limpia la vía aérea, como la técnica de los asistida mediante insuflación-exfluación mecánica.

La **espasticidad** generalmente aumenta con la estimulación nociva y puede interferir con el sueño, la comodidad, la postura y la atención. La espasticidad no tratada puede conducir al desarrollo de contracciones y limitaciones funcionales. El manejo incluye tratamiento farmacológico, estiramiento, entablillado y posicionamiento para reducir el tono. La espasticidad focal puede tratarse mediante quimiodenervación con inyección de toxina botulínica en los músculos hipertónicos seleccionados o fenol en la zona perineural. La administración intratecal de baclofeno puede ser una opción en casos de espasticidad generalizada o espasticidad predominante en las extremidades inferiores.

A consecuencia de la inmovilización prolongada aumenta la resorción ósea. Si los riñones no excretan correctamente el exceso de calcio puede aparecer un cuadro insidioso con dolor abdominal, náuseas, vómitos, letargo, polidipsia, poliuria y cambios en el comportamiento. La **hipercalcemia por inmovilización** se trata con la administración intravenosa de suero salino normal y bifosfonatos como el pamidronato. Si no se trata la hipercalcemia de inmovilización puede producir nefrocalcinosis, urolitiasis o insuficiencia renal.

La osteopenia comienza inmediatamente después de la LMT y se estabiliza unos 6-12 meses después. Las **fracturas patológicas** pueden aparecer a consecuencia de la pérdida de densidad mineral ósea. Las fracturas se localizan con mayor frecuencia en la región supracondilea del fémur y en la tibia proximal; a menudo se producen durante el entrenamiento de la deambulación o con traumatismos mínimos y dentro del rango de la movilidad articular. Las precauciones son necesarias porque las fracturas pueden ocurrir con traumatismos menores, ejercicios de rango de movimiento y entrenamiento de la marcha. El tratamiento consiste en el uso de férulas o yesos extraíbles bien acolchados sobre las prominencias óseas para evitar la aparición de grietas cutáneas, que son más probables con piel sin sensibilidad debajo del yeso. Es recomendable prevenir las fracturas con ejercicios progresivos de carga, si es factible y seguro, y suplementos de calcio y vitamina D.

El desarrollo de deformidades espinales y de escoliosis es altamente prevalente entre los pacientes que sufren una LMT tanto antes de la pubertad,

y algunos de estos niños requerirán su corrección mediante cirugía. Debido a la elevada incidencia de escoliosis se recomienda realizar radiografías de la columna toracolumbar-sacra generalmente cada 6 meses antes de alcanzar la madurez esquelética y cada 12 meses después. Los niños que sufren lesiones antes de la pubertad también son susceptibles a la luxación de la cadera y requieren exámenes periódicos para esta afección. La **osificación heterotópica** es menos frecuente en niños en comparación con adultos y puede ocurrir en promedio 14 meses después de la lesión inicial.

Los niños y adolescentes con LME tienen riesgo de disminución de la masa muscular, resistencia a la insulina, disminución del transporte de glucosa, dislipidemia, obesidad y disminución de la salud ósea a medida que envejecen. La educación y la monitorización de la nutrición son importantes para disminuir las morbilidades a largo plazo. El ejercicio y las actividades que promueven la actividad física y el estado físico son importantes para su bienestar.

La adaptación psicológica a la LMT está influenciada por la edad de desarrollo en el momento de la lesión. Una LMT afectará al desarrollo psicosocial del niño, por lo que hay que vigilar estrechamente su adaptación. Los resultados a largo plazo relacionados con el afrontamiento, la depresión y la ansiedad son mejores en adultos que sufrieron lesiones durante la infancia, en comparación con aquellos que sufrieron lesiones en la edad adulta. Las estrategias positivas de afrontamiento y un apoyo social fuerte se asocian a una mayor participación social. Se debe proporcionar educación sobre el desarrollo y la función sexual en personas que han sufrido una LMT.

PRONÓSTICO

El pronóstico de recuperación funcional después de una LMT depende de la altura de la lesión y del grado de afectación. Se ha determinado que la exploración realizada al menos 72 horas después de la lesión es un mejor indicador del pronóstico que las exploraciones practicadas más tarde. La reevaluación después de la recuperación del shock espinal proporciona información pronóstica adicional. Los responsables de determinar y comunicar el diagnóstico deben mostrar prudencia y comprender las limitaciones de las exploraciones anorrectales en los niños, de cara a establecer el grado de afectación. Los pacientes con una lesión inicial incompleta tienen más probabilidades de que se produzca una eventual recuperación neurológica. La altura neurológica de la lesión puede ayudar a determinar el grado de independencia para las actividades funcionales ([tabla 729.2](#)).

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Tabla 729.2 Resultados funcionales previstos un año después de la lesión y/o el diagnóstico según el nivel neurológico afectado

	C1-C4	C5	C6	C7	C8-T1
Alimentarse	Dependiente	Independiente con material de apoyo tras la adaptación	Independiente con o sin material de apoyo	Independiente	Independiente
Arreglarse	Dependiente	Requiere ayuda mínima tras adaptar material de apoyo	Requiere cierta ayuda para ser independiente con material de apoyo	Independiente con material de apoyo	Independiente
Ponerse ropa en las extremidades superiores	Dependiente	Requiere ayuda	Independiente	Independiente	Independiente
Ponerse ropa en las extremidades inferiores	Dependiente	Dependiente	Requiere ayuda	Requiere cierta ayuda para ser independiente con material de apoyo	Normalmente independiente
Bañarse	Dependiente	Dependiente	Requiere cierta ayuda para ser independiente con material de apoyo	Requiere cierta ayuda para ser independiente con material de apoyo	Independiente con material de apoyo
Cambiar de posición en la cama	Dependiente	Requiere ayuda	Requiere ayuda	Independiente con cierta ayuda	Independiente
Desplazamiento del peso del cuerpo	Independiente en silla de ruedas eléctrica; dependiente en silla manual	Requiere ayuda excepto si se dispone de silla eléctrica	Independiente	Independiente	Independiente

Tabla 729.2 Resultados funcionales previstos un año después de la lesión y/o el diagnóstico según el nivel neurológico afectado (cont.)

	C1-C4	C5	C6	C7	C8-T1
Transferencia	Dependiente	Requiere ayuda máxima	Con cierta ayuda independiente en superficies niveladas	Independiente con o sin tablas para nivelar superficies	Independiente
Propulsión de la silla de ruedas	Independiente si es eléctrica; dependiente si es manual	Independiente, si es eléctrica; independiente con cierta ayuda con la manual si se nivelan las superficies	Independiente, con silla manual con llantas recubiertas en superficies niveladas	Independiente, excepto en los bordillos y terreno irregular	Independiente
Conducir	Imposibilitado	Independiente con adaptaciones	Independiente con adaptaciones	Coche con controles manuales o furgoneta adaptada	Coche con controles manuales o furgoneta adaptada
T2-T9		T10-L2		L3-L5	
Actividades de la vida diaria (arreglarse, alimentarse, vestirse, bañarse)	Independiente	Independiente	Independiente	Independiente	
Función intestinal/vesical	Independiente	Independiente	Independiente	Independiente	
Transferencia	Independiente	Independiente	Independiente	Independiente	
Deambulación	Ponerse de pie con un andador, mesa basculante o silla de ruedas Solo como ejercicio	Deambulación dentro de casa con ortesis	Es posible la deambulación dentro de su entorno habitual		

De Kirchblum SC, Ho C, Druin E, et al: Rehabilitation after spinal cord injury. En Kirchblum SC, Campagnolo D, DeLisa JE, editors: *Spinal cord medicine*, Philadelphia, 2002, Lippincott, Williams & Wilkins, pp 275-298.

Capítulo 730

Espasticidad

Joyce L. Oleszek y Loren T. Davidson

La espasticidad forma parte del síndrome de neurona motora superior; se caracteriza por una resistencia dependiente de la velocidad al movimiento pasivo en todo su recorrido, que provoca reflejos tónicos de estiramiento junto con unos reflejos tendinosos exagerados. El tratamiento de la espasticidad consiste en determinar cuál es el grado tolerable de espasticidad que ofrece ventajas funcionales y qué grado de espasticidad es contraproducente y posiblemente dañino. Al diseñar un plan de tratamiento hay que tener en cuenta tanto los efectos positivos como los negativos de la espasticidad; el tratamiento debe optimizar el funcionamiento al tiempo que minimiza la sedación y los efectos adversos.

FÁRMACOS ORALES

Los fármacos orales suelen utilizarse al comienzo del tratamiento de la espasticidad generalizada (tabla 730.1). A pesar de haberse demostrado la eficacia de ciertos antiespasmódicos, su uso debe superponerse al beneficio funcional, ya que los efectos adversos son muy frecuentes. Los fármacos más utilizados son el baclofeno, las benzodiazepinas (diazepam, clonazepam), el dantroleno sódico, la tizanidina y la clonidina.

Fármacos GABAérgicos

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es un neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central. Los dos receptores de GABA más importantes para el control farmacológico de la espasticidad son el GABA_A y el GABA_B. El mecanismo de acción de las **benzodiazepinas** consiste en aumentar la afinidad del GABA por el receptor GABA_A. Esto produce una inhibición presináptica y un efecto inhibitorio neto, tanto a nivel medular como supraespinal. El **diazepam** es la benzodiazepina más utilizada para tratar la espasticidad, debido a su vida media prolongada que facilita el espacio de las dosis. El **clonazepam** es una buena opción para los niños menores de 2 años al existir una formulación líquida y recomendaciones para su posología. Los efectos cognitivos de las benzodiazepinas limitan su uso en personas

con espasticidad grave, dado que al incrementar la dosis también aumenta la sedación. Además, la sedación y la ralentización cognitiva limitan la utilidad de las benzodiazepinas en personas con espasticidad de origen cerebral, ya que puede obstaculizar la recuperación de lesiones cerebrales adquiridas y el desarrollo cognitivo en los retrasos congénitos del desarrollo. El consumo de benzodiazepinas puede dar lugar a dependencia fisiológica, por lo que se debe evitar retirarlas de forma brusca para prevenir la abstinencia.

El **baclofeno** es un agonista GABA_B que constituye el tratamiento de elección en la espasticidad de origen medular. El baclofeno tiene un efecto inhibitorio sobre los reflejos medulares monosinápticos y polisinápticos. Lamentablemente, también existen receptores a nivel supraespinal, por lo que produce sedación al igual que el resto de GABAérgicos. En la mayoría de los casos se tolera mejor la sedación con la administración diurna de baclofeno que con las benzodiazepinas. La administración intratecal de baclofeno (BIT) mediante una bomba (ver discusión después) permite una mayor selectividad a la hora de reducir la espasticidad y los efectos adversos cognitivos. *Debe evitarse* la interrupción brusca del baclofeno, tanto oral como intratecal, ya que puede dar lugar a un síndrome de abstinencia potencialmente letal.

Agonistas α_2

La **clonidina** y la **tizanidina** son ejemplos de agonistas α_2 que actúan a nivel central, reduciendo la espasticidad y con un efecto antinociceptivo. La clonidina se utiliza con más frecuencia como antihipertensivo. La clonidina actúa sobre la espasticidad mediante la inhibición presináptica de las neuronas sensitivas aferentes, junto con la liberación de glutamato a nivel medular. Los efectos adversos que limitan el uso de la clonidina como antiespasmódico son la hipotensión, la bradicardia, la sedación, el deterioro cognitivo y la xerostomía.

La **tizanidina** es un agonista noradrenérgico α_2 con una eficacia comparable al diazepam y al baclofeno en cuanto a reducción del tono. En comparación con la clonidina, la tizanidina presenta unos efectos hemodinámicos menos potentes, por lo que se prefiere en el tratamiento de la espasticidad. Debido a su semivida de 2,5 horas es preciso administrarla con frecuencia para alcanzar unos niveles estables. Sus principales efectos adversos son hipotensión, sedación, xerostomía, mareo, alucinaciones y toxicidad hepática.

Bloqueadores del calcio de acción periférica

El **dantroleno sódico** actúa en el músculo esquelético, bloqueando la liberación de calcio del retículo sarcoplasmático. A pesar de tener un lugar de

Tabla 730.1

Pautas de posología, acciones farmacológicas y perfil de efectos adversos de los antiespasmódicos orales prescritos con más frecuencia en niños

FÁRMACO (POSOLOGÍA, RANGO DE EDAD/PESO)	MECANISMO DE ACCIÓN	EFEKTOS ADVERSOS/PRECAUCIONES
Baclofeno (0,125-1 mg/kg/día) <i>Posología:</i> 2-7 años: 2,5-10 mg 3-4 veces al día (10-40 mg/día) 8-12 años: 5-15 mg 3-4 veces al día (15-60 mg/día) 12-16 años: 5-20 mg 3-4 veces al día (20-80 mg/día) Nota: en caso de insuficiencia renal se recomienda reducir la dosis	<ul style="list-style-type: none"> Actúa a nivel central, estructura análoga a la del GABA Se une a los receptores GABA_A provocando la inhibición postsináptica de los reflejos medulares mono/polisinápticos Absorción rápida, máximo nivel plasmático en 1 hora, semivida 5,5 horas Excreción renal (70-80% inalterado) Excreción hepática (15%) 	<ul style="list-style-type: none"> Depresión del sistema nervioso central (sedación, somnolencia, fatiga) Náuseas Cefalea Mareo Confusión Euforia Alucinaciones Hipotonía Ataxia Parestesias <p>Nota: la retirada brusca puede producir convulsiones, alucinaciones, espasmos musculares de rebote e hiperpirexia</p>
Diazepam (0,12-0,8 mg/kg/día) <i>Posología:</i> 6 meses-12 años: 0,12-0,8 mg/kg/día v.o. repartidos cada 6-8 horas >12 años: 2-10 mg v.o. 2-4 veces al día Nota: la prescripción de una sola dosis al acostarse o de una dosis proporcionalmente mayor al acostarse reduce la sedación diurna	<ul style="list-style-type: none"> Actúa a nivel central, se une a los receptores GABA_A que median en la inhibición presináptica de la formación reticular del tronco del encéfalo y de las vías medulares polisinápticas Absorción rápida, niveles plasmáticos máximos en 1 hora, semivida de 30-60 horas 	<ul style="list-style-type: none"> Depresión del sistema nervioso central (sedación, deterioro de la memoria y la atención) Ataxia Dependencia/posibilidad de abuso/sobredosis Síndrome de abstinencia (con ansiedad, agitación, irritabilidad, temblores, contracciones musculares, náuseas, insomnio, convulsiones, hiperpirexia) Mayor potencial de efectos adversos con bajos niveles de albúmina debido a que se une a las proteínas en un 98%
Dantroleno sódico (3-12 mg/kg/día) <i>Posología:</i> Para niños > 5 años: 6-8 mg/kg/día v.o. repartidos en 2-3 tomas diarias Comenzar con 0,5 mg/kg 1-2 veces al día durante 7 días, luego 0,5 mg/kg 3 veces al día durante 7 días, luego 1 mg/kg 3 veces al día durante 7 días y, por último, 2 mg/kg 3 veces al día hasta un máximo de 12 mg/kg/día o 400 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> Actúa a nivel periférico, bloquea la liberación de calcio en el retículo sarcoplasmático, desacoplando la excitación neuronal y la contracción del músculo esquelético Niveles plasmáticos máximos en 3-6 horas (metabolito activo 4-8 horas), con una semivida aprox. de unas 15 horas 	<ul style="list-style-type: none"> Malestar Fatiga Náuseas Vómitos Diarrea Debilidad muscular a dosis elevadas <p>Nota: Hepatotoxicidad (es OBLIGATORIO comprobar las pruebas de función hepática basales antes de comenzar el tratamiento con dantroleno, repetirlas semanalmente mientras se ajusta la dosis y luego cada 1-2 meses). Se debe interrumpir la administración del fármaco inmediatamente en caso de elevación de las enzimas hepáticas</p>
Tizanidina <i>Posología:</i> En niños < 10 años: Comenzar con 1 mg v.o. al acostarse y aumentar hasta 0,3-0,5 mg/kg repartidos en 4 dosis En niños > 10 años: Comenzar con 2 mg v.o. al acostarse y aumentar según la respuesta, con un máximo de 24 mg/día repartidos en 3-4 dosis	<ul style="list-style-type: none"> Actúa a nivel central, actividad agonista del receptor alfa-2 adrenérgico tanto en la médula como a nivel supraespinal. Impide la liberación de aminoácidos excitatorios facilitando la inhibición presináptica Buena absorción oral, niveles plasmáticos máximos en 1-2 horas, con una semivida de 2,5 horas 	<ul style="list-style-type: none"> Sequedad de boca Somnolencia Cansancio Cefalea Mareo Insomnio Ansiedad Agresividad Cambios de humor Alucinaciones visuales Riesgo de hipotensión (aunque tiene 10 veces menos potencia antihipertensiva que la clonidina) Náuseas Vómitos Estreñimiento <p>Nota: Realizar pruebas de función hepática basales y a los 1, 3 y 6 meses después de alcanzar la dosis deseada</p>
Clonidina <i>Posología:</i> 0,025-0,1 mg/kg/día repartidos en 2-3 dosis	<ul style="list-style-type: none"> Actúa a nivel central, agonista alfaadrenérgico mixto con actividad predominante alfa-2 que provoca la hiperpolarización de membrana en múltiples localizaciones del cerebro, el tronco del encéfalo y astas dorsales de la médula espinal Se absorbe rápidamente por vía oral, niveles plasmáticos máximos en 1-1,5 horas, semivida de 6-20 horas 	<ul style="list-style-type: none"> Somnolencia Sequedad de boca Bradicardia Hipotensión ortostática <p>Nota: La interrupción brusca puede provocar hipertensión de rebote</p>

acción periférico, el dantroleno puede producir sedación, aunque en un grado menor que otros fármacos que actúan a nivel central. El dantroleno es eficaz en la reducción tanto del clonus como de la espasticidad, pero a expensas de debilitar el músculo esquelético de forma no selectiva. La debilidad generalizada resultante limita su utilidad en pacientes con capacidad de deambulación. En menos del 1% de los pacientes tratados con dantroleno aparece una grave hepatotoxicidad que puede ser letal. El riesgo de toxicidad hepática aumenta con la edad, la dosis y en las mujeres.

La posología pediátrica de los fármacos para tratar la espasticidad es muy variable, por lo que es necesario ajustarla según la respuesta de cada niño. La elección del medicamento suele fundamentarse en la experiencia personal y en el equilibrio entre los beneficios y los posibles efectos adversos. En la tabla 730.1 se muestran las pautas de posología.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Se debe considerar el tratamiento quirúrgico de la espasticidad cuando esta provoque un deterioro funcional significativo refractario al tratamiento conservador. La combinación de distintas opciones terapéuticas como inyecciones y fármacos sistémicos puede ser muy eficaz.

Las **inyecciones intramusculares de toxina botulínica (TXB)** y la **neurólisis con fenol/alcohol** se utilizan para tratar zonas focales de espasticidad. Estas inyecciones son más eficaces en niños con hipertonia localizada en músculos específicos y en aquellos que no presentan contracturas importantes. La TXB bloquea la transmisión de la señal en la unión neuromuscular al evitar la liberación de acetilcolina a partir del axón presináptico de la placa motora terminal. El tratamiento con TXB tipo A es el más frecuente, pero también se utiliza la TXB tipo B. El periodo de relajación con utilidad clínica suele ser de 12-16 semanas; se recomienda espaciar las inyecciones como mínimo 3 meses para evitar la formación de anticuerpos neutralizantes. Entre los poco frecuentes efectos adversos asociados al uso de TXB se encuentran el dolor en el punto de inyección y la debilidad muscular focal. Es obligatorio que todos los productos que contengan TXB lleven una etiqueta que advierta que sus efectos pueden extenderse desde la zona de inyección a otras partes del cuerpo, provocando síntomas semejantes a los del botulismo. La administración simultánea de TXB con aminoglucósidos u otros fármacos que interfieran con la transmisión neuromuscular (p.ej., bloqueantes no despolarizantes similares al curare, lincosamidas, polimixinas, quinidina, sulfato de magnesio, anticolinesterásicos, cloruro de succinilcolina) debe hacerse con precaución, ya que el efecto de la toxina puede verse potenciado. La TXB-A es un tratamiento eficaz y normalmente seguro para la espasticidad del miembro superior e inferior; los estudios sobre mejoría funcional son contradictorios. El uso a largo plazo de TXB-A con inyecciones reiteradas en niños con parálisis cerebral es seguro y eficaz. Las inyecciones de TXB-A en el gastrocnemio pueden combinarse con yesos seriados para mejorar el arco de movimiento del tobillo y la marcha.

Las inyecciones perineurales con **fenol** suelen realizarse en los grandes músculos proximales (bíceps braquial, aductores de la cadera, isquiotibiales); su efecto clínico suele durar más que el de la TXB, oscilando entre los 3 y los 18 meses. La inyección de fenol en la rama anterior del nervio obturador en niños con parálisis cerebral es segura y eficaz. El precio reducido del fenol supone una gran ventaja con respecto a la TXB, pero la necesidad de anestesia general y de guiarse mediante estimulación eléctrica tal vez contrarreste el ahorro en el coste. La combinación de inyecciones de fenol con TXB permite tratar un mayor número de músculos afectados, si se inyecta la dosis máxima recomendada de cada procedimiento. El fenol es seguro en los niños, aunque en raras ocasiones pueden aparecer disestesias transitorias.

El **baclofeno intratecal (BIT)** es altamente eficaz para tratar la espasticidad grave. El BIT se libera en el espacio intratecal mediante una bomba de infusión y un catéter implantados quirúrgicamente. Este método de administración tiene las ventajas, con respecto a la administración enteral, de reducir al mínimo los efectos depresores del sistema nervioso central y de permitir el ajuste de la dosis necesaria para alcanzar un efecto funcional. Se puede administrar una dosis en bolo de baclofeno por punción lumbar como cribado preoperatorio para evaluar la respuesta al tratamiento y su efecto sobre las capacidades funcionales. Es necesario establecer claramente los objetivos del tratamiento, ya sean mejorar la función, la comodidad y/o la asistencia. Algunas familias no pueden permitirse el coste del tratamiento y su mantenimiento. La punta del catéter se suele colocar en C5-T2, pero puede colocarse intraventricular en casos de distonía grave. El BIT es eficaz en niños con parálisis cerebral; se observa una reducción significativa en la espasticidad de los miembros superiores e inferiores durante 10 años. También mejora el habla, la comunicación y el control de la saliva. Los efectos adversos más frecuentes y graves asociados al dispositivo y a su implantación son el desplazamiento del catéter fuera del espacio intratecal, la rotura o corte del catéter y las infecciones en el lugar de implantación, incluida la meningitis. Las interferencias electromagnéticas y la resonancia

magnética (RM) pueden provocar cambios transitorios en el funcionamiento de la bomba y variaciones en la velocidad de infusión. Aunque las bombas de baclofeno no contraindican la realización de RM, por precaución se recomienda comprobar el funcionamiento del programa de la bomba después de realizar la RM. Es necesario sustituir la bomba de BIT cada 5-7 años, según lo que dure la batería. Existen bombas de 20 y de 40 ml; ambas tienen un diámetro de 8,75 cm. Hay que llenar la bomba a intervalos regulares de 2-6 meses, según la dosis administrada y el tamaño de la bomba, lo cual se puede llevar a cabo fácilmente de forma ambulatoria. La **abstinencia por retirada del BIT** es una emergencia médica que debe identificarse rápidamente y que requiere un tratamiento agresivo. Puede dejar secuelas como fiebre elevada, alteración del estado mental, espasticidad de rebote exagerada y rigidez muscular que, en casos aislados, puede avanzar hacia una rabdomiólisis, un fallo multiorgánico y la muerte. Para prevenir la retirada brusca del BIT hay que ser muy cuidadoso con la programación del sistema de infusión, la planificación de los llenados y observar las alarmas de la bomba. Los cuidadores del paciente deben conocer los primeros síntomas de la abstinencia de baclofeno.

La **rizotomía dorsal selectiva (RDS)** es un procedimiento quirúrgico ampliamente utilizado para tratar la espasticidad. La técnica consiste en la realización de laminectomías osteoplásticas a un solo nivel o a varios niveles para exponer las raíces dorsales de L2-S1. Habitualmente se seccionan de forma selectiva el 25-70% de las raíces dorsales con la guía de un monitor electrofisiológico. Los niños de 3-8 años con diplegia espástica, mínima afectación de las extremidades superiores, buenas capacidades motoras selectivas y fuerza, y mínimas contracturas son los mejores candidatos a RDS. La capacidad preoperatoria de levantarse a partir de una posición en cuclillas con apoyo mínimo o, en niños más pequeños, la capacidad de gatear sobre manos y pies se consideran factores predictivos positivos de un buen resultado tras RDS. Los niños deben poseer una gran capacidad cognitiva y social para soportar el intenso programa de fisioterapia postoperatoria obligatoria. Los resultados a largo plazo a los 5 y 20 años después de la RDS en niños muestran una mejoría de la espasticidad, de la función motora y del patrón de la marcha. La RDS reduce la necesidad de cirugías ortopédicas en el 35% de los niños; esto es más probable cuando se realiza la RDS antes de los 5 años de edad. Son poco frecuentes las complicaciones a largo plazo como disfunción sensitiva, disfunción vesical o intestinal y el dolor de espalda. Se ha planteado la preocupación sobre el posible riesgo de deformidades vertebrales con las laminectomías a varios niveles, pero no existen datos que respalden claramente dicho riesgo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 731

Parálisis braquial obstétrica

Maureen R. Nelson

La parálisis braquial obstétrica (PBO) puede provocar una debilidad marcada del brazo en los niños, con las consiguientes deficiencias funcionales. Los nervios del brazo se ven afectados con diferentes grados de debilidad y de pérdida sensitiva. La mayoría de los niños se recupera espontáneamente y por completo, pero el 20-30% de los niños con PBO presenta deficiencias funcionales permanentes (v. cap. 120.6).

El mecanismo por el que se produce la PBO es un estiramiento lateral del plexo braquial en la gran mayoría de los casos. Un pequeño número de casos se debe a variantes anatómicas en huesos, vasos y tendones. Se ha descrito una incidencia de PBO de 0,5-4,6 por 1.000 nacidos vivos; esta variabilidad se ha atribuido al tipo de asistencia obstétrica y al tamaño de los recién nacidos, que varían según el lugar del mundo.

Entre los factores de riesgo para que se lesione el plexo braquial en el parto se encuentran los antecedentes de hijos con PBO, la distocia de hombros, un peso al nacer >4 kg, las madres multiparadas, las madres con un aumento excesivo de peso durante el embarazo y las madres diabéticas. Los partos de gemelos o trillizos, así como los partos por cesárea, se han descrito como

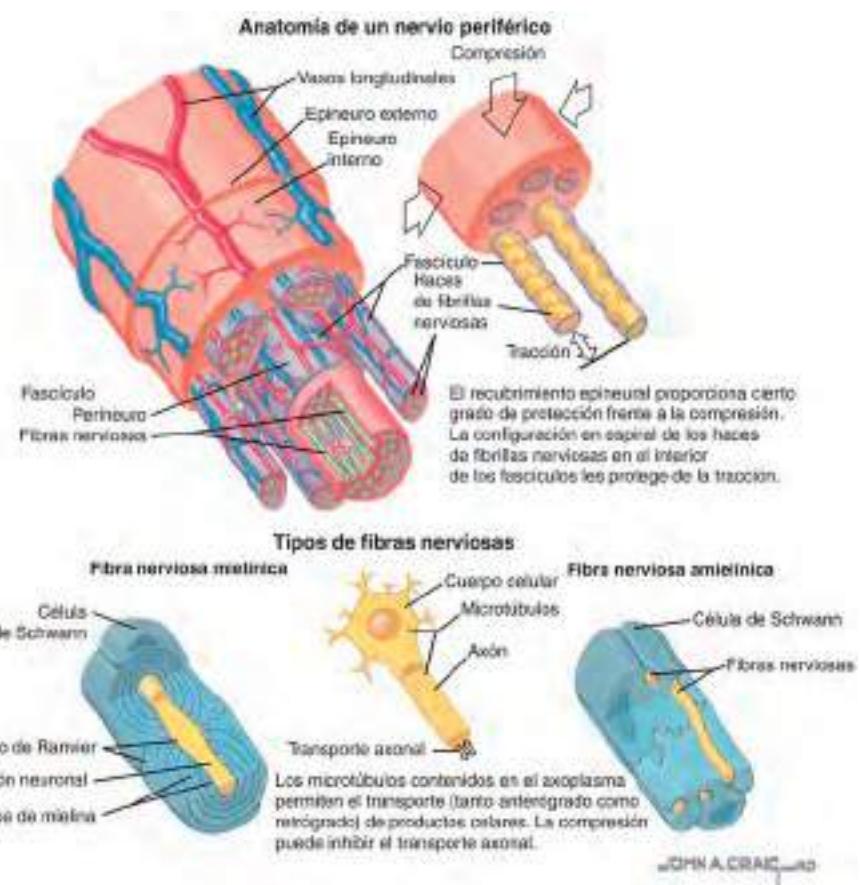


Fig. 731.1 Anatomía de un nervio periférico. (Ilustración de Netter obtenida de www.netterimages.com. Elsevier, Inc. Reservados todos los derechos.)

factores protectores frente a la PBO. Los factores con mayor riesgo de mal resultado son el peso al nacer mayor de 4 kg, el síndrome de Horner, la presentación cefálica y la inducción del parto.

Las lesiones nerviosas que pueden producirse son la neuroapraxia, la neurotmesis y la axonotmesis. La **neuroapraxia** es la más benigna de todas y consiste en una pérdida reversible de la conducción nerviosa y siempre se recupera. La **neurotmesis** es la más grave de todas y consiste en la sección completa del nervio; el término *avulsión* describe la sección en una lesión preganglionar, mientras que se denomina *rotura* al mismo problema en una lesión posganglionar. La **axonotmesis** es la forma intermedia y la más difícil de delimitar. Consiste en la interrupción del epineuro con una lesión variable de los axones (fig. 731.1). Los nervios consisten en grupos de fascículos que, a su vez, están formados por grupos de axones. La variación de los hallazgos de la axonotmesis contribuye en gran parte al dilema diagnóstico y a la dificultad para predecir el grado de recuperación.

El plexo braquial consta de las ramas primarias anteriores o raíces de C5, C6, C7, C8 y T1 (fig. 731.2). A su vez, las raíces de C5-C6 forman el tronco superior, la de C7 forma el tronco medio y las de C8-T1 forman el tronco inferior. Las divisiones posteriores de cada tronco forman el fascículo posterior. La división anterior del tronco inferior da lugar al fascículo medial. El fascículo lateral está formado a partir de las divisiones anteriores de los troncos superior y medio. La valoración de las raíces, troncos y fascículos de los que parten los nervios ayuda a determinar el lugar de la lesión.

La **parálisis de Erb** se suele describir como la parálisis del tronco superior o de C5-6. Es el tipo de PBO más frecuente con diferencia; y junto con la lesión de C5-7, a veces llamada parálisis de Erb extendida conforman el 75% de los recién nacidos con PBO. Se ha demostrado que estos dos grupos tienen una mejor tasa de recuperación de la funcionalidad del brazo, con el 80% y 60% respectivamente. La **parálisis de Klumpke**, en la que se afectan C8-T1, es sumamente rara entre las PBO; solo suele aparecer en casos de variantes anatómicas. Cuando un neonato presenta una deficiencia correspondiente a C8-T1, lo más probable es que tuviese una PBO completa de C5-T1 y posteriormente se haya recuperado la porción superior del plexo. Esto es posible debido a que C4, C5, C6 y en ocasiones C7 están protegidas al salir de la médula, ya que recorren las apófisis transversas en el interior de un canal formado por tejido conjuntivo, mientras que C8 y T1 no cuentan con esta protección. Una lesión medular también puede producir una deficiencia de C8-T1, por lo que es importante buscar otros indicios de lesión medular en el

resto del cuerpo. También hay que tener en cuenta la posibilidad de variantes anatómicas, como costillas anómalias o tendones anómalos que en realidad puede causar un déficit de C8-T1 solo. Las fibras sensoriales también están relativamente protegidas en comparación con las fibras motoras, porque las fibras sensoriales se unen fuera de la médula espinal hacia el ganglio de la raíz dorsal, donde se encuentran sus cuerpos celulares. Las fibras motoras tienen los cuerpos celulares dentro de la médula espinal y, por tanto, no son tan cohesivas en su trayecto. Por tanto, las fibras sensoriales pueden estar preservadas, mientras que las fibras motoras muestran déficits clínicos.

Dado que las distintas partes del plexo braquial tienen riesgos diferentes de resultar lesionadas, la presentación clínica suele variar bastante, lo que dificulta el diagnóstico. También puede estar afectado el nervio frénico, al recibir sus ramas de C3, C4 y C5, con la posibilidad consiguiente de problemas respiratorios.

En presencia de un recién nacido con una parálisis braquial se debe establecer el diagnóstico diferencial con fracturas humerales o claviculares, osteomielitis, tumores o varicela congénita, ya que todos ellos pueden limitar la movilidad del brazo.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física del niño debe comenzar con la observación. La exploración de la sensibilidad, sobre todo la respuesta a la punción, aparte de tener utilidad propia suele ayudar a valorar la motilidad activa en los recién nacidos. Es importante comprobar los reflejos de estiramiento muscular, ya que en un niño con una parálisis del plexo braquial se observará arreflexia o hiporreflexia en el brazo afectado. Es útil valorar los reflejos primitivos, en especial el de Moro, ya que la mayoría de estos neonatos tendrán una afectación de C5-6 y se observará la abducción del hombro y la flexión del codo en un lado, pero no en el lado afectado. Es fundamental explorar el arco de movilidad, que suele estar afectado debido al desequilibrio entre los músculos activos y los inactivos. Una postura que presentan con frecuencia estos pacientes es la aducción con rotación interna del hombro, al igual que la flexión del codo, pronación del antebrazo y flexión de muñeca y dedos. En los niños con afectación grave el brazo está más frío que el otro debido a la pérdida del estímulo simpático por afectación de T1. Suele observarse torticolis, casi siempre con la cara girada hacia el lado opuesto al brazo afectado. El **síndrome de Horner** (ptosis, miosis y anhidrosis) puede estar presente ipsilateralmente. El tamaño del brazo afectado finalmente es más

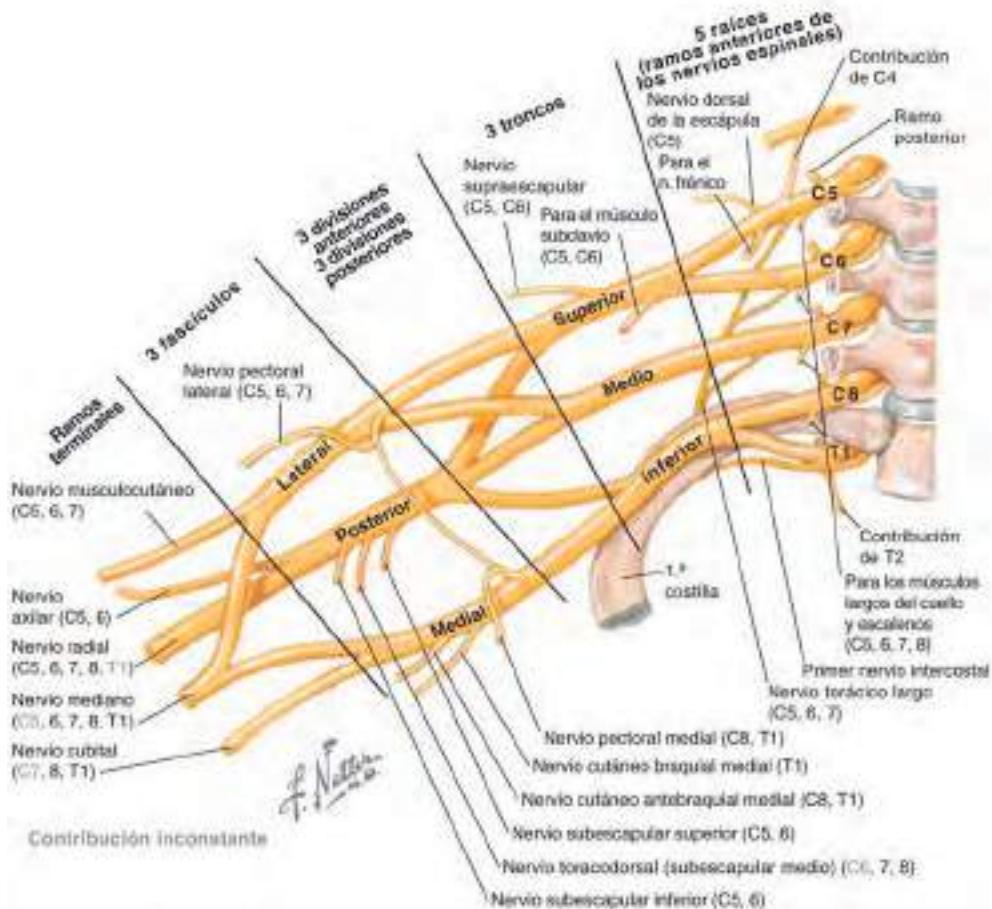


Fig. 731.2 Esquema del plexo braquial. (Ilustración de Frank Netter procedente de www.netterimages.com. Elsevier, Inc. Reservados todos los derechos.)

pequeño, aproximadamente el 95% del brazo no afectado, debido a la atrofia muscular y al diámetro y la longitud más pequeños del hueso.

En los niños algo mayores pueden aparecer movimientos compensadores del brazo. Algunos ejemplos son impulsar el tronco para mover (en concreto, para rotar) la porción proximal del brazo, la hiperlordosis lumbar para colocar el brazo en una postura más favorable, el uso del músculo pectoral para flexionar el hombro y de la rodilla para flexionar físicamente el codo. Es importante explorar la espalda en busca de asimetrías, así como para descartar la presencia de una escápula alada. Las lesiones pueden ponerse de manifiesto en niños mayores haciendo que manipulen botones, corchetes o cremalleras, que lancen y recojan una pelota, que escriban, dibujen o colorean, u observando cómo se quitan la camisa al explorarlos.

EVALUACIÓN

Puede ser necesario un estudio radiológico. Las radiografías simples ofrecen un diagnóstico inmediato en caso de sospecha de fractura de húmero, infección, osteomielitis o tumores. La ecografía (ECO) permite visualizar los nervios, cada vez con más precisión a medida que avanza la técnica. El mielograma por resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC) se emplea para estudiar los nervios y sus raíces. La ECO y la RM son útiles en niños mayores para evaluar anomalías del hombro.

Los estudios electrodiagnósticos también pueden ser de utilidad. Los estudios de conducción nerviosa sensitiva son muy útiles en niños con lesiones graves que presentan zonas de insensibilidad. Una respuesta sensitiva normal en zonas en las que el niño no tiene sensibilidad indica la presencia de una *neurotmesis preganglionar* (avulsión). Los estudios de conducción motora sirven para comprobar la continuidad de las fibras nerviosas correspondientes a músculos debilitados o paralizados. Las ondas F son útiles para evaluar la conducción proximal, ya que estas respuestas se dirigen desde los nervios periféricos hacia la médula espinal y viceversa. Los potenciales evocados somatosensoriales son complicados de realizar en recién nacidos mientras están despiertos debido a que los artefactos de movimiento ocultan las respuestas motoras y también son imprecisos por el solapamiento de respuestas a la estimulación periférica. Se usan intraoperatoriamente para determinar la continuidad proximal mediante la estimulación de las propias

raíces nerviosas. La **electromiografía (EMG)** muestra la activación de músculos con parálisis o gravemente debilitados. Es importante que estas pruebas las realice un profesional con experiencia en recién nacidos y niños pequeños, tanto para obtener una mayor precisión como para que el paciente se sienta lo más cómodo posible. Con la edad pueden aparecer cambios en la conducción nerviosa, las distancias no son las mismas que para los estudios tradicionales y la colocación de los electrodos es más complicada debido al menor tamaño de las manos y extremidades del paciente. La ausencia de potenciales de la unidad motora del biceps a 1 mes de edad predice la futura falta de recuperación clínica del bíceps, aunque se ha reportado casos en los que el EMG del bíceps a los 3 meses sobreestima el potencial de recuperación.

TRATAMIENTO

El tratamiento comienza en la valoración inicial, al instruir a los padres sobre la colocación del niño y los primeros ejercicios de estiramiento, que deben comenzar en los primeros días, o a las 3-4 semanas si hay fractura de húmero o clavícula. También es fundamental que hagan que el niño sea consciente del brazo afectado, lo que en principio se realiza imitando manualmente con el brazo afectado los gestos que el niño realiza con el contralateral y usando un sonajero en el brazo. También se debe informar a los padres del riesgo de PBO en otros futuros hijos, por lo que deberían hablar con su obstetra sobre la mejor forma de gestionar los siguientes partos.

La terapia ocupacional o fisioterapia del niño comenzará alrededor de las 2 semanas de vida. El terapeuta realizará la valoración descrita previamente, subrayará la importancia de la concienciación sobre el brazo afectado y enseñará a los padres a practicar ejercicios en el arco de movimiento. También es frecuente la **colocación de férulas**, sobre todo para extender la muñeca en caso de muñeca caída, y en ocasiones se colocan los dedos en extensión y el pulgar en abducción. Con el tiempo puede hacerse evidente la necesidad de férulas en otras localizaciones. Durante las actividades terapéuticas se puede utilizar una banda para que el brazo pase de la pronación a la supinación. Las férulas de rotación externa del hombro pueden ser útiles. También se utiliza el **vendaje terapéutico** para obtener la supinación, la extensión de la muñeca o, lo más habitual, colocar el hombro de forma que se evite una postura en aducción y rotación interna. La familia recibirá instrucciones para seguir un

programa diario de ejercicios en casa, entre ellos estiramientos, ejercicios de fortalecimiento cuando el niño sea capaz, posicionamiento y uso de férulas.

Al cabo de pocos meses el niño suele soportar la **estimulación eléctrica**. La estimulación funcional eléctrica reduce el riesgo de atrofia muscular y promueve el aumento del tamaño, y por tanto de la fuerza, de las fibras musculares. Aún no se han establecido los parámetros ideales de utilización, pero sí se ha comprobado la eficacia de un programa de 20-30 minutos dos veces al día para incrementar la densidad ósea. También existen defensores del **movimiento inducido por restricción**, que potencia el uso activo de la mano afectada; esta técnica mejora el uso activo del brazo a corto plazo, pero no se han mostrado mejoras a largo plazo.

Se han usado técnicas de **biorretroalimentación** en un intento de reducir los músculos en pacientes con PBO. También se han utilizado **inyecciones de toxina botulínica** para contrarrestar el efecto excesivo de los músculos sanos que compensan la debilidad de los músculos afectados y para así evitar la aparición de contracturas.

Se valoró la función de la mano en niños con afectación del plexo superior, comparándola con la de la mano contralateral; el 80% de los niños presentó un rendimiento peor del esperado con respecto a la otra mano. Esto indica que la función de la mano se encuentra afectada incluso en aquellos niños que solo tienen dañado el plexo superior.

Los problemas secundarios pueden empeorar el impacto negativo de las deficiencias funcionales en los niños con PBO. En todos ellos aparecen contracturas secundarias al desequilibrio muscular por la debilidad o parálisis, como la aducción y rotación interna del hombro, la flexión del codo, la pronación del antebrazo y la flexión de la muñeca y los dedos, que interfieren con el funcionamiento. Las inyecciones de toxina botulínica son efectivas para prevenir o retrasar las intervenciones quirúrgicas en niños con déficit de hombro y codo. A menudo se observa un menor crecimiento del brazo afectado en longitud y atrofia de los músculos. La pérdida de atención sobre el miembro afectado por parte del niño implica un impacto significativo en su uso activo, denominado *restricción del desarrollo*, y como consecuencia se produce pérdida de función. El dolor no es una característica habitual de la PBO, a diferencia de las lesiones adquiridas más tarde. La escápula alada puede suponer un problema tanto social como clínico. También son complicados los cambios que se producen con el desarrollo general del niño. Los bebés con pérdida sensitiva a veces se muerden los dedos, provocándose lesiones graves.

Los niños que no muestran una mejoría satisfactoria en la fuerza muscular son candidatos a **cirugía**. Tradicionalmente la ausencia de al menos 3/5 partes del recorrido de la flexión del codo a los 3 meses de vida constituye una indicación neuroquirúrgica, pero los criterios específicos y el momento ideal para intervenir siguen siendo objeto de debate. Los niños que presenten una parálisis completa del plexo braquial con brazo flácido y falta de sensibilidad deben operarse a los 3 meses de edad, mientras que los que solo tengan afectado el plexo superior suelen intervenirse entre los 3 y los 6 meses (o incluso 9). La estrategia quirúrgica para la parálisis completa es la microcirugía temprana centrada en la reinervación de la mano en primer lugar. Si más adelante persisten deficiencias en el hombro y el codo, se practicarán intervenciones musculotendinosas de forma secundaria.

Es habitual la realización de transferencias e injertos nerviosos, así como de neurólisis en la cirugía primaria. Las técnicas de estimulación eléctrica intraoperatoria sirven de guía en las intervenciones, siendo las más frecuentemente usadas las de conducción nerviosa, tanto de nervio a nervio como de nervio a músculo, que ayudan a determinar la continuidad eléctrica funcional de las fibras nerviosas. Para los injertos nerviosos se suelen utilizar fascículos del nervio sural o conductos nerviosos sintéticos, uniendo varios fascículos a cada una de las raíces afectadas. En los pacientes que no tengan raíces nerviosas intactas se pueden realizar transferencias o injertos de nervios intercostales u otros nervios periféricos, o un injerto de C7 cruzado (del plexo contralateral).

La función muscular se recupera mediante la inervación procedente de muy diversos nervios injertados y transferidos, lo que demuestra la asombrosa capacidad de adaptación y de recuperación del cuerpo. Se ha comprobado que la mejora postoperatoria en la función de la mano y el brazo se correlacionan de forma negativa con la edad a la que se realiza la intervención, por lo que es recomendable operar cuanto antes.

En los niños más mayores se suelen realizar intervenciones sobre los tendones y los huesos, en ocasiones combinadas con procedimientos en los nervios periféricos en un procedimiento secundario. Entre estos últimos es clásica la técnica de Oberlin, que consiste en transferir fascículos del nervio cubital al nervio musculocutáneo en su entrada al bíceps. La plastia de los flexores de Steinbauer puede ser usada para lograr la flexión del codo mediante la transferencia de los músculos flexores y pronadores desde el epicóndilo medial hasta la porción más proximal del húmero. Las contracturas de flexión del codo se desarrollan en aproximadamente la mitad de los niños con una prevalencia creciente con la edad. Se ha demostrado

que las inyecciones de toxina botulínica y los yesos en serie disminuyen la contractura, mientras que las férulas minimizan la progresión de la contractura, pero no la disminuyen. En los casos con una afectación muy grave del brazo se puede realizar una transferencia del músculo grácil, junto con su aporte nervioso y vascular, hacia el brazo para lograr la flexión del codo y/o la extensión de la muñeca.

Debido a que la articulación del hombro se desarrolla a medida que crece el bebé y el niño pequeño, con frecuencia se desarrollan déficits. La displasia glenohumeral, a veces con luxación de hombro, ocurre entre el 60-80% de las personas con PBO. El desequilibrio muscular a través del hombro en desarrollo produce una deformidad de la articulación glenohumeral esqueléticamente inmadura. La debilidad de la rotación externa del hombro, combinada con una fuerte rotación interna, conduce a esta dificultad. La historia natural de esta deformidad es hacia la progresión si no se trata. Esto lleva a limitaciones funcionales adicionales, incluso con una mano fuerte. El tratamiento tiene como objetivo minimizar esta progresión. Las opciones de tratamiento incluyen inyecciones de toxina botulínica, liberación de la cápsula anterior artroscópica o abierta o liberación de contractura, alargamiento musculotendinoso, transferencias de tendones (comúnmente transferencia del dorsal ancho para aumentar la rotación externa y la fuerza de abducción), y para déficits graves, una osteotomía humeral desrotatoria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 732

Mielomeningocele (espina bífida)

Pamela Wilson y Janet Stewart

Véase también el capítulo 609.

El mielomeningocele o espina bífida es un defecto del tubo neural que da origen a una malformación de la columna vertebral y de la médula espinal. Es la segunda causa de discapacidad más frecuente en niños y produce una variedad de cuadros clínicos que van desde la espina bífida oculta (v. cap. 609.2) hasta la anencefalía (v. cap. 609.6). Estimaciones recientes sugieren que la espina bífida sin anencefalía es el defecto no cromosómico del sistema nervioso central (SNC) más frecuente (3,73 por 10.000 nacimientos) y ocupa el séptimo lugar entre otros defectos congénitos fuera del SNC según los datos de los CDC.

ETIOLOGÍA

Véase el capítulo 609.1.

PREVENCIÓN

Véase el capítulo 609.1.

CRIBADO PRENATAL

En todas las embarazadas se recomienda la realización del cribado prenatal para detectar defectos del tubo neural. Se practica un simple análisis de sangre en el segundo trimestre para medir los niveles de α -fetoproteína (AFP), gonadotropina coriónica humana, estriol e inhibina. Si la AFP se encuentra elevada puede ser un indicio de defectos del tubo neural, por lo que está indicada la realización de una ecografía de alta resolución como siguiente paso del cribado. La ecografía no solo detectaría un posible defecto del tubo neural, sino también la presencia de alteraciones en el desarrollo encefálico, como indican los *signos del limón* y de la *banana*. El signo del limón se refiere a la forma de la cabeza, mientras que el de la banana indica que el cerebro se ha herniado hacia el rombencéfalo a través del agujero magno. La identificación precoz del problema permite a la familia planificar el parto y valorar la intervención del feto para lograr el cierre prenatal del defecto. El cierre prenatal del defecto reduce la necesidad de colocar válvulas de derivación y la incidencia de malformaciones de Arnold-Chiari graves, junto con unos mejores resultados motores. No obstante, los datos del estudio demuestran una mayor incidencia de partos prematuros, junto con el riesgo de dehiscencia de la incisión uterina.

REPERCUSIÓN CLÍNICA

A menudo la espina bífida afecta a múltiples sistemas, asociándose sobre todo con alteraciones del sistema nervioso central. Para valorar la lesión neurológica se determina primero su nivel anatómico y luego el nivel neurológico o funcional. Las lesiones asociadas a espina bífida se suelen agrupar según la afectación sea dorsal, lumbar alta (L1-2), lumbar media (L3), lumbar baja (L4-5) o sacra. Partiendo de esta información se puede inferir la futura capacidad funcional del niño y responder a las preguntas que harán los padres en las primeras visitas ([tabla 732.1](#)). La pregunta más básica que harán todas las familias es si su hijo podrá caminar.

La primera cuestión a la que hay que enfrentarse tras el parto es el cierre del defecto en la espalda, que suele realizarse en el primer día de vida. Una vez suturada la espalda hay que vigilar al niño para ver si aparece hidrocefalia. La hidrocefalia es muy habitual en los pacientes con espina bífida y se debe a la hernia del rombencéfalo. También puede desarrollarse una hidrocefalia muy rápidamente durante el primer mes tras el nacimiento; normalmente la dilatación de los ventrículos precede a la aparición de cambios en la circunferencia craneal o a los signos de hipertensión intracranial. La hidrocefalia puede aparecer en cualquier momento en el 77-95% de los pacientes y sí parece asociarse con la altura de la lesión. El tratamiento consiste en implantar una válvula de derivación o practicar una ventriculostomía endoscópica. En los dos primeros años es necesario revisar o recambiar la válvula en el 30-50% de los pacientes, reduciéndose al 10% a partir de los 2 años.

El 80-90% de los pacientes con mielomeningocele presenta una hernia del rombencéfalo o **malformación de Chiari tipo II**. Las manifestaciones clásicas son el desplazamiento caudal del cerebro, el puente del encéfalo y el bulbo raquídeo, con alargamiento del cuarto ventrículo. Este desplazamiento obstaculiza el flujo del líquido cefalorraquídeo, contribuyendo al desarrollo de hidrocefalia. La malformación de Chiari tipo II produce síntomas (derivados de la hernia/compresión del tronco encefálico) en aproximadamente el 20% de los niños. Los síntomas respiratorios pueden estar presentes al nacer o desarrollarse a lo largo de los primeros meses de vida. Estos síntomas consisten en estridor, disfonía y apnea central u obstructiva. Puede ser necesaria la colocación de una sonda de alimentación por gastrostomía en caso de que existan graves dificultades para tragar. Si el niño presenta una malformación de Chiari II sintomática está indicada la descompresión quirúrgica. Todos los niños con espina bífida tienen riesgo de padecer **síndrome de médula anclada** ([v. cap. 624.1](#)). Despues del mal funcionamiento de la válvula de drenaje esta es la segunda causa más frecuente de deterioro neurológico. El síndrome de médula anclada puede manifestarse con cualquier cambio en la marcha o en la función intestinal o vesical, como escoliosis, dolor de espalda o cambios ortopédicos. Las intervenciones de desanclaje están indicadas en los pacientes que presenten un deterioro neurológico marcado, aunque la tasa de éxito es variable.

Las **complicaciones ortopédicas** del mielomeningocele son habituales y siguen unos patrones bastante predecibles. Entre las posibles deformidades vertebrales que pueden aparecer se encuentran la escoliosis, la lordosis y la cifosis ([v. cap. 699](#)). El desarrollo de escoliosis se asocia con el nivel neurológico: los niños con defectos dorsales presentan un riesgo de escoliosis del 80-100%, mientras que cuando el defecto está a la altura del sacro el riesgo es muy bajo. Las deformidades vertebrales tienden a aumentar con mayor

velocidad durante el crecimiento y la pubertad. Para tratar la escoliosis existen opciones tanto quirúrgicas como no quirúrgicas. Los corsés, como las **ortesis toraco-lumbo-sacras (OTLS)**, la fisioterapia y la adaptación de asientos adecuados pueden ser beneficiosos. En niños pequeños se pueden implantar quirúrgicamente barras de crecimiento que sirven de soporte a la columna según se desarrolla. La indicación quirúrgica es definitiva en caso de que la curvatura de la columna afectada por la escoliosis alcance los 45 grados; los mejores candidatos para la cirugía son aquellos niños que casi han alcanzado la madurez esquelética. Es necesario comentar con la familia las expectativas de forma realista. La corrección de la columna mejorará la sedestación, la postura y la oblicuidad pélvica, pero puede tener efectos nocivos sobre el funcionamiento y la deambulación.

El **desarrollo de la cadera** también se ve influido por el nivel neurológico ([v. cap. 698](#)). El riesgo de luxación es mayor a nivel de L3, seguido de L1-L2. Las luxaciones unilaterales de cadera deben corregirse quirúrgicamente, ya que de lo contrario pueden producir oblicuidad pélvica y problemas para la sedestación, mientras que las luxaciones bilaterales no suelen precisar intervención. En niños con lesiones en los niveles más altos es frecuente la aparición de contracturas de partes blandas, que afectan habitualmente a los flexores de la cadera y a los de la rodilla.

En el 90% de los niños y adolescentes aparecen **alteraciones en los pies**. El objetivo de tratarlas es lograr una bóveda plantar estable que pueda soportar el peso del cuerpo y permita el uso de calzado. El pie equinovaro es frecuente en los lactantes y suele tratarse con yesos seriados y ortesis ([v. cap. 694.3](#)). Los resultados no suelen ser totalmente satisfactorios, por lo que a veces es necesario intervenir quirúrgicamente. El pie valgo convexo («pie en mecedora») también aparece con frecuencia y es necesario tratarlo ([v. cap. 694.4](#)).

La **osteoporosis** ([v. cap. 726](#)) comienza a desarrollarse en la infancia y es más grave en las lesiones en niveles altos. Las fracturas de las extremidades inferiores son más frecuentes en el fémur y en segundo lugar en la tibia. Como parte del tratamiento preventivo se utilizan suplementos de calcio y vitamina D. Los niños con fracturas documentadas deben someterse a un estudio diagnóstico ([v. tabla 726.1](#)) que incluya una absorciometría de rayos X con doble energía. Se valorará el uso de bifosfonatos en caso de que el estudio diagnóstico no demuestre otras causas subyacentes. Algunos han defendido la utilidad de levantar pesos a edades tempranas; los programas de bipedestación pasiva parecen tener una influencia mínima sobre la densidad ósea.

Se puede prever la aparición de **vejiga e intestino neurógenos** ([v. caps. 558 y 624.1](#)). Las intervenciones terapéuticas tienen como objeto proteger la función renal y lograr una continencia social. La introducción del sondaje intermitente limpio (SIL) es la base del tratamiento. No es poco habitual la introducción de recién nacidos en programas de SIL. De forma pautada se deben realizar estudios urodinámicos y ecografías renales para descartar la presencia de hidronefrosis y comprobar la presión intravesical. Ciertos fármacos son útiles para reducir la contractilidad vesical y aumentar la capacidad de la vejiga. Existen varias técnicas quirúrgicas diseñadas para mejorar la continencia, cirugías uretrales y canales de cateterización. Una mala técnica de SIL y/o el reflujo urinario pueden conducir a una infección del tracto urinario, que se diagnostica con dos hallazgos: un análisis de orina con un recuento de glóbulos blancos >10 y un cultivo urinario >100.000.

Tabla 732.1 Pronóstico de los pacientes con mielomeningocele

NIVEL MOTOR SEGÚN SEGMENTO MEDULAR	FUNCIONES MOTORAS FUNDAMENTALES PRESENTES	MOVILIDAD: EDAD ESCOLAR	VIDA ADULTA	ACTIVIDAD: ADOLESCENCIA
T12	Extremidades inferiores totalmente paralizadas	Bipedestador, silla de ruedas	Silla de ruedas	Silla de ruedas, sin deambulación
L1-2	Músculos flexores de la cadera	Muletas, andadores, silla de ruedas	Silla de ruedas, deambulación dentro del hogar	Silla de ruedas, deambulación no funcional
L3-4	Músculo cuádriceps	Muletas, andadores, deambulación dentro del hogar, silla de ruedas	Muletas, deambulación dentro del hogar, silla de ruedas	50% con silla de ruedas, deambulación dentro del hogar con muletas
L5	Isquiotibiales mediales, tibiales anteriores	Muletas, andadores, deambulación en la comunidad	Muletas, deambulación en la comunidad	Deambulación en la comunidad con muletas
S1	Isquiotibiales laterales y músculos peroneos	Deambulación en la comunidad	Deambulación en la comunidad	50% deambulación en la comunidad con muletas o bastón
S2-3	Possible pérdida ligera de músculos intrínsecos del pie	Normal	Normal	Aguante limitado por deformidades del pie de aparición tardía

De Braddon RL, editor: *Physical medicine & rehabilitation*, ed 4, Philadelphia, 2011, WB Saunders, Table 54-1, p 1284.

Para lograr la continencia intestinal suele ser necesaria la introducción de un buen programa orientado a tal fin. Entre las medidas no quirúrgicas se encuentran una hidratación adecuada, la manipulación de la dieta, la regulación de la fibra y el uso de laxantes. Ciertas intervenciones quirúrgicas, como el enema anterógrado continente, han mejorado la continencia en muchos de estos niños y adolescentes.

La alergia al látex es muy común en esta población. Su causa parece ser multifactorial, aunque parece que una mayor exposición favorece el desarrollo de reacciones graves (v. cap. 174). Los profesionales sanitarios deben ser muy conscientes de los productos que contienen látex o los que presentan reactividad cruzada, como los alimentos que contengan mezclas con aguacate, plátano o kiwi. Para identificar los posibles alérgenos graves se utilizan pruebas de radioalergoabsorción.

Se sabe que la espina bífida se relaciona con **problemas neuropsicológicos** específicos. También puede coexistir con diversas displasias corticales, cuya característica fundamental es un trastorno del aprendizaje no verbal con dificultad para el razonamiento matemático, la percepción espacial y los conceptos temporales. También puede estar afectada la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y la capacidad organizativa. El coeficiente intelectual de los niños con espina bífida suele estar dentro del promedio normal, aunque aquellos con lesiones más altas tienden a agruparse en el límite inferior del rango normal. La hidrocefalia por sí sola puede afectar a la cognición, lo cual se manifiesta por deficiencias en el aprendizaje, la memoria y la función ejecutiva. A los niños con espina bífida les suele ir bien en los primeros años de escuela gracias a que conservan la capacidad verbal, pero a medida que aumentan las exigencias académicas se van haciendo cada vez más evidentes los problemas escolares. Es importante realizar las pruebas neuropsicológicas o académicas adecuadas para identificar las dificultades a las que pueda enfrentarse cada niño o adolescente. Es recomendable poner en marcha los programas de intervención temprana y de apoyo adecuados, así como desarrollar planes educativos individualizados o planes 504 (v. cap. 53). La estructura en el contexto del hogar tiene un papel fundamental en el aprendizaje del autocuidado y de las habilidades necesarias para vestirse y moverse de forma autónoma. No hay que subestimar la importancia de estas intervenciones tempranas, ya que tendrán un marcado efecto sobre la calidad de vida y la independencia durante la adolescencia y la transición a la edad adulta.

ADOLESCENCIA Y TRANSICIÓN A LA EDAD ADULTA

Las prestaciones clínicas han aumentado la esperanza de vida de los pacientes con espina bífida, de forma que la mayor parte de ellos llegan a la edad adulta. La transición hacia una vida independiente y la obtención de un puesto de trabajo competitivo se ve dificultada por los problemas físicos y de aprendizaje. La labor del pediatra en coordinación con otros especialistas es esencial para desarrollar los planes para el futuro. Es importante comentar cuánto antes las estrategias correctas para fomentar la independencia en cada fase del desarrollo, así como para aprender técnicas de autoayuda. También se debe tratar el tema de las disposiciones económicas a largo plazo, teniendo en cuenta opciones como el Fideicomiso para Necesidades Especiales. La atención de transición debe comenzarse precozmente, ya que los servicios médicos pueden ser difíciles de identificar.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

profesionales sanitarios autorizados son los responsables encargados de prescribir el dispositivo de apoyo.

ORTESIS

Una **ortesis** es un dispositivo que se aplica a una superficie del cuerpo para mantenerlo alineado o en posición correcta, para impedir o facilitar el movimiento de alguna parte del cuerpo o para proporcionar un apoyo. Las ortesis, que reciben su nombre en función de las partes del cuerpo que cubren, pueden ser estáticas, fabricadas con un material rígido y diseñadas para inmovilizar las articulaciones e impedir los movimientos, o pueden ser dinámicas permitiendo los movimientos de las extremidades. Por ejemplo, las *ortesis de tobillo-pie* se representan como «OPT»; se trata de un dispositivo para el pie que abarca desde los dedos del pie hasta la mitad de la pantorrilla, sujetando el pie y la articulación del tobillo (fig. 733.1). Las ortesis prefabricadas están disponibles, pero muchos niños requieren ortesis a medida para un ajuste óptimo. Las ortesis se modifican o reemplazan durante los períodos de crecimiento o cambios en la función y se pueden obtener directamente a través del ortopedista o del fisioterapeuta del niño. Cualquier dispositivo debe haber sido prescrito por un profesional sanitario autorizado.

En el caso de la extremidad inferior el tipo de ortesis se prescribe según el estado funcional, el pronóstico y los objetivos del tratamiento, la prescripción frecuentemente precisa ser modificada con el tiempo a medida que el niño cambia. Antes de hacer la prescripción de la ortesis, se debe llevar a cabo un análisis, que puede incluir la evaluación de la marcha, la fuerza, el tono y el rango de movimiento del niño. Existen muchos tipos de dispositivos con funciones específicas para mejorar la marcha. En la tabla 733.1 se enumeran varios ejemplos de estas ortesis y sus posibles usos.

El tipo de ortesis más prescritas son las OTP fijas y las articuladas. Las OTP fijas se utilizan en niños con hipertonia muscular, ya que ayudan a reducir biomecánicamente el tono y aportan estabilidad a la bipedestación y a la marcha. Los niños que no son capaces de deambular también se benefician de OTP fijas para conservar el arco de movimiento del tobillo.

Las OTP articuladas (o en bisagra) facilitan la flexión dorsal activa del tobillo permitiendo el adelantamiento de la tibia y apoyar el pie sobre el talón. Este diseño facilita la deambulación sobre superficies irregulares y el uso de escaleras gracias a la movilidad del tobillo, al mismo tiempo que mantiene la posición del pie y proporciona estabilidad medial-lateral al tobillo. Las OTP articuladas no deben utilizarse en niños con parálisis cerebral, espina bífida u otros trastornos que cursan con un patrón de marcha agazapada, ya que la OTP articulada en la articulación del tobillo puede permitir agacharse aún más durante la marcha. En la marcha agazapada las caderas y las rodillas se mantienen flexionadas y los tobillos en flexión dorsal durante todo el ciclo de la marcha, lo que conduce a un patrón de marcha ineficiente.

PRÓTESIS

Una **prótesis** es un aparato que sustituye a una parte del cuerpo que falta, como un brazo o una pierna. Las prótesis del miembro inferior sirven para mejorar la movilidad, mientras que las del miembro superior no siempre son necesarias para mejorar el funcionamiento, ya que los niños pueden ser bastante independientes con una sola extremidad superior. Las prótesis de



Fig. 733.1 Ortesis tobillo-pie articulada. (Por cortesía de Ultraflex Systems, Inc., Pottstown, PA.)

Capítulo 733

Ayudas a la deambulación

Marisa Osorio, Elaine Tsao
y Susan D. Apkon

Los dispositivos de apoyo, como las ortesis, prótesis, andadores, muletas y sillas de ruedas, son componentes fundamentales de la prescripción terapéutica en los niños que presentan algún tipo de discapacidad física. El tipo de dispositivo se elige en función del diagnóstico, el grado de capacidad funcional del niño, las probabilidades funcionales de mejoría o empeoramiento en un futuro, las alteraciones del tono muscular, el grado de movilidad, la fuerza y el patrón general de la marcha. Los médicos y los fisioterapeutas pueden llevar a cabo la valoración de un niño que precisa ayudas para moverse. Los

Tabla 733.1 Opciones en ortesis

ORTESIS	FUNCIÓN	COMENTARIOS
Ortesis de pie	Proporciona apoyo solo al pie para prevenir la pronación excesiva	No suele ser personalizada
Ortesis supramaleolar	Proporciona apoyo medial-lateral al pie para prevenir la pronación excesiva y la inestabilidad	Adecuada en niños con hipotonía muscular, como en el síndrome de Down
Ortesis tobillo-pie	Proporciona apoyo al tobillo y reduce la espasticidad que da lugar a pie caído o a flexión plantar manteniendo el tobillo en una posición neutra	Suelen usarla tanto en niños con o sin deambulación
Ortesis tobillo-pie con reacción del suelo	Proporciona un momento de extensión de la rodilla para reducir la marcha agazapada durante la bipedestación y marcha	Adecuada para niños con espina bífida que presentan una marcha agazapada
Ortesis rodilla-tobillo-pie	Proporciona apoyo a la rodilla en caso de debilidad del cuádriceps para promover una postura erguida en la bipedestación y marcha	Poco utilizada debido al gran tamaño del dispositivo

miembro inferior están indicadas en niños con amputaciones adquiridas secundarias a traumatismos o a neoplasias y también en amputaciones transversales congénitas o para aquellos que se han sometido a correcciones quirúrgicas, como ocurre a menudo con la deficiencia fibular longitudinal o deficiencia focal proximal femoral.

Las prótesis de miembro inferior tienen varios componentes, como el encaje y el pie, pero también pueden contar con articulación de la cadera y de la rodilla, dependiendo de la altura de la amputación. El protésico es el encargado de trabajar con el paciente y su familia en la fabricación de la prótesis. Estos dispositivos deben ser prescritos por un profesional sanitario autorizado con experiencia en prótesis.

El tipo de prótesis depende de la edad del niño, el nivel de la amputación, y el estado residual de la extremidad. En niños muy pequeños la adaptación de una prótesis de miembro inferior irá siguiendo los hitos del desarrollo, de forma que la primera prótesis se prescribirá cuando el niño empieza a impulsarse para ponerse de pie. Se añadirán articulaciones a la prótesis cuando la fase del desarrollo lo permita; la articulación para la rodilla se comienza a usar alrededor de los 3 años de edad, cuando el niño comienza a subir y bajar escaleras.

Los avances tecnológicos constantes ayudan a los niños usuarios de prótesis a lograr un patrón de marcha tan fluido que la prótesis sea prácticamente invisible a ojos no expertos. Los nuevos componentes y diseños permiten que los amputados lleven una vida activa y puedan correr, nadar, montar en bicicleta e incluso practicar la escalada.

DISPOSITIVOS DE MOVILIDAD ASISTIDA

El objetivo de los dispositivos de movilidad asistida es proporcionar una base más amplia de sustentación para mejorar la estabilidad durante la deambulación, reducir la posibilidad de caídas y mejorar la eficiencia de la marcha. El dispositivo más simple consiste en un bastón tradicional con un solo punto de apoyo, que se suele utilizar después de sufrir una lesión ortopédica. Para la mayor parte de los niños con alteraciones de la marcha secundarias a trastornos neurológicos esta opción no resulta funcional, como un bastón no proporciona suficiente estabilidad. Son más adecuados otros dispositivos de movilidad asistida para la marcha que ofrecen un mayor apoyo, como las muletas antebraquiales o Lofstrand. Sin embargo, el uso de estos dispositivos requiere una buena coordinación y fuerza. Los niños con parálisis cerebral y espina bífida son buenos candidatos a estos dispositivos.

Los **andadores** ofrecen un mayor apoyo que las muletas y bastones, y no es necesaria tanta fuerza ni coordinación para su uso. Los niños con parálisis cerebral, por ejemplo, pueden usar un andador inverso del que van tirando. Esta configuración inversa proporciona una mayor base de sustentación y estabilidad, ayuda a mantener una posición eructa y permite al niño interactuar con su entorno sin que el andador suponga una barrera por delante de él. El hecho de que el andador vaya por detrás del niño también reduce el riesgo de lesiones importantes que conlleva una caída hacia delante.

En aquellos niños que precisan un gran apoyo debido al mal control de la cabeza y el tronco, suelen estar indicados los **andadores**. Estos dispositivos permiten al niño trabajar en el movimiento de las piernas al tiempo que estabilizan el tronco y la pelvis (fig. 733.2). Los andadores brindan a un niño con déficits motores de moderados a graves la movilidad de apoyo vertical.

SILLAS DE RUEDAS

Se considerará la **silla de ruedas** como medio de movilidad en caso de que la deambulación no sea posible o sea difícil fuera del ámbito del hogar. Los niños con lesiones medulares, espina bífida, enfermedades neuromusculares o parálisis cerebral pueden beneficiarse del uso de una silla de ruedas. Hay



Fig. 733.2 Andadores. (Los derechos de autor de la fotografía pertenecen a Rifton Equipment, 2013, <http://www.rifton.com>.)

que intentar que la silla de ruedas permita al niño moverse de forma independiente en su entorno, lo que incluye el hogar, la escuela y la comunidad. A partir de los 2 años de edad, los niños son capaces de impulsarse en una silla de ruedas manual y de conducir una silla de ruedas eléctrica. El tipo de silla de ruedas prescrito dependerá del diagnóstico del niño, su cognición, su agudeza visual, sus habilidades motoras como el control de la cabeza y el tronco, su fuerza y la resistencia de sus extremidades superiores, la presencia de deformidades musculoesqueléticas y la existencia de otras enfermedades médicas. También hay que tener en cuenta el crecimiento o los posibles cambios que se puedan producir con el tiempo, así como la facilidad que tenga la familia para transportar la silla. Una consideración importante a tener en cuenta cuando se prescribe una silla de ruedas pediátrica es que se pueden ajustar para adaptarse al crecimiento del paciente. Una silla de ruedas típica puede durar 3-5 años si se realizan ajustes periódicos por parte de un especialista. Se pueden añadir muchos componentes para que la silla cuente con un mayor apoyo, como reposacabezas, apoyos laterales para el tórax, estabilizadores de las caderas, sistemas antivuelco para evitar que la silla se vuelque hacia atrás y llantas especializadas. El asiento se considera un sistema independiente de la propia silla de ruedas que debe adaptarse correctamente al tamaño del niño y a sus necesidades de sedestación. Si el asiento es demasiado grande puede que aparezcan úlceras por presión, que empeore una escoliosis preexistente y que dificulte el manejo o propulsión de la silla. La función de un sistema de sedestación es promover el posicionamiento vertical de la cabeza

y el tronco. Los niños con un buen control del tronco requerirán un respaldo del asiento simple, mientras que un niño con un control deficiente del tronco, como alguien con una lesión de la médula espinal cervical alta, requerirá un sistema que incluya un reposacabezas y soportes torácicos laterales. Se necesitan cojines de asiento especializados para las personas con disminución de la sensibilidad para prevenir úlceras por presión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 734

Salud y bienestar de los niños con discapacidades

Maria G. Martinez, David M. Kanter y Margaret A. Turk

Véase también el capítulo 17.

Al ampliar la definición de discapacidad para incluir a los niños con necesidades sanitarias especiales, enfermedades crónicas o limitaciones de la actividad por cualquier causa (p. ej., limitaciones en las actividades de la vida diaria como el autocuidado, la movilidad, la comunicación y la cognición adecuados a la edad) se ha dificultado la identificación de problemas de salud en aquellos niños que presentan unos tipos de discapacidad más corrientes durante la infancia (p. ej., parálisis cerebral, discapacidad intelectual, espina bífida, trastornos musculoesqueléticos congénitos). Los datos correspondientes a Estados Unidos indican que los trastornos del desarrollo, emocionales y conductuales son las principales causas de limitación de la actividad o de la función y que las enfermedades físicas constituyen una proporción mucho menor de las discapacidades identificadas por el propio paciente (aunque los problemas de movilidad y del control motor pueden incluirse dentro de los trastornos no físicos mencionados con anterioridad). Los trastornos cognitivos, mentales y físicos durante la infancia contribuyen a que los problemas económicos y de salud se perpetúen al pasar a la vida adulta. Ya que estos problemas pueden responder bien a las intervenciones sobre la promoción de la salud en la infancia y adolescencia es de gran utilidad vigilar a los niños discapacitados a lo largo de todo su desarrollo para poder proporcionar información y apoyo a los pacientes, a sus padres y al resto de familiares y favorecer la promoción de la salud durante toda su vida.

DEFINICIONES EN PROMOCIÓN DE LA SALUD Y CONTEXTO DE LA DISCAPACIDAD

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la *promoción de la salud* como «el proceso de proporcionar a la gente los medios para mejorar la salud y ejercer un mayor control sobre la misma». En el caso de las personas discapacitadas este concepto cobra una gran importancia, ya que tienen un peor acceso a los servicios sanitarios y existe una enorme disparidad en el estado de salud. La OMS también establece que las estrategias en promoción de la salud deben ir más allá de la educación sanitaria y cubrir aspectos como la actuación sobre la comunidad, unos entornos solidarios y accesibles, cambios en las políticas, modificaciones de las prestaciones sanitarias y el desarrollo de las capacidades personales. Los programas de salud y bienestar también incluyen estrategias tradicionales de gestión preventiva, como la orientación anticipatoria. Existen numerosos datos que indican que la intervención en áreas específicas de la promoción de la salud da lugar a mejoras, aunque las pruebas que demuestran su influencia sobre la salud del adulto son menos sólidas.

Los niños discapacitados se encuentran numerosos obstáculos para poder seguir unas conductas saludables (**tabla 734.1**). Tanto los programas de promoción de la salud generales como los específicos valoran la gravedad de la enfermedad, las dificultades y los recursos, y la autoeficacia y la resiliencia de cara a lograr unos comportamientos que promuevan la salud. Los niños con discapacidades también pueden necesitar un modelo u otras formas de ayuda para poder aplicar esas conductas saludables en el contexto de su discapacidad concreta o de su situación económica, social y ambiental.

Tabla 734.1 Obstáculos y mediadores de la participación de los niños en conductas saludables

OBSTÁCULOS	MEDIADORES
<ul style="list-style-type: none"> • Falta de conocimientos y habilidades • Miedo a hacerse daño o a fracasar • Actitudes negativas por parte de padres, compañeros, profesionales sanitarios • Conductas poco saludables por parte de los padres • Estrés en el núcleo familiar • Opción personal • Fatiga • Falta de iniciativa • Función o capacidad limitada • Incapacidad para controlar el comportamiento • Instalaciones o recursos inaccesibles • Necesidad de un adulto o de otras ayudas • Limitaciones económicas • Normas y procedimientos de las instalaciones o programas • Proveedores no inclusivos • Retos de transporte 	<ul style="list-style-type: none"> • Educación o conocimientos sobre conductas saludables • Participación del niño en debates y decisiones • Promoción de actividades por parte del rehabilitador y otros profesionales sanitarios • Apoyo y participación por parte de la familia • Implicación de amigos y compañeros en las actividades • Voluntad de ser activo • Modelos o instrucciones para participar con algún tipo de adaptación • Profesionales creativos y experimentados • Hacer que las actividades formen parte de una rutina; la repetición y la constancia fomentan la continuidad de la participación en las actividades • Instalaciones y oportunidades accesibles con personal experimentado • Normas y procedimientos que promueven la participación • Proveedores acogedores e inclusivos • Enfoque adaptables

Estos niños y adultos (y sus familias) a menudo observan el mundo desde un punto de vista diferente con respecto a los que no padecen ninguna discapacidad. Esta puede influir en su salud y a la inversa, pero su percepción de su propia salud y bienestar no se corresponde con el grado de discapacidad. Los niños que padecen discapacidades congénitas o adquiridas tienen una perspectiva muy limitada de lo que es una vida saludable, que se centra en la nutrición y secundariamente en la actividad física, y desconocen en gran medida cómo se aplican en su propio caso. Las experiencias de un niño discapacitado a menudo presagian su comportamiento como adulto, sobre todo en lo tocante a las actitudes negativas hacia el tratamiento, el ejercicio y la actividad. Las posturas de los padres, familiares y profesionales sanitarios también influyen en la perspectiva que tienen los niños discapacitados sobre su propia salud. Los programas de promoción de la salud orientados a estos niños deben: 1) comprender y respaldar la labor y el bienestar de los padres, 2) reconocer que los padres de los niños con mayores limitaciones funcionales pueden necesitar más recursos y apoyo, 3) implicar al niño discapacitado en el diseño de programas y en la toma de decisiones sobre su participación en ellos y 4) eliminar los obstáculos que dificultan dicha participación, tanto reales como percibidos (v. **tabla 734.1**).

Para que un programa de salud y bienestar tenga éxito debe plantear múltiples estrategias y opciones, como establecer alianzas con las familias, el personal de la escuela y los profesionales encargados de la rehabilitación. Para que el programa sea competente es necesario corregir cualquier desequilibrio presente entre la percepción positiva del niño acerca de su salud y bienestar y lo previsto por los profesionales sanitarios; superar las limitaciones de los modelos basados en la educación de forma exclusiva; debatir con el niño acerca de la importancia de las conductas saludables, de las posibles formas en las que puede adoptar unas conductas saludables en el contexto de su discapacidad y circunstancias concretas y tomar decisiones sobre su participación en estas conductas, y también es importante implicar con el debido tacto a los padres y otros familiares, ya que ellos son los responsables de la mayor parte del apoyo que recibirá el niño discapacitado.

ORIENTACIÓN ANTICIPATORIA, ASESORAMIENTO Y CUIDADOS PREVENTIVOS

La medicina preventiva, a través de la educación sanitaria, la orientación anticipatoria y la participación en programas de cribado y vacunación, constituye el pilar central de los programas de salud pública en la infancia (v. cap. 28). El programa *Bright Futures*, desarrollado por la Academia

Americana de Pediatría y otras asociaciones colaboradoras y respaldado por la Agencia para la Salud Materno-Infantil, perteneciente a la Administración de Recursos y Servicios de Salud, proporciona unos conocimientos de partida a los profesionales sanitarios pediátricos y a los ciudadanos, así como orientación anticipatoria, promoción de la salud y prevención para los niños y adolescentes; no obstante, presenta muy pocas referencias sobre discapacidades. La orientación anticipatoria se refiere a la información general respecto al crecimiento/desarrollo y a las prácticas saludables. El asesoramiento consiste en consejos sobre trastornos específicos y pueden incluir debates sobre las aplicaciones de la orientación general en el caso de niños discapacitados. En la población general el 25% de los padres no reciben ningún tipo de información y menos del 50% reciben todas las orientaciones recomendadas. A pesar de que los padres de niños con necesidades sanitarias especiales (la definición más amplia que incluye las discapacidades) refieren recibir una cantidad similar o superior de información preventiva general, no está claro si los padres de aquellos que presentan unas limitaciones funcionales más graves reciben esta orientación o asesoramiento, ni si la obtienen en el contexto de la discapacidad u otras situaciones.

Los niños con necesidades sanitarias especiales necesitan tanto las medidas preventivas generales como consejos más específicos relacionados con su discapacidad. Parte de este asesoramiento específico pueden proporcionarlo los especialistas, aunque estos niños suelen tener dificultades para acceder a unos servicios especializados ambulatorios adecuados. La ausencia de unos equipos e instalaciones médicas accesibles, sobre todo a medida que el niño crece, representan otros obstáculos añadidos a la asistencia sanitaria. Aunque hay que establecer debates sobre ciertas conductas de riesgo para la salud a las que se exponen los adolescentes, como el consumo de tabaco o alcohol y las actividades sexuales sin protección, en el caso de adolescentes con discapacidades estos consejos deben orientarse de forma diferente. Los profesionales sanitarios deben estar alerta ante la sospecha de maltrato y abusos, ya que los niños discapacitados sufren estos problemas con mayor frecuencia.

Es recomendable reconocer la necesidad de modificar las orientaciones generales, estar alerta ante cualquier indicio de violencia y ampliar el asesoramiento de forma que se abarquen preguntas y debates sobre discapacidades específicas (p. ej., la parálisis cerebral a menudo se acompaña de epilepsia o deterioro cognitivo, o la lesión medular suele conllevar vejiga e intestino neurógenos) o los trastornos secundarios, como el dolor, la osteoporosis/fracturas o la fatiga, que aparecen en muchos niños y adolescentes discapacitados.

ACTIVIDAD FÍSICA Y EJERCICIO

Las directrices nacionales sobre salud recomiendan que los niños realicen al menos 60 minutos de actividad física al día, pero cualquier actividad que aumente de niveles sedentarios a actividad incluso moderada (30-40 minutos de intensidad moderada o 20 minutos de actividad más extenuante) proporciona algún beneficio para la salud. Los profesionales de la salud deben aconsejar sobre cómo los niños con discapacidades pueden aumentar su nivel de actividad. El ejercicio y la actividad mejoran la capacidad aeróbica, la capacidad funcional y la calidad de vida en niños con diversas discapacidades y enfermedades crónicas (p. ej., parálisis cerebral, lesión medular, fibrosis quística, asma, discapacidad intelectual, diabetes). Sin embargo, muchos profesionales sanitarios esperan que los niños y adolescentes discapacitados lleven unas vidas sedentarias, independientemente de su capacidad funcional. Es posible que la asignatura de educación física y los programas de vacaciones conlleven un grado de actividad superior al recomendado para niños discapacitados, y que las exigencias académicas respalden unas expectativas de actividad física. A pesar de esta posibilidad, la mayoría de los niños discapacitados realizan una actividad física muy limitada, aun con un ambiente escolar favorable. La necesidad de hacer ejercicio más allá de la fisioterapia debe aclararse para ayudar a los niños a comprender los beneficios y el propósito de ambos. Las actividades en las que los jóvenes con discapacidad desean participar pueden ser apoyadas. Los niños con discapacidades que participan en actividades físicas presentan beneficios sociales, como el desarrollo de amistades, la construcción de un sistema de apoyo, el conocimiento de sí mismos y la adquisición de un sentido de logro. Estos factores también contribuyen a un mejor cumplimiento de las actividades. Los niños con discapacidades también pueden ser más propensos a participar en actividades físicas cuando estas son supervisadas y organizadas, en lugar de jugar libremente en una sala abierta. Para que los niños con discapacidades puedan realizar actividades físicas en entornos compatibles, los patios escolares y públicos deben ser lo suficientemente accesibles para apoyar la actividad física de la comunidad. Varias agencias han respaldado la campaña «Comprometerse con la Inclusión» para promover la construcción de comunidades saludables e inclusivas para personas de todas las edades con discapacidad (p. ej., el Consejo del Presidente sobre Aptitud Física, Deportes y Nutrición, junto con el Centro Nacional de

Salud, Actividad Física y Discapacidad, la Asociación Americana de Salud y Discapacidad, y el Centro de Discapacidad del Instituto de Salud Pública).

La actividad física mejora el acondicionamiento físico y la calidad de vida de niños y adolescentes con discapacidades del desarrollo (tabla 734.2). Los programas de ejercicio y de acondicionamiento físico descritos requieren una participación de al menos dos veces por semana durante 2-3 meses para poder observar algún cambio, y muchos de los cambios obtenidos duran más de lo esperado. Estos programas no se consideran parte del tratamiento tradicional, ni tampoco pueden sustituirse por el tratamiento. Los programas de acondicionamiento físico y ejercicios específicos suelen necesitar la ayuda y dirección de profesionales de la rehabilitación, aunque algunos programas comunitarios pueden llevarse a cabo en entornos no médicos.

Los deportes recreativos y organizados son otra actividad en la que pueden participar con éxito niños y adolescentes discapacitados, en ocasiones con ciertas modificaciones. La participación mejora los parámetros cardiopulmonares, la función motora, la competencia social y la sensación general de bienestar. Muchos niños con discapacidades requieren una enseñanza individual para el desarrollo de habilidades, con el objetivo de participar en actividades con sus compañeros. Las barreras percibidas para la participación en los deportes difieren según la fuente: los niños estaban preocupados por la dependencia; los padres requerían más información sobre la posible participación deportiva; los profesionales notaron que las actitudes familiares tenían una gran influencia. Los programas desarrollados por las Olimpiadas Especiales Internacionales ofrecen a estos niños y adolescentes la oportunidad de realizar deportes y otras actividades recreativas en un ambiente solidario y controlado.

Los rehabilitadores profesionales pueden ayudar con la participación en actividades de resolución de problemas, como el uso de tecnologías para «ejercicio» (p. ej., Wii, Xbox, PlayStation), el desarrollo de desafíos individuales o grupales con dispositivos móviles (p. ej., indicadores de actividad física como FitBit, aplicaciones de teléfonos móviles), la adaptación del equipo (p. ej., prótesis de miembro superior modificada para permitir el uso de guantes de béisbol o equipo de bicicleta modificado), y el conocimiento de programas creativos adaptados en el área (p. ej., equitación, deportes de invierno/acuáticos) para aumentar la participación.

NUTRICIÓN Y OBESIDAD

Véase también el capítulo 60.

La clave para controlar el peso es lograr un equilibrio entre nutrición y actividad física. La obesidad también afecta a los niños con necesidades especiales. Las estimaciones realizadas sugieren que los niños con alguna limitación de la actividad física son el doble de propensos al sobrepeso que la población general y que los jóvenes con deterioro cognitivo también tienen un riesgo mayor. No está claro si la obesidad es causa o consecuencia de la actividad limitada, lo que sería importante distinguir de cara a desarrollar intervenciones. En muchos niños discapacitados, la preocupación por la obesidad choca con la necesidad de ganar peso en los primeros años de vida, lo que puede provocar confusión en los padres y familiares a la hora de cambiar el enfoque hacia una reducción del peso. Los factores de confusión relacionados con la monitorización del porcentaje de grasa corporal en niños con discapacidad incluyen: 1) la propensión para la obesidad asociada a ciertas discapacidades, sobre todo las mediadas genéticamente; 2) los criterios de medida pueden no ser adecuados en ciertos trastornos o tipos de discapacidad (p. ej., diferencias esperables en la composición corporal, baja estatura, contracturas, deficiencias o amputaciones de extremidades); 3) la obesidad puede ser un efecto secundario de algunos medicamentos, este efecto deberá ponderarse con respecto a los beneficios que aporten estos medicamentos (p. ej., antidepresivos, estabilizadores del estado de ánimo, corticoides), y 4) la red social formada por la familia, amigos, docentes y profesionales sanitarios puede influir negativamente de forma involuntaria, como utilizar comida a modo de recompensa por una buena conducta. Tanto los niños como sus padres deben participar en las conversaciones relacionadas con la obesidad o cualquier tema relacionado con el peso. La información debe presentarse de manera directa y comprensible, y modificarse para las necesidades del niño y de los padres. La discusión sobre la promoción de la salud a través de la nutrición y la actividad física, mientras se resuelven los problemas de participación, puede ser un mejor enfoque que explicar la composición corporal y las vías metabólicas.

SALUD EMOCIONAL Y ACTIVIDADES DE OCIO

Con frecuencia se pasa por alto la salud emocional de los niños discapacitados, a no ser que la discapacidad esté ocasionada por un problema de salud mental o un comportamiento desafiante. Parece que los jóvenes y adolescentes con discapacidades presentan un riesgo mayor de depresión, estrés o ansiedad (sobre todo aquellos con limitaciones más graves), y los que tienen problemas de salud mental pueden presentar un peor funcionamiento adaptativo, antecedentes familiares de enfermedades mentales o

Tabla 734.2

Ejemplos de programas de ejercicios eficaces para niños discapacitados

PROGRAMA	DESCRIPCIÓN	RESULTADOS/COMENTARIOS
Programa de acondicionamiento físico en un centro y programa en casa*	Niños con distintos tipos de discapacidad Ejercicio en grupo: 2 veces/semana durante 14 semanas; calentamiento, ejercicio aeróbico, estiramientos, relajación Programa en casa: 2 veces/semana durante 12 semanas, utiliza videos con ejercicios	Mejora la eficiencia al caminar, la fuerza y la función en general El tratamiento en grupo es más eficaz, tanto en los resultados medidos como en la satisfacción
Programa de ejercicios aeróbicos acuáticos en grupo†	Niños con distintos tipos de discapacidad, >50% pueden caminar 2 veces/semana durante 14 semanas Ejercicios recreativos para alcanzar una frecuencia cardíaca deseada; programa de fortalecimiento acuático	Mejora la deambulación/carrera, pero no la fuerza en pruebas isométricas Es necesaria la presencia de adultos que comprueben que se mantienen las frecuencias cardíacas deseadas
Clases de entrenamiento en grupo‡	Niños con parálisis cerebral que puedan caminar 2 veces/semana durante 4 semanas Calentamiento, circuito de entrenamiento por estaciones (cinta, equilibrio, escaleras, ejercicios de cadena cinética cerrada)	Mejora la fuerza muscular, la movilidad y el funcionamiento a excepción de las pruebas de movimientos finos; la mejora se mantiene 8 semanas después Dirigido y controlado por terapeutas
Entrenamiento de la fuerza§	Niños con parálisis cerebral, incluidos todos los que puedan caminar con dispositivos de ayuda 3 veces/semana durante 6 semanas Programa de entrenamiento progresivo de la fuerza llevado a cabo en casa	Mejora la percepción de la fuerza, la deambulación, el uso de escaleras y efectos psicológicos positivos Controlado por un médico, que también debe resolver los problemas; algunos requieren la implicación directa de los padres
Programa de caminar-carrera ligera	Niños con síndrome de Down 3 veces/semana durante 10 semanas Sesiones de 30 minutos, alcanzando el 65-70% de la frecuencia cardíaca máxima	Es complicado promover un aumento de la intensidad de la actividad Mejora el mejor tiempo y el grado de ejercicio, pero no la capacidad aeróbica; mejora la deambulación
Programa de entrenamiento en cinta¶	Niños con discapacidad intelectual Diario durante 2 meses Uso progresivo de la cinta; objetivo de 20-30 minutos	Mejora la frecuencia cardíaca con la actividad y en reposo Desarrollado y controlado por terapeuta, aplicado por personal de la comunidad
Ejercicio guiado por compañeros**	Adolescentes con discapacidad intelectual 2 veces/semana durante 15 semanas Adolescentes con y sin discapacidad por parejas se ayudan mutuamente durante 1 hora de ejercicio aeróbico, pesas y flexibilidad	Mejora el encorvamiento del tronco, la deambulación en 6 minutos y el índice de masa corporal Alta tasa de asistencia, peor cumplimiento con las pesas

*Fragala-Pinkham MA, Haley SM, Rabin J, Kharasch VS: A fitness program for children with disabilities, *PhysTher* 85(11):1182–1200, 2005.

†Fragala-Pinkham M, Haley SM, O'Neil ME: Group aquatic aerobic exercise for children with disabilities, *Dev Med Child Neurol* 50(11):822–827, 2008.

‡Blundell SW, Shepherd RB, Dean CM, Adams RD, Cahill BM: Functional strength training in cerebral palsy: a pilot study of a group circuit training class for children aged 4-8 years, *ClinRehabil* 17(1):48–57, 2003.

§McBurney H, Taylor NF, Dodd KJ, Graham HK: A qualitative analysis of the benefits of strength training for young people with cerebral palsy, *Dev Med Child Neurol* 45(10):658–663, 2003.

||Millar AL, Fernhall B, Burkett LN: Effects of aerobic training in adolescents with Down syndrome, *Med Sci Sports Exerc* 25(2):270–274, 1993.

¶Lotan M, Isakov E, Kessel S, Merrick J: Physical fitness and functional ability of children with intellectual disability: effects of a short-term daily treadmill intervention, *ScientificWorldJournal* 4:449–457, 2004.

**Stanish HI, Temple VA: Efficacy of a peer-guided exercise programme for adolescents with intellectual disability, *J Appl Res Intellect Disabil* 25(4):319–328, 2012.

estar diagnosticados de un trastorno del espectro del autismo. Los adolescentes con discapacidades físicas participan en menos actividades sociales, tienen menos amigos íntimos y hacen menos planes para seguir estudiando. Existe el riesgo de que este aislamiento se continúe en la vida adulta. Puede plantearse el uso de medicamentos, aunque su eficacia no está garantizada y sus efectos secundarios indeseados pueden provocar más problemas de salud. Para obtener asesoramiento es necesaria una cobertura por parte del seguro sanitario o una financiación discrecional.

Las actividades de ocio y recreativas proporcionan un apoyo social, mecanismos adicionales para afrontar el estrés y la capacidad de desarrollar habilidades sociales y una identidad personal más fuerte. Las niñas discapacitadas tienden a participar en actividades sociales o basadas en habilidades, mientras que los niños se decantan por las actividades físicas; la participación se reduce a medida que crecen. En general, fomentar la socialización a través de actividades de ocio, actividades recreativas o deportes y actividad física puede ser parte de una visita de salud de rutina.

SALUD DENTAL

Con frecuencia se desatiende la salud dental de los niños discapacitados. Las principales deficiencias se observan en la asistencia dental continuada o específica (no en los servicios preventivos) y en el hecho de que esta desatención puede asociarse a la gravedad del trastorno o a unos ingresos reducidos. La gravedad de la afectación también puede predecir el grado en que los padres están interesados en la educación relacionada con la salud bucal y, de hecho, participar en los esfuerzos de salud bucal. Un comportamiento desafinante a menudo limita la asistencia dental; el uso de técnicas de gestión del comportamiento y programas educativos ha demostrado eficacia en la facilitación de la asistencia dental, tanto preventiva como suplementaria.

FUNCIÓN DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS

Los médicos de atención primaria y otros profesionales deberían preocuparse por promover la salud y las conductas saludables en niños y adolescentes con discapacidades, así como en sus familias (tabla 734.3). Una vez que se hayan abordado las discusiones iniciales, puede indicarse la derivación a profesionales de la salud con experiencia en modificaciones necesarias para un enfoque más personalizado para la promoción de la salud.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

734.1 Ventilación mecánica domiciliaria y dependencia tecnológica

Robert J. Graham

Véase también el capítulo 446.4.

Los niños con dependencia tecnológica representan una cohorte particularmente compleja y potencialmente vulnerable de niños con necesidades especiales de atención médica (CSHCN).

Tras la decisión de buscar apoyos tecnológicos para un niño, la realidad de la atención domiciliaria es desalentadora. Este capítulo, junto con el de Ventilación mecánica a largo plazo (v. cap. 446.4), proporciona un abordaje al considerar las disposiciones para el CSHCN y sus familias.

Tabla 734.3 Conductas saludables deseables en niños discapacitados

OBJETIVO DE SALUD	IMPORTANCIA PARA LOS NIÑOS DISCAPACITADOS
Prevención general	<ul style="list-style-type: none"> Reconocer los riesgos de las conductas menos saludables y los factores que dificultan y facilitan los cambios y la participación en las conductas Cubrir los asuntos que afectan a los niños en general; ofrecer asesoramiento en el contexto de la discapacidad o situación específica Vigilar específicamente la aparición de maltrato o violencia Proporcionar la información habitual para los adolescentes sobre consumo de tabaco, alcohol, drogas y relaciones sexuales; derivar si no es posible Vigilar la aparición de enfermedades relacionadas de forma específica con la discapacidad; puede ser necesaria la derivación
Actividad física	<ul style="list-style-type: none"> Promover el ejercicio y la actividad física; hay que establecer expectativas acerca de la actividad Comprobar que la familia y el niño/adolescente conocen sus beneficios y las posibles adaptaciones para realizar la actividad Revisar la necesidad de cambios en la dieta Valorar la participación de profesionales de la rehabilitación
Nutrición y obesidad	<ul style="list-style-type: none"> Reconocer que la obesidad puede dar lugar a limitaciones y que puede deberse a unos malos hábitos alimentarios y a una actividad física reducida Siga el porcentaje de grasa corporal de manera consistente, reconociendo la necesidad de medidas precisas o limitaciones de las medidas (p. ej., peso, IMC, grosor del pliegue cutáneo, otras medidas tradicionales) en muchas condiciones de discapacidad Comprobar que la familia y el niño/adolescente conocen lo que es una nutrición saludable Valorar la derivación a un nutricionista u otro profesional para que el paciente y su familia se adhieran a las conductas siguiendo un modelo o unas directrices Revisar la necesidad de aumentar el grado de actividad física junto con cambios en la dieta
Salud emocional	<ul style="list-style-type: none"> Preguntar si existe sensación de ansiedad/depresión, medidas para gestionar el estrés y capacidad de adaptación, soporte social Valorar tratamiento farmacológico y asesoramiento según el efecto esperado, controlar los efectos directos y secundarios; valorar la derivación, siempre que esté cubierta por el seguro médico Valorar actividades recreativas y de ocio para fomentar el apoyo social y la capacidad de desarrollar habilidades sociales
Recreación y ocio	<ul style="list-style-type: none"> Preguntar acerca de las actividades sociales fuera de casa; destacar la importancia de desarrollar habilidades sociales, el sentido de identidad y el apoyo Valorar la derivación a programas comunitarios o a profesionales de la rehabilitación
Salud dental	<ul style="list-style-type: none"> Tener en cuenta la salud dental más allá de la prevención Sugerir estrategias de comportamiento en caso de problemas para acudir a las citas con el dentista; derivar a los servicios odontológicos en caso necesario

PREPARACIÓN

Existen retos emocionales asociados con la integración de los apoyos tecnológicos en la atención «de rutina» y asumir un papel como padre y responsable de atención médica. Sin embargo, abordar las necesidades prácticas puede ayudar a reducir parte de la ansiedad, así como permitir que las familias se concentren o revisen los objetivos globales de atención, calidad de vida y el papel de la tecnología. La familia deberá considerar cada una de las siguientes implicaciones.

Financiera (p. ej., seguros, subsidios, financiación alternativa y empleo parental): Independientemente de los recursos personales, la mayoría de las familias con niños que requieren asistencia tecnológica tienen cierto grado de carga financiera. Estos costes surgen del desembolso directo de equipos y medicamentos, pérdida de tiempo de trabajo o necesidad de descontinuar/cambiar vocaciones, adaptaciones en el hogar y otros costes indirectos. Acceder a un asesor financiero o administrador de casos puede ayudar a identificar y guiar a través de recursos locales, estatales y federales. También se deben pagar consideraciones adicionales a fideicomisos personales, testamentos y planificación patrimonial, ya que todo esto tiene implicaciones para los beneficios a largo plazo y los apoyos financieros para el individuo con necesidades especiales de atención médica.

Equipo y suministros: Idealmente, el equipo destinado para su uso en el hogar se probará antes de llevarlo al domicilio. Deberán hacerse pruebas que aseguren una función adecuada, así como cualquier tolerancia. Se debe confirmar la compatibilidad eléctrica con el servicio a domicilio. El suministro de dispositivos de reserva (p. ej., tubos de traqueotomía que incluyen un tamaño más pequeño para un posible plan de contingencia, baterías para ventiladores y tanques de oxígeno portátiles para complementar los concentradores de oxígeno eléctricos), así como suministros de emergencia (p. ej., bolsas respiratorias autoinflables, epinefrina para los niños en los que se debe confirmar los antecedentes de alergia o la medicación antiepileptica profiláctica para los propensos a las crisis epilépticas). Los suministros y las recargas de medicamentos deben ser suficientes para permitir la programación de visitas de seguimiento. Los proveedores responsables de la recertificación o reordenamiento deben ser identificados.

Capacitación: Los estándares para la capacitación y la adquisición de competencias varían entre las instituciones y entre los proveedores. Las familias y sus equipos médicos deben llegar a un acuerdo sobre la preparación mínima de seguridad y el número de partes responsables disponibles para ayudar en el hogar. La capacitación en el hospital sobre el uso y la solución de problemas del ventilador, la atención en línea central, el intercambio y la aspiración de tubos de traqueotomía, el cuidado de heridas y otras intervenciones podrían incluir clases básicas de soporte vital, sesiones 1 a 1 con enfermeras, terapeutas respiratorios u otro personal, con simulación práctica o maniquí. Asumir la atención completa de las familias mientras están en el hospital puede ser instructivo para todos los interesados y tranquilizar a las familias; la reproducción de los cuidados de atención domiciliaria bajo supervisión antes del alta es ideal.

Personal de apoyo adicional: Los servicios de enfermería a domicilio, cuidados paliativos, asistentes de cuidado personal, familiares y amigos representan recursos adicionales para el niño y su familia. Las asignaciones varían según la edad, la independencia, la afección médica, la dependencia tecnológica, los objetivos de atención y otros factores del niño. Estas personas pueden requerir una capacitación adicional, pero aumentar el número de proveedores de atención domiciliaria competentes es crucial para la seguridad y la consistencia de la atención. Al considerar la provisión de atención domiciliaria, las familias deben tener en cuenta el tipo de personal y cómo los apoyos adicionales le permitirían al niño asistir a la escuela, a los padres trabajar o mantener el hogar, continuar la atención cuando el parente está enfermo o incapacitado, o ayudar con otros niños.

Monitorización: La observación directa continua no es práctica o deseable, en el entorno comunitario. Los proveedores y las familias deben acordar el equilibrio de la monitorización extrínseca (p. ej., oximetría de pulso y frecuencia cardíaca) y las alarmas intrínsecas del dispositivo (p. ej., ventilación por minuto alta y baja, desconexión y rangos de presión en un ventilador), según los riesgos individuales del niño así como las circunstancias ambientales. Por lo general, la capnografía no está disponible, excepto en casos de síndromes de hipovenilación central, pero puede complementar a la oximetría. Los monitores de audio y video se pueden

usar para aumentar la vigilancia y pueden ayudar a las familias en sus actividades de la vida diaria. La fatiga de alarmas, tal como la experimentan el personal hospitalario, también debe discutirse, ya que puede conllevar grandes consecuencias cuando los recursos no son tan sólidos.

Adaptaciones en el entorno de atención domiciliaria: Pueden ser necesarias modificaciones en el hogar para facilitar la atención y optimizar la seguridad. Las rampas para el acceso de sillas de ruedas permitirán la entrada y la salida, y los sistemas de elevación pueden minimizar la carga física y el riesgo de lesiones para los cuidadores. Las puertas se pueden ampliar para permitir el acceso a múltiples habitaciones, y se pueden necesitar baños y aseos alternativos. Es posible que se requieran actualizaciones del sistema eléctrico con conexión a tierra y mayor amperaje para algunos equipos.

Transporte: La planificación del alta para un niño con dependencia tecnológica debe incluir el transporte a la escuela, programas comunitarios, actividades familiares de rutina y servicios médicos programados o urgentes. La proximidad (rural o urbana), la movilidad del niño, el clima y la necesidad de monitorización en ruta son otras consideraciones a tener en cuenta. Se pueden comprar asientos o camas adaptables. Los vehículos personales pueden necesitar modificaciones costosas, incluidos ascensores e inversores de potencia. También pueden requerir asignaciones para que una persona conduzca mientras que otra, enfermera, padre o asistente de cuidado, atienda al niño. Si viaja largas distancias, tal vez en vacaciones, la planificación puede incluir la identificación de hospitales a lo largo de la ruta y las empresas de equipos recíprocos para ayudar con necesidades de suministro inesperadas.

Transporte aéreo: Si una familia prevé un viaje en avión, se deben hacer planes de contingencia para el soporte de oxígeno en altitud, teniendo presente que la mayoría de las aerolíneas comerciales presurizan sus cabinas al equivalente de 7.000 a 8.000 pies. Las fuentes de oxígeno portátiles pueden tener menos capacidad de flujo en litros que los dispositivos fijos o domésticos. El espacio y los suministros limitados durante el vuelo también hay que tenerlos en cuenta. Las sillas de ruedas eléctricas tienden a sufrir daños cuando se colocan en bodegas de carga, y los equipos de tierra probablemente requieran instrucciones explícitas. Es posible que los cuidadores necesiten escribir cartas para la seguridad del aeropuerto y las aerolíneas para el exceso de equipaje, equipos electrónicos, medicamentos y la asignación de líquidos. Las familias también pueden considerar enviar suministros adicionales al destino final por adelantado.

Estresores ambientales: Las temperaturas extremas, el calor o el frío, la variabilidad de la humedad y otras variables ambientales pueden afectar en gran medida el bienestar de un niño con insuficiencia cardiorrespiratoria subyacente u otras necesidades especiales de atención médica. Se pueden requerir adaptaciones en el hogar para permitir el control climático de la habitación del niño. Las familias pueden considerar precalentar o enfriar vehículos para excursiones de rutina, y las limitaciones en las actividades diarias están justificadas a veces. Las necesidades de hidratación aumentada deben revisarse con los proveedores médicos, junto con el protector solar de rutina y las medidas preventivas.

La preparación para la transición al entorno de atención domiciliaria puede incluir un periodo de estabilidad, según las circunstancias y las preferencias familiares. Establecer un periodo de estabilidad, cuando no ha habido necesidad de alterar los soportes, puede minimizar los reingresos no planificados.

RECURSOS DE LA COMUNIDAD

La transición de la instalación de cuidados agudos o rehabilitación al entorno de atención domiciliaria a menudo es anticipada y bienvenida. Este paso también puede ser aterrador y abrumador, ya sea como primera vez que se está en casa o como vuelta al domicilio después de una enfermedad aguda o una cirugía planificada. Los proveedores hospitalarios pueden asociarse con las familias para aliviar un poco la ansiedad y evitar posibles dificultades a través del compromiso proactivo. El traspaso a pacientes externos y partes interesadas de la comunidad puede incluir lo siguiente:

Práctica médica comunitaria: Actualizaciones en listas de problemas, seguimiento planeado, necesidades de medicamentos y equipos, mantenimiento de salud de rutina y medidas preventivas (p. ej., inmunizaciones), consideraciones especiales para la nutrición, identificación de proveedores especializados y cronogramas de seguimiento, y casos riesgos específicos

Primeros respondedores: Confirmación de que la familia tiene la capacidad de llamar a los servicios de emergencia, comunicarse con la policía y los servicios de ambulancia para describir las necesidades básicas, intervenciones o precauciones especiales para condiciones específicas, identificación del equipo que puede necesitar llevarse con el niño en caso de una emergencia, determinación del destino de emergencia (es decir, hospital local o centro de referencia) y aclaración del estado de reanimación y terapias de soporte vital.

Programas de terapia: Los terapeutas físicos, ocupacionales, del habla y del lenguaje y otros se benefician de las evaluaciones hospitalarias, así como de las expectativas, restricciones e incertidumbres.

Programas educativos/escuelas/habilitación diurna: La integración en los servicios comunitarios requiere la evaluación de las necesidades de desarrollo, así como posibles entornos adaptativos, equipos, servicios, personal, transporte y servicios para todas las edades.

Energía y agua: Alertar a las autoridades locales de vivienda, sociales, de energía y agua sobre las necesidades médicas puede facilitar la priorización de la restauración del servicio durante desastres naturales u otras interrupciones, así como identificar programas para sufragar los costes derivados de un mayor uso eléctrico por la tecnología (p. ej., ventiladores domiciliarios, concentradores de oxígeno y control de clima).

Las familias pueden encontrar recursos adicionales a través de instituciones religiosas, grupos sin ánimo de lucro y de defensa (p. ej., Kiwanas, Shriner, Boy Scouts) y entidades específicas de cada enfermedad, como la Asociación de Distrofia Muscular. El acercamiento a otras familias en circunstancias similares también puede ser útil con la advertencia de que sus recomendaciones reflejan sus propios objetivos y la experiencia vivida con necesidades especiales de atención médica.

CUIDADOS SUBAGUDOS

Los recursos locales para servicios médicos deben identificarse con anticipación. Estos comienzan con la atención primaria y se extienden a los hospitales locales y regionales. Es importante determinar la gama de servicios disponibles, así como identificar proveedores específicos que se familiaricen con un caso determinado. El niño con dependencia de la tecnología experimentará enfermedades intercurrentes o accidentes inesperados que requieran evaluación, pero que no siempre necesitan transporte para atención terciaria o centros de referencia. Los planes de atención individual se pueden desarrollar en conjunto con la familia y los proveedores locales y pueden incluir umbrales para la transferencia.

Las familias también deben considerar traer equipos y suministros para el hogar cuando se presenten en entornos de atención urgente y aguda. Los dispositivos, como las máscaras de presión positiva de vía aérea bifásica (BiPAP) y las máquinas asistentes de tos, o los medicamentos en formulación personalizada pueden no estar disponibles en todas las instalaciones. Las evaluaciones a corto plazo pueden prolongarse, y la falta de atención de rutina puede agravar los problemas inmediatos.

URGENCIAS Y CUIDADOS AGUDOS

Los proveedores y las familias deben reconocer que los CSHCN corren el riesgo de sufrir hospitalizaciones recurrentes. La progresión de enfermedades subyacentes (p. ej., insuficiencia cardiaca), las intervenciones quirúrgicas planificadas (p. ej., instrumentación espinal, vigilancia broncoscópica, liberación de tendones) o enfermedades agudas superpuestas (p. ej., neumonía, gastroenteritis, apendicitis, convulsiones recurrentes) pueden requerir reingreso. Los niños que dependen de la tecnología tienen una mayores probabilidades de precisar servicios de cuidados críticos debido a la naturaleza de sus necesidades, así como a su vulnerabilidad. Los problemas evitables relacionados con los equipos pueden obviarse mediante la planificación descrita anteriormente. Una vez hospitalizados, los CSHCN tienen un mayor riesgo de error médico y se ven sometidos a más intervenciones en comparación con los niños sanos. Se debe alentar a los padres para desarrollar un pasaporte médico y una lista de referencia de proveedores para facilitar la comunicación y la coherencia de la atención. Puede ser útil hacer referencia a pautas de atención establecidas y, nuevamente, desarrollar planes de atención individualizados.

CALIDAD DE VIDA

Los CSHCN de creciente complejidad y dependencia tecnológica están aumentando en el entorno de la atención domiciliaria debido a los avances en la atención médica, la toma de decisiones compartidas, los servicios comunitarios y, lo más notable, los esfuerzos de atención extensiva, vigilante y proactiva de sus familias. Las adaptaciones permiten la participación en todos los aspectos de las actividades familiares, escolares y comunitarias. Si bien la trayectoria individual y las necesidades posteriores pueden ser difíciles de predecir, todos los interesados deben reconocer el impacto de la atención crónica en la unidad familiar y la calidad de vida relacionada con la salud. La evolución de un hogar médico para esta cohorte de niños requerirá disposiciones para la salud mental familiar, el apoyo de los hermanos, el alivio y otras medidas para optimizar los resultados.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 735

Población pediátrica y salud ambiental

Ruth A. Etzel

CAMBIO CLIMÁTICO GLOBAL

El objetivo principal de los pediatras es la prevención. Un gran desafío de la prevención en el siglo XXI es el cambio climático global. La evaluación del Panel Intergubernamental sobre Cambio Climático concluyó con el consenso científico de que la Tierra está experimentando un cambio climático global adverso y que las contribuciones antropogénicas (debiditas al hombre) son significativas. Estos cambios climáticos están creando condiciones que afectan a la salud pública, con impactos desproporcionados en ciertas etapas de la vida, incluidos los niños. Los niños son especialmente vulnerables a los impactos del cambio climático porque sus cuerpos están creciendo y desarrollándose, tienen comportamientos e interacciones únicos con su entorno y deben confiar en los padres o cuidadores para satisfacer sus necesidades básicas. El cambio climático afectará a la salud de los niños como resultado de su exposición a temperaturas elevadas; los eventos climáticos extremos más frecuentes, graves o de mayor duración; las tasas de transmisión de enfermedades transmitidas por alimentos, agua y vectores; el aumento en la contaminación del aire por mohos, polenes y la quema de combustibles fósiles; y los estresantes de la salud mental (fig. 735.1). Se espera que los desastres naturales, como las inundaciones y los huracanes, las viviendas con humedad y las enfermedades relacionadas con las micotoxinas empeoren a medida que aumentan las temperaturas y el nivel del mar. Probablemente, los impactos se sentirán más entre los niños pequeños y aquellos que viven en la pobreza. La necesidad de reducir el dióxido de carbono en el medio ambiente ha obligado a muchos países a firmar el Acuerdo de París. Las acciones individuales son un paso necesario en la reducción del dióxido de carbono. Los padres y cuidadores también pueden esforzarse por reducir la huella de carbono de su familia. También pueden proteger la salud de los niños verificando el índice de calidad del aire y los recuentos de polen y limitando el tiempo de juego al aire libre de los niños si los niveles son altos. Los padres pueden observar signos de deshidratación o aumento de la temperatura en sus hijos, y pueden prevenir las picaduras de garrapatas y mosquitos mediante el uso de repelentes de insectos y ropa protectora. Los pediatras y aquellos que cuidan a los niños pueden realizar una importante labor a nivel comunitario, nacional e internacional.

PELIGROS AMBIENTALES LOCALIZADOS

Las exposiciones localizadas a una amplia variedad de agentes químicos, biológicos y físicos también pueden dañar a los niños. Las numerosas epidemias de enfermedades por agentes químicos, biológicos y físicos (tanto naturales como artificiales) durante los últimos 80 años han documentado una variedad de resultados adversos entre los niños (tabla 735.1). Algunas epidemias, como las causadas por la liberación nocturna de isocianato de metilo de una fábrica en Bhopal, India, la fusión nuclear en Chernobyl y la contaminación por melamina de la fórmula infantil en China, recibieron una atención generalizada y aumentaron la conciencia de los padres y pediatras sobre los peligros en el medio ambiente. Para muchas personas, la palabra *epidemia* evoca imágenes de salas de aislamiento hospitalario, saneamiento deficiente y enfermedades infecciosas de rápida propagación. Las epidemias de origen ambiental a menudo han servido para dilucidar nuevos peligros para los niños. Muchos de los productos químicos utilizados habitualmente, que se consideran tóxicos para los niños, se identificaron inicialmente cuando un grupo de niños estuvo expuesto y desarrolló síntomas durante un periodo de tiempo relativamente corto. Desafortunadamente, los niños sirvieron como «canarios en una mina de carbón» para indicar que los químicos específicos (incluyendo talio, mercurio, arsénico y plomo) contenidos en productos para niños como enjuagues de pañales, polvos para la dentición y agentes

depilatorios representaban una amenaza para su salud. La comparación de los niños con los canarios es adecuada: tras las explosiones de minas subterráneas, los mineros han utilizado a los canarios, a lo largo de la historia reciente, para ayudar a detectar niveles elevados de gas de monóxido de carbono. Los canarios fueron «detectores de monóxido de carbono» útiles, debido a su elevada frecuencia respiratoria y su alto metabolismo, haciéndolos más sensibles a los efectos de los gases, incluido el monóxido de carbono. Del mismo modo, los niños pequeños tienen una frecuencia respiratoria rápida y un gasto metabólico alto, y pueden ser más sensibles que los adultos a los agentes químicos ambientales.

La tabla 735.1 resume los principales incidentes de intoxicación ambiental que han afectado a los niños. Las características de la exposición ambiental, la edad y la etapa de desarrollo del niño afectan a la probabilidad de desarrollar problemas de salud. Después de la liberación de isocianato de metilo (utilizado en la producción de algunos pesticidas) en Bhopal en 1984, se estima que 200.000 niños, que vivían cerca de la planta química, se vieron afectados por la liberación del gas (ver tabla 735.1). El gas isocianato de metilo es 1,4 veces más pesado que el aire; por lo que, las concentraciones más altas del gas se encontraban cerca del suelo o el piso. Debido a su baja estatura, el aire que respiran los niños está más cerca del suelo o del piso que el aire que respiran los adultos; por tanto, los niños, probablemente, inhalaron concentraciones más altas del gas tóxico. Los niños expuestos a los mismos niveles de isocianato de metilo que los adultos pueden haber recibido dosis más grandes, porque tienen una relación entre la superficie pulmonar y el peso corporal relativamente mayor y una relación de volumen minuto por peso más alta. Basándose en cada uno de los eventos de envenenamiento enumerados en la tabla 735.1, se tomaron precauciones adicionales para evitar la exposición innecesaria de los niños al producto específico o químico implicado.

Aunque las intoxicaciones más importantes, como las enumeradas en la tabla 735.1, han causado una morbilidad y una mortalidad considerable en los niños, los riesgos para la salud ambiental también pueden tener efectos más sutiles que pueden no manifestarse hasta más adelante en la vida. Además de las exposiciones recibidas durante los grandes brotes, los niños reciben dosis más pequeñas de productos químicos casi a diario a través del agua que beben, los alimentos que comen y el aire que respiran. Debido a su vulnerabilidad única, pueden presentar síntomas de estas exposiciones antes que los adultos.

TOXINAS FRENTE A TÓXICOS

Una toxina es una sustancia venenosa producida naturalmente por un organismo vivo (p. ej., aflatoxina). Un tóxico es una sustancia venenosa producida por los humanos o introducida en el medio ambiente por la actividad humana (p. ej., dioxinas). Los productos químicos sintéticos se denominan tóxicos.

MICOTOXINAS

La exposición de los niños a las micotoxinas, que son las toxinas producidas por ciertos hongos en los granos, frutos secos y otros cultivos, probablemente aumentará a medida que el clima cambie, porque su producción está influenciada por la temperatura, la humedad y la lluvia. La exposición a las micotoxinas da como resultado diferentes efectos sobre la salud, que dependen de la ruta de exposición. La exposición a través de la comida y la bebida puede provocar enfermedades gastrointestinales, temblores y cáncer en la edad adulta; la exposición a través de la respiración puede provocar enfermedades respiratorias agudas durante la infancia. También hay una evidencia emergente que vincula las exposiciones a micotoxinas entre los niños, especialmente en los países en desarrollo, con el retraso en el crecimiento.

Condiciones pediátricas relacionadas con exposiciones a micotoxinas

Las exposiciones a las micotoxinas se han relacionado con al menos dos afecciones que afectan a los niños: los defectos del tubo neural y la hemorragia pulmonar aguda.

Defectos del tubo neural

Los estudios de una epidemia de defectos de nacimiento en 1990, en el sur de Texas, sugirieron una asociación entre la ingestión materna durante el

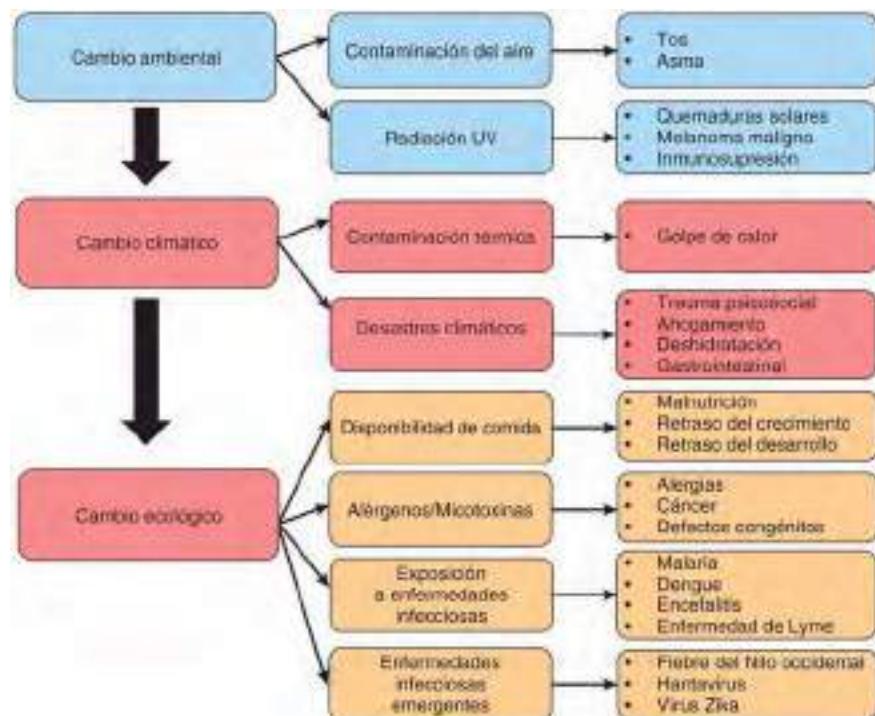


Fig. 735.1 La relación entre el cambio ambiental, el cambio climático, el cambio ecológico y la salud de los niños. (De Bunyavanich S, Landrigan CP, McMichael AJ, Epstein PR: The impact of climate change on child health, *Ambul Pediatr* 3:44-52, 2003, Fig. 2.)

Tabla 735.1 Epidemias de enfermedades ambientales que afectaron a niños

CONTAMINANTE	VEHÍCULO	FECHA	PAÍS	ENFERMOS APROX.	ENFERMEDAD	MUERTES APROX.
Talio	Agentes depilatorios	1930	Granada	16	Talotoxicosis	13
Metilmercurio	Pescado y moluscos	1956	Japón	2.265	Parálisis cerebral	1.784
Arsénico	Leche en polvo contaminada	1955	Japón	11.778	Fiebre, diarrea con piel más oscura, abdomen hinchado	113
Hexaclorobenceno	En leche materna de mujeres que, tras el embarazo, comieron semillas de grano tratadas con HBC	1957	Turquía	200 aprox.	Pembe Yara (llagas rosas) exantema, debilidad, convulsiones	200 aprox. <2 años
Metil isocianato	Escape de una planta química	1984	India	200.000 <15 años	Tos, irritación ocular, muerte por asfixia	2.500-5.000 de todas las edades
Dioxina	Explosión de una planta química	1976	Italia	193 (88%)	Cloracné	0
Radiación	Chernobyl	1986	Ucrania	4.000 <18 años	Cáncer de tiroides	8 aprox.
Radiación	Desguace de un aparato médico robado de un hospital	1987	Goiânia Brasil	249	Síndrome de irradiación aguda	4 (1 niño)
Aflatoxina	Cereal	2004	Kenia	317	Aflatoxicosis	125
Melamina	Fórmula infantil	2008	China	290.000	Cálculos renales	6
Plomo	Explotación minera de oro a pequeña escala	2010	Nigeria	>2.000	Convulsiones, muerte	200

embarazo de altos niveles de fumonisina, presente universalmente en el maíz y en productos a base de maíz, y algunos defectos de nacimiento como la anencefalia y la espina bífida. Se sabe que las fumonisinas interfieren en la absorción celular de folato.

Hemorragia pulmonar infantil

Varios estudios sobre una epidemia de hemorragia pulmonar aguda, acaecida en 1994 en Cleveland, Ohio, documentaron una asociación nueva entre la hemorragia pulmonar potencialmente mortal y la presencia del moho toxigénico *Stachybotrys* en hogares dañados por agua en los que vivían bebés. El *Stachybotrys* produce micotoxinas que son solubles en lípidos y se absorben fácilmente por las vías respiratorias, así como una hemolisina y varias proteínas que pueden degradar el colágeno vascular. En los años siguientes, el *Stachybotrys* y otros hongos toxigénicos, incluido la *Trichoderma*, se

han asociado con hemorragia pulmonar aguda entre los lactantes en otras áreas de Estados Unidos y Nueva Zelanda. Los pulmones de los bebés, que crecen rápidamente, parecen ser vulnerables a los efectos de las micotoxinas tricotecenas producidas por *Stachybotrys* y *Trichoderma*.

ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR ALIMENTOS CAUSADAS POR EXPOSICIONES AMBIENTALES

La contaminación de los alimentos con virus y bacterias es una causa importante de enfermedades infantiles transmitidas por los alimentos (v. cap. 366). Los niños también corren el riesgo de una variedad de peligros no infecciosos transmitidos por los alimentos en el medio ambiente, que incluyen peligros naturales como las micotoxinas y los contaminantes orgánicos persistentes sintéticos como las dioxinas (v. cap. 737; **tabla 735.2**).1.2

Tabla 735.2 Enfermedades transmitidas por alimentos (no infecciosas)

ETIOLOGÍA	PERÍODO DE INCUBACIÓN	SIGLOS Y SÍNTOMAS	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	ALIMENTOS ASOCIADOS	PRUEBAS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Antimonio	5 min-8 h, normalmente <1 h	Vómitos, sabor metálico	Normalmente autolimitado	Envases metálicos	Identificación del metal en la bebida o la comida	Tratamiento de soporte
Arsénico	Pocas horas	Vómitos, cólicos, diarrea	Varios días	Comida contaminada	Orina; puede causar eosinofilia	Lavado gástrico BAL (dimercaprol)
Cadmio	5 min-8 h, normalmente <1 h	Náuseas, vómitos, mialgias, aumento de la salivación, dolor de estómago	Normalmente autolimitado	Marisco, ostras, almejas, langosta, cereales, cacahuetes	Identificación del metal en la comida	Tratamiento de soporte
Ciguatera por pescado contaminado (toxina ciguatera)	2-6 h	GI: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea	Días a semanas o meses	Una variedad de pescados de arrecife, mero, pargo rojo, serviola y barracuda (el más común)	Radioanálisis de toxina en peces o historia clínica consistente	Tratamiento de soporte, manitol IV; los niños son más vulnerables
	3 h	Neurológico: parestesias, inversión de calor y frío, dolor, debilidad				
	2-5 días	Cardiovascular: bradicardia, hipotensión, aumento de alteraciones en la onda T				
Cobre	5 min-8 h, normalmente <1 h	Náuseas, vómitos, vómitos azules o verdes	Normalmente autolimitado	Envases metálicos	Identificación del metal en la comida y la bebida	Tratamiento de soporte
Mercurio	1 semana o más	Entumecimiento, debilidad de las piernas, parálisis espástica, daño de la visión, ceguera, coma. Las mujeres embarazadas y los fetos en desarrollo son especialmente vulnerables	Puede ser prolongado	Peces expuestos a mercurio orgánico, cereales tratados con fungicidas con mercurio	Ánalysis de sangre, pelo	Tratamiento de soporte
Toxinas fúngicas, de corta duración (museinol, muscarina, psilocibina, coprinus atramentarius, ácido iboténico)	<2 h	Vómitos, diarrea, confusión, alteraciones visuales, salivación, diaforesis, alucinaciones, reacción similar al disulfiram	Autolimitado	Setas silvestres (cocinarlos puede no destruir estas toxinas)	Síndrome típico e identificación del hongo o muestra de la toxina	Tratamiento de soporte
Toxinas fúngicas, de larga duración (amanitina)	4-8 h diarrea; 24-48 h horas hepática	Diarrea, dolor abdominal, calambres, desemboca en fallo hepático y renal	Generalmente mortal	Setas	Síndrome típico e identificación del hongo y/o muestra de la toxina	Tratamiento de soporte, amenazante para la vida, puede necesitar cuidados intensivos
Toxicidad por nitritos	1-2 h	Náuseas, vómitos, cianosis, cefalea, mareo, debilidad, pérdida de conocimiento, sangre de color marrón chocolate	Generalmente autolimitado	Carnes curadas, cualquier comida contaminada, espinacas expuestas a una nitrificación excesiva	Ánalysis de comida, sangre	Tratamiento de soporte, azul de metileno
Pesticidas (organofosforados o carbamatos)	Pocos minutos a pocas horas	Náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea, cefalea, nerviosismo, visión borrosa, sacudidas, convulsiones, salivación y miosis	Generalmente autolimitado	Cualquier comida contaminada	Ánalysis de comida, sangre	Atropina:2-PAM (Pralidoxima) se utiliza cuando la atropina no es capaz de controlar los síntomas y rara vez es necesaria en la toxicidad por carbamato

Tabla 735.2 Enfermedades transmitidas por alimentos (no infecciosas) (cont.)

ETIOLOGÍA	PERÍODO DE INCUBACIÓN	SÍGNOS Y SÍNTOMAS	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	ALIMENTOS ASOCIADOS	PRUEBAS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Pez globo (tetrodotoxina)	<30 min	Parestesias, vómitos, diarrea, dolor abdominal, parálisis ascendente, fallo respiratorio	La muerte ocurre generalmente en 4-6 h	Pez globo	Detección de la tetrodotoxina en el pescado	Amenazante para la vida, puede necesitar soporte respiratorio
Escombroídosis (histamina)	1 min-3 h	Enrojecimiento, exantema, sensación de quemazón en la piel, boca y garganta, mareo, urticaria, parestesias	3-6 h	Pescado: atún, barrilete, caballa, marlín, escolar y dorada	Demostación de histamina en la comida o diagnóstico clínico	Tratamiento de soporte, antihistamínicos
Toxinas de los moluscos (diarreicas, neurotóxicas, amnésicas)	Toxicidad diarreica de los moluscos: 30 min-2 h	Vómitos, diarreas, y dolor abdominal acompañado de escalofríos, cefalea y fiebre	Horas a 2-3 días	Una variedad de moluscos, primariamente mejillones, ostras, vieiras y moluscos de la costa de Florida y del golfo de México	Detección de la toxina en el molusco; cromatografía líquida de alta presión	Tratamiento de soporte, generalmente autolimitado
	Toxicidad neurotóxica de los moluscos: pocos minutos a horas	Hormigueo y entumecimiento de los labios, lengua y garganta, dolores musculares, mareo, inversión de la sensación de frío y calor, diarrea y vómitos				
	Toxicidad amnésica de los moluscos: 24-48 h	Vómitos, diarreas, dolor abdominal y problemas neurológicos como confusión, pérdida de memoria, desorientación, convulsiones, coma				
Toxinas de los moluscos (toxicidad paralítica de los moluscos)	30 min-3 h	Diarrea, náuseas, vómitos que conducen a parestesias de la boca, labios, debilidad, disfasia, disfonía, parálisis respiratoria	Días	Vieiras, mejillones, almejas, berberechos	Detección de la toxina en la comida o en el agua donde se pescó el pez; cromatografía líquida de alta presión	Amenazante para la vida, puede necesitar soporte respiratorio
Fluoruro de sodio	Pocos minutos a 2 h	Sabor salado o jabonoso, entumecimiento de la boca, vómitos, diarrea, pupilas dilatadas, espasmos, palidez, shock, colapso	Generalmente autolimitada	Comida seca (p. ej., leche en polvo, harina, levadura, mezclas de tartas) contaminados con fluoruro de sodio- contienen insecticidas y raticidas	Analisis de los vómitos o del lavado gástrico, análisis de la comida	Tratamiento de soporte
Talio	Pocas horas	Náuseas, vómitos, diarrea, parestesias dolorosas, polineuropatía motora, pérdida de pelo	Algunos días	Comidas contaminadas	Orina, pelo	Tratamiento de soporte
Estaño	5 min-8 h, generalmente <1 h	Náuseas, vómitos, diarreas	Generalmente autolimitado	Envases metálicos	Analisis de la comida	Tratamiento de soporte
Vomitoxina	Pocos minutos a 3 h	Náuseas, cefalea, dolor abdominal, vómitos	Generalmente autolimitado	Cereales como el trigo, maíz, cebada	Analisis de la comida	Tratamiento de soporte
Zinc	Pocas horas	Calambres estomacales, náuseas, vómitos, diarrea, mialgias	Generalmente autolimitado	Envases metálicos	Analisis de la comida, sangre, heces, saliva u orina	Tratamiento de soporte

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and management of foodborne illnesses: a primer for physicians and other health care professionals. MMWR 53(No. RR-4):1-33, 2004.

Aflatoxinas

Las aflatoxinas son sustancias venenosas que se forman como resultado del crecimiento de moho en el cacahuete, el maíz, los higos, las semillas oleaginosas, el tabaco y otros productos. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) ha clasificado la aflatoxina B1 como un carcinógeno del grupo I. La ingestión de niveles elevados de aflatoxina también puede provocar aflatoxicosis aguda, caracterizada por vómitos, dolor abdominal, hepatitis y, a veces, la muerte.

Ocratoxina A

La micotoxina ocratoxina A, producida por muchas especies diferentes de mohos de la familia *Aspergillus*, es tóxica para los riñones. La ocratoxina A contamina muchos alimentos, incluyendo la cebada, el centeno y otros cereales, los alimentos derivados de cereales, la comida seca, las judías, el cacao, el café, la cerveza, el vino, las aves de corral, los huevos, la carne de cerdo y la leche. La ocratoxina A es teratogénica, immunotóxica, genotóxica y mutagénica. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer ha indicado que la ocratoxina es un posible carcinógeno humano (categoría 2B).

Fumonisinas

Las fumonisinas son micotoxinas que pueden contaminar la harina de maíz y los cereales. Se sabe que las fumonisinas interfieren con el metabolismo de los esfingolípidos. El consumo de alimentos contaminados con fumonisinas durante el embarazo se ha relacionado con un mayor riesgo de tener un hijo con un defecto del tubo neural y un mayor riesgo de cáncer de esófago en la edad adulta.

Deoxinivalenol

Esta micotoxina, a menudo llamada vomitoxina porque su efecto predominante es el vómito, puede estar presente en alimentos hechos a base de trigo y maíz. Incluso después de que el grano se hornee o cocine, la vomitoxina conserva su toxicidad. Múltiples epidemias de enfermedad por vómitos que ocurrieron en China entre 1961 y 1985 se asociaron con la ingesta de granos contaminados con vomitoxina. En la India, en 1987, casi 100 personas experimentaron vómitos después de comer productos derivados del trigo que contenían vomitoxina y otras micotoxinas. Para los lactantes, la ingesta diaria tolerable estimada es de 1,5 µg/kg de peso corporal. En Estados Unidos se sospechó la relación entre una epidemia de enfermedad relacionada con la vomitoxina, que afectó a aproximadamente 1.700 niños en edad escolar, con el consumo de burritos que tenían niveles medidos de vomitoxina de 0,3 ppm (el nivel recomendado establecido por la U. S. Food and Drug Administration para adultos es de 1 ppm).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 736

Efectos biológicos de la radiación ionizante en niños

Samuel L. Brady y Donald P. Frush

PRINCIPIOS BÁSICOS

La **radiación ionizante** se produce cuando la energía es absorbida en un átomo de tal manera que libera un electrón ligado y el átomo se ioniza. La exposición a la radiación ionizante se caracteriza principalmente en dos categorías: la primera es la **dosis absorbida** y la segunda la **dosis equivalente** y **efectiva**. En términos de la interacción de la radiación en humanos, la dosis absorbida se define como la energía impartida (p. ej., absorbida) en una cantidad de tejido desde una fuente de radiación. La dosis absorbida se calcula en base a las propiedades de atenuación del tejido irradiado (p. ej., la atenuación es mayor en el tejido óseo debido a su mayor densidad de electrones y de masa que en órganos sólidos equivalentes al agua). Las unidades de dosis absorbidas, definidas por la Comisión Internacional de Unidades de Radiación, son el **Gray (Gy)** y la dosis de radiación absorbida (**rad**). Hay diferentes tipos de radiación, por ejemplo, rayos x, rayos γ, partículas α (núcleos de helio despojados de todos los electrones), partículas β (no ligadas

a electrones), neutrones, protones, etc. No toda la radiación tiene el mismo efecto sobre un tejido biológico para una dosis absorbida dada; a saber, las partículas β son bastante superficiales, los protones depositan la mayor parte de su energía más profundamente en el cuerpo, y las partículas α y los neutrones causan un daño significante mayor que los rayos x o los rayos γ. El diagnóstico por imagen utiliza rayos x y rayos γ. La radiación terapéutica para el tratamiento del cáncer utiliza principalmente rayos x, partículas β y protones, dependiendo de su aplicación y de la localización de la enfermedad en el organismo. La **dosis efectiva** es un término utilizado para definir la relativa efectividad en causar un daño biológico. La Comisión Internacional de Protección Radiológica (CIPR) da a los rayos x, los rayos γ y las partículas β una ponderación relativa de 1; a los protones, una ponderación de 2; a los neutrones, una ponderación de 2,5-20 (el factor de ponderación depende de la energía del neutrón); y las partículas α, una ponderación de 20. La **dosis efectiva** es un término que representa «la suma de la ponderación (aplicados a los factores de ponderación de los órganos y tejidos) equivalente de las dosis para la radiosensibilidad de los tejidos y órganos del cuerpo» (Consejo Nacional para la Protección frente a la Radiación y Mediciones). La lista más reciente de factores de ponderación relativos de órganos y tejidos definidos por la CIPR se muestra en la **tabla 736.1**. La dosis equivalente y la dosis efectiva se miden en unidades de **Sievert** (Sv) y el **rem** (unidad más antigua) (**tabla 736.2**). La dosis efectiva no se aplica a una medida de dosis individual, sino que es un promedio poblacional. La dosis efectiva es una media para ambos géneros y no se define para ninguna edad poblacional.

Los exámenes de imagen mediante medicina nuclear o tomografía de emisión de positrones (PET) se describen por la cantidad de radioactividad inyectada, también referida como «administrada» (miliCuries o Becquerels), que se puede convertir a dosis eficaz (en términos de miliSieverts) aplicando los factores de corrección proporcionados en las publicaciones 53, 80 y 106 de la CIPR.

La exposición a la radiación ionizante puede proceder tanto de fuentes naturales (50%) o artificiales (50%). El gas radón es el responsable de la mayoría (37%) de la radiación natural. La proporción de la contribución de la radiación por el diagnóstico médico por imagen ha aumentado, de una forma muy llamativa, desde el 15% a mediados de los años ochenta hasta el 50% en 2006; mientras que la tomografía computarizada (TC) es responsable del 24% de toda la exposición a la radiación y de prácticamente la mitad de la radiación por el diagnóstico por imagen. (**fig. 736.1**). Como el grado de exposición de la población al diagnóstico por imagen aumenta, el conocimiento de las fuentes, la cantidad y los riesgos potenciales de la radiación ionizante puede todavía ser limitada; por ejemplo, el 75% de los radiólogos y de los médicos de urgencias subestiman la dosis de radiación de un TC. Además, algunos procedimientos radiológicos no producen radiación ionizante (**tabla 736.3**) y no todas las modalidades productoras de radiaciones ionizantes exponen al niño a la misma cantidad de radiación (**tabla 736.4**).

EFEKTOS BIOLÓGICOS DE LA RADIACIÓN

Los efectos biológicos de la radiación se dividen en dos tipos. El primer tipo, las **reacciones tisulares** (antes llamadas **efectos deterministas**), se caracterizan por una dosis absorbida umbral, y su gravedad se correlaciona directamente con la magnitud de la dosis una vez superado el umbral; la gravedad está directamente relacionada con la magnitud, una vez excedido el umbral. No hay evidencia de lesión tisular demostrada con niveles de

Tabla 736.1

Tabla de los factores de radiosensibilidad según el peso de los tejidos. Comisión de Protección Radiológica, Publicación 103

TEJIDO	FACTOR DE PESO SEGÚN TEJIDO (W)	Σ_{W_t}
Médula ósea roja, colon, pulmón, estómago, mama, resto de tejidos*	0,12	0,72
Gónadas	0,08	0,08
Vejiga, esófago, hígado, tiroides	0,04	0,16
Superficie ósea, cerebro, glándulas salivares, piel	0,01	0,04
Total		1,00

*Resto de tejidos: glándulas adrenales, región extratorácica, vesícula biliar, corazón, riñones, ganglios linfáticos, mucosa oral, páncreas, próstata, intestino delgado, bazo, timo, útero/cervix.

Tabla 736.2 Mediciones de la radiación

UNIDADES	RADIACTIVIDAD	DOSIS ABSORBIDA	DOSIS EFECTIVA	EXPOSICIÓN
Unidades habituales	Curio (Ci)	rad	rem	Roentgen (R)
Unidades SI*	Becquerel (Bq)	Gray (Gy)	Sievert (Sv)	Culombio/kg
EQUIVALENCIAS				
1 milicurio (mCi) = 37 megabecquerel (MBq)				
100 rad = 1 Gy (1 rad = 1 cGy)				
100 rem = 1 Sv (1 rem = 10 mSv)				
La radiación de fondo es de aproximadamente 1 milirrad/día (10 µGy/día)				

*Unidades SI: Unidades del Sistema Internacional.

Tabla 736.3 Modalidades de técnicas de imagen

TÉCNICA DE IMAGEN	FUENTE
Radiografía digital (película de rayos x simple)	Radiación (rayos x)
Angiografía/fluoroscopia	Radiación (rayos x)
Ecografía	Haces acústicos de sonido
Tomografía computarizada	Radiación (rayos x)
Resonancia magnética	Campo magnético; radiofrecuencia
Medicina nuclear (incluye la tomografía por emisión de positrones)	Radiación (isótopo administrado)

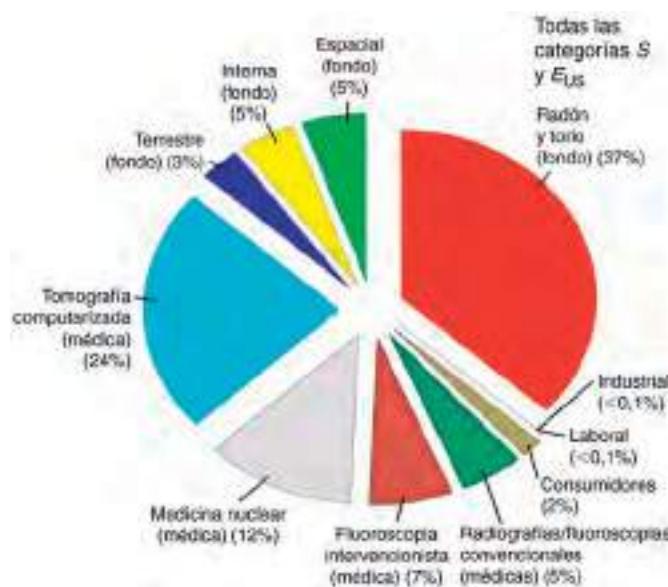


Fig. 736.1 Dosis eficaz general de todas las categorías de exposición en adultos (porcentaje) 2006. (Adaptada con autorización del National Council on Radiation Protection and Measurements, <http://NCRPonline.org>.)

radiación bajos (<100 mGy) utilizados en exámenes diagnósticos, aunque los procedimientos más invasivos (terapéuticos e intervencionistas) han llevado, en raras ocasiones, a esos efectos. Las reacciones tisulares típicas son una pérdida temporal del cabello (depilación) y enrojecimiento de la piel (eritema) y ocurren en regiones con dosis pico $>2,0$ Gy (tabla 736.5). También se ha publicado la aparición de cataratas con una exposición aguda $>2,0$ Gy o con una exposición a largo plazo $>5,0$ Gy (los límites internacionales han establecido un límite umbral de $>0,5$ Gy).

El segundo tipo consiste en efectos estocásticos (aleatorios), que son preocupantes porque pueden producirse con cualquier dosis al no existir un umbral. La probabilidad de que aparezca un efecto aumenta conforme se incrementa la dosis, pero la severidad del efecto estocástico no se incrementa con el aumento de la dosis. Los efectos estocásticos pueden producirse por cualquier radiación que alcance tejido vulnerable (principalmente ADN,

Tabla 736.4 Media de dosis de radiación en función de la prueba radiológica para población pediátrica*

EXPLORACIÓN (0-18 AÑOS)	DOSIS EFECTIVA (mSv)
Fluoroscopia intervencional: abdomen A-P y lat.	0,2-1,1 mSv/min
Fluoroscopia intervencional: cabeza	0,02-0,08 mSv/min
Fluoroscopia intervencional: cardiaca	0,1-1 mSv/min
Radiografía digital: 2 proyecciones de tórax	0,04-0,06
Radiografía digital: 2 proyecciones de abdomen	0,1-0,4
Tomografía computarizada: cerebro	0,8-4
Tomografía computarizada: pecho	1-4
Tomografía computarizada: abdomen/pelvis [†]	2-7
Medicina nuclear (^{99m} Tc metil difosfonato, huesos)	5-7
Tomografía por emisión de positrones (^{18F} -FDG; todo el cuerpo)	3-15

*Radiación de fondo de referencia = 0,01 mSv/día o 3 mSv/año.

[†]Los límites superiores de la dosis radioactiva incluyen a población en edad adulta.

Tabla 736.5 Niveles de dosis asociadas a reacciones tisulares

LESIÓN	UMBRAL APROXIMADO
PIEL	
Eritema transitorio	2 Gy (200 rad)
Descamación seca	8 Gy (800 rad)
Descamación húmeda	15 Gy (1.500 rad)
Depilación temporal	2 Gy (200 rad)
Depilación permanente	7 Gy (700 rad)
OJOS	
Cataratas (agudas)	2,0 Gy (200 rad)*

*Se ha descrito su aparición entre 0,5 y 1 Gy.

pero el citoplasma también puede afectarse) y producir un daño irreversible. Estos efectos están representados en el modelo lineal sin (dosis) umbral (LNU). Este modelo mantiene que no hay un nivel de radiación libre de efecto, o que no tiene un efecto potencial «(p. ej., sin umbral) y riesgo de daño por radiación». Este concepto hace hincapié en que ningún nivel de exposición radiactiva puede considerarse completamente seguro.

La radiación puede producir lesiones celulares que producen carcinogénesis, mutaciones genéticas y muerte celular. Los efectos biológicos de la radiación se producen principalmente por el daño directo del ADN. Las reacciones por **efecto directo** ocurren principalmente a través de la interacción de partículas de alta energía linear transferida (ELT), como las partículas α o los neutrones, a la estructura del ADN. De forma similar, los rayos x o los fotones de rayos γ pueden interactuar con, y liberar, un electrón de los átomos (llamado electrón de retroceso) cerca de la estructura de ADN.

La fuerza cinética del electrón de retroceso o las partículas con elevada ELT se adhieren directamente a los enlaces químicos de la estructura del ADN. Los electrones de retroceso causan, aproximadamente, un tercio del daño en el ADN.

Un **efecto indirecto** se produce por la formación de radicales libres. Aproximadamente el 80% de la célula es agua, así que la mayoría de la energía depositada en la célula se convierte en radicales libres acuosos. La energía absorbida de los rayos x y de los rayos γ fotónicos se convierte en electrones de retroceso que crean radicales iónicos (H_2O^+ y H_2O^-). Los radicales iónicos se convierten rápidamente (10^{-18} - 10^{-3} segundos) en radicales iónicos libres (OH^- , H^+ , H_3O^+). Se cree, que aproximadamente, dos tercios del daño en el ADN es causado por los radicales libres hidroxilos (OH^-), que primariamente reaccionan con el ADN uniéndose al enlace de hidrógeno del carbono desoxirribosa, resultando en una liberación de la estructura básica del ADN y en la rotura de las uniones de la hélice del ADN. Los cambios bioquímicos subsiguientes pueden durar horas o días, mientras que los cambios fisiológicos que conducen a inducir un cáncer pueden durar años o décadas.

Las manifestaciones del daño del ADN son variadas. La célula que contiene el ADN dañado puede morir; la muerte celular (**apoptosis**) es un mecanismo para eliminar las células gravemente dañadas y potencialmente mutables. El daño en una base única es el efecto más frecuente y el menos significativo. El 90% de las roturas de una sola cadena de ADN se reparan en una hora y, por tanto, generalmente tienen poca significación biológica, debido a que cada rama se repara utilizando la rama opuesta como una plantilla, aunque puede producirse una mutación si no se repara adecuadamente.

La rotura de ambas ramas de ADN (p. ej., rotura de ambas ramas) es menos frecuente pero más problemática. El resultado final depende de la proximidad de la rotura en cada rama. Si están muy separadas, como en una rotura de rama simple, la reparación se produce sin interrupciones. Si las roturas en las dos ramas están opuestas una a la otra (o separadas por unos pocos pares de bases), la reparación es mucho más difícil sin una plantilla. La radiación que induce fracturas de las dos ramas proximales generalmente conduce a la muerte celular, o a un daño del cromosoma que induce mutaciones y carcinogénesis.

Cuando se origina el daño del ADN, las aberraciones se producen en los cromosomas, resultando una *aberración inestable* (generalmente letal para las células en división) o una *aberración estable*. Las aberraciones estables pueden consistir en el fracaso de la reunión de cromosomas (lo que lleva a delecciones) o en su reordenación anómala, como una translocación recíproca o aneuploide. Aunque es lógico pensar que estas anomalías en los cromosomas conducen a mutaciones que pueden activar oncogenes o protooncogenes o producir mutaciones en genes supresores de tumores (v. cap. 519), pocos cánceres radioinducidos muestran translocaciones específicas que podrían estar relacionadas con la activación de oncogenes específicos o genes conocidos supresores de tumores. Una excepción es la inducción radiactiva del carcinoma papilar de tiroides en niños, posiblemente producido por la activación del oncogén RET (v. cap. 506.1).

La **carcinogénesis por radiación** parece ser un proceso progresivo que consta de tres etapas independientes: cambios morfológicos, inmortalidad celular y oncogenicidad. La exposición radiactiva provoca inestabilidad del genoma celular. Esta inestabilidad se transmite a la progenie celular, ocasionando una elevación duradera en la tasa con la que los cambios se presentan en las subsiguientes generaciones de la célula irradiada (fig. 736.2).

Se ha evaluado un estudio longitudinal de los excesos de riesgo de mortalidad por cáncer por radiación en los *supervivientes de la bomba atómica*. Se siguieron más de 120.000 supervivientes durante más de 77 años desde la exposición. Se estimaron las dosis de radiación individual teniendo en cuenta la ubicación de la persona en relación al epicentro y a las situaciones individuales de protección (como una línea de visión con respecto a edificios o terrenos). La mayoría de la exposición fue radiación gamma directa, con exposición a neutrones a unos 2.000 m, aproximadamente. La edad en el momento de la exposición, el estilo de vida y otros factores fueron considerados en los modelos analíticos cuando se calculaba la incidencia de cáncer (fig. 736.3) y otras enfermedades no cancerosas. En comparación con los adultos de mediana edad, los niños son generalmente más sensibles a la carcinogénesis radioinducida, y los neonatos son más sensibles que los niños mayores. Las niñas son más sensibles que los niños, debido al mayor riesgo asociado a la exposición radioactiva con el cáncer de mama y de tiroides. Se entiende que las tasas de cáncer en este estudio se refieren a datos de mortalidad. La incidencia de cáncer es, aproximadamente, dos veces mayor que la mortalidad. Se ha observado un aumento de la vulnerabilidad biológica a los efectos estocásticos en el feto expuesto en el útero a través de la radiación materna. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, Centers for Disease Control and Prevention) publican

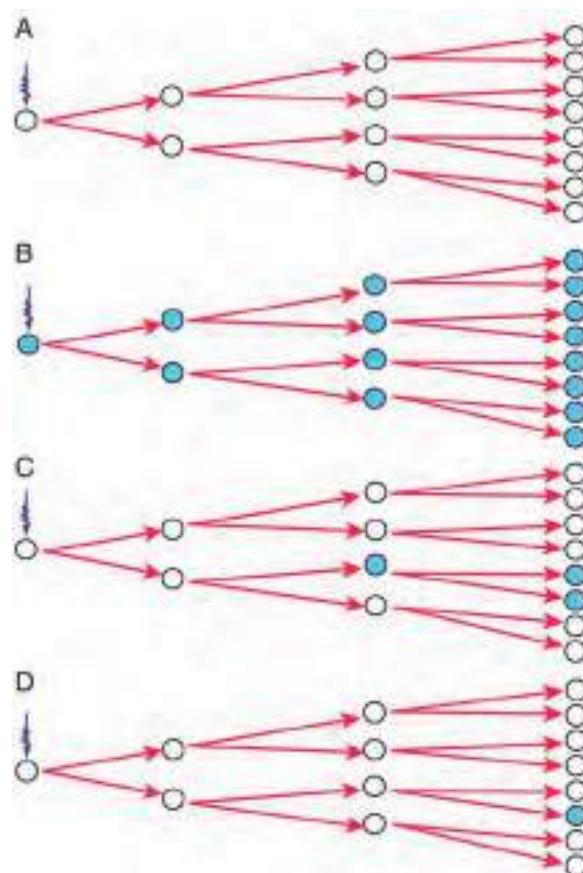


Fig. 736.2 Esquema de la mutagénesis radioinducida. Los círculos blancos representan células silvestres, mientras que los círculos azules representan células mutadas. **A**, La mayoría de las células de una población irradiada retienen el fenotipo silvestre. **B**, Ejemplo de una célula mutada por exposición radiactiva; la mutación se transmite a toda su progenie. **C** y **D** son ejemplos de las mutaciones que surgen como resultado de la inestabilidad genómica radioinducida. La célula irradiada y su progenie inmediata son silvestres, pero la frecuencia con la que surgen las mutaciones entre los descendientes más distantes de la célula irradiada es elevada. (De Little JB: Ionizing radiation. En Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al, editors: Holland-Frei cancer medicine, ed 3, Ontario, Canada, 2003, BC Decker.)

que no hay evidencia científica que demuestre efectos no cancerígenos (p. ej., malformaciones, retraso del crecimiento y del desarrollo fetal) de un útero expuesto a <50 mGy, un nivel de exposición similar a la producida por un examen simple de radiación ionizante. Además, los efectos no cancerígenos parecen incrementarse levemente con niveles de exposición entre 50 y 500 mGy. La exposición intrauterina a la radiación se asocia con un aumento de riesgo de desarrollar cáncer infantil (de todos los tipos): 1% (<50 mGy), 1-6% (50-500 mGy) y >6% (>500 mGy), comparados con el 0,3% (exposición natural exclusivamente).

El feto y los lactantes son más vulnerables al cáncer inducido por radiación porque 1) están creciendo rápidamente, con muchas células sometiéndose a actividad mitótica; 2) los tumores radioinducidos (excepto la leucemia) se desarrollan lentamente y los niños tienen una mayor vida; y 3) tienen más años por delante durante los que pueden pasar por estudios diagnósticos, acumulándose los riesgos de las dosis. Las políticas relacionadas con el aborto terapéutico se han establecido por el CIPR y el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras, estableciendo que una dosis <100 mGy no debería considerarse razón suficiente para terminar una gestación, y que todas las mujeres deberían ser informadas de que un procedimiento diagnóstico simple no produce efectos tisulares en el feto.

La mayor parte de los tumores en la infancia se producen esporádicamente, pero el 10-15% de los casos tiene una fuerte asociación familiar. Los tumores familiares comparten delecciones cromosómicas. En algunos de esos tumores (como el retinoblastoma) es evidente la hipótesis de dos ataques de Knudson (v. cap. 518). No es una coincidencia que los sujetos que presentan muchas otras enfermedades congénitas tengan riesgo de desarrollar tumores

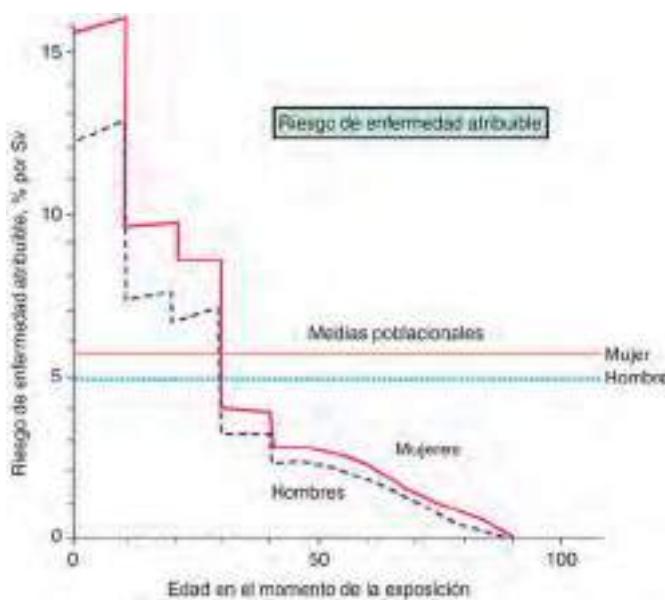


Fig. 736.3 Exceso de riesgo de cáncer por sievert (Sv) en función de la edad en el momento de la exposición. Datos procedentes de supervivientes de la bomba atómica. El riesgo medio para la población es, aproximadamente, del 5% por sievert, pero el riesgo varía considerablemente con la edad: los niños son mucho más sensibles que los adultos. En edades tempranas las niñas son más sensibles que los niños. (De Hall EJ: Introduction to session I: Helical CT and cancer risk, Pediatr Radiol 32:225-227, 2002.)

Tabla 736.6 Síndromes hereditarios asociados con sensibilidad a la radiación ionizante

Anemia de Fanconi	Síndrome de rotura de Nijmegen
Ataxia-telangiectasia	Síndrome de Usher
Síndrome de Cockayne	Síndrome nevoide de células basales
Síndrome de Down	
Síndrome de Gardner	

Modificada de Slovis TL, Flush DP, Berdon WE, et al: Biologic effects of diagnostic radiation on children. En Slovis TL, editor: *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby, p. 5; y Hall EJ: *Radiobiology for the radiologist*, ed 6, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins, p. 41.

después de la irradiación. En la tabla 736.6 se enumeran las enfermedades que están asociadas con la sensibilidad a la radiación.

EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN NIÑOS

La utilización de los diversos métodos de diagnóstico por imagen con radiación ionizante (p. ej., TC, imagen nuclear como PET, radiografía) se ha incrementado de forma constante. Estudios recientes han informado del aumento de la utilización de TC pediátricos para diversas indicaciones (p. ej., pacientes con dolor abdominal en la sala de urgencias, caídas), desde un 1% a un 5% al final de los 90 a un 11-15% al final de los 2000. Con este aumento en la utilización de radiación para fines diagnósticos, ha surgido la pregunta sobre un mayor riesgo potencial de cáncer inducido y de mortalidad a largo plazo. Si hay evidencia clara de **aumento de riesgo de cáncer durante la vida** para los supervivientes de la bomba atómica con exposición corporal >100mSv, mientras que no hay datos epidemiológicos directos que lo apoyen con exposiciones <10mSv, que es la dosis efectiva de la mayoría de los procedimientos de imagen. Lo que no está claro es el riesgo de cáncer calculado para los niveles de dosis efectivas entre 10 y 100 mSv, que es el rango en el que se mueven los TC multifase o de dosis alta, la cardiología nuclear y algunos procedimientos intervencionistas/cardiológicos fluoroscópicos. Se han estudiado los TC craneales y abdominales en niños y el aumento de riesgo de cáncer durante la vida estimado es muy variable, desde tan bajo como 1:500 a más de 1:10.000 (incluyendo la posibilidad de que ni siquiera haya riesgo alguno). Así pues, como los efectos estocásticos son aleatorios, pero la probabilidad y el riesgo

aumentan cuando se incrementa la dosis, es importante que utilicemos la menor dosis precisa para obtener imágenes diagnósticas aceptables; por esta razón, es preciso que los organismos acreditativos y rectores requieran una estimación de la dosis de radiación en tiempo real durante el diagnóstico por imagen/procedimiento y un resumen disponible de la dosificación tras cada examen completado. Los médicos prescriptores y los radiólogos deben estar familiarizados con las dosificaciones específicas de los procedimientos diagnósticos habituales.

Los dosificadores individuales y el software acumulativo se utilizan más en la actualidad. La posibilidad de recoger y analizar la dosificación individualizada da a los profesionales de la salud una potente herramienta para corregir exámenes superfluos (p. ej., sobreexposiciones), ajustar la sobreutilización e informar de otros errores sistémicos presentes en imágenes clínicas (como la dosis de radiación acumulada en el tiempo). Sin embargo, como se publicó en el informe BEIR VII «Riesgos para la salud de la exposición a bajos niveles de radiaciones ionizantes», la importancia para la salud de la dosis radiactiva acumulada en el paciente no está clara. Como se dijo anteriormente, el riesgo de dosis únicas agudas >100mSv está bien documentado, pero no se ha establecido la evidencia de riesgo de cáncer de dosis acumuladas <100 mSv, tanto a corto como a largo plazo.

REDUCCIÓN DE LA RADIACIÓN INNECESARIA EN PRUEBAS DE IMAGEN PEDIÁTRICAS

Últimamente, la menor dosis radiactiva es el diagnóstico por imagen realizado sin radiación ionizante. Ha aumentado el número de indicaciones en las que la utilización de métodos de diagnóstico no ionizantes, como la ecografía y la resonancia magnética (RM), deberían ser de primera elección para el diagnóstico. La TC no detecta tantas anomalías como la resonancia magnética (RM) y, además, la TC utiliza radiación ionizante. La RM detecta mucho más fácilmente los cambios sutiles de anomalías congénitas o adquiridas que puedan originar convulsiones. Por tanto, es más adecuada, *excepto* en una urgencia, realizar una RM dentro de un margen de tiempo razonable en lugar de hacer dos pruebas (TC seguida de una imagen de RM). Además, como ejemplos de la utilización de los ultrasonidos en lugar de la RM, la radiografía digital o el TC incluyen el mayor poder diagnóstico de la utilización de test dinámicos en el tejido muscular-esquelético utilizados bajo estrés (p. ej., diagnóstico del desgarro del manguito rotador o una subluxación del menisco en la línea de unión) o cuando se evalúan lesiones hepáticas mediante ecografía con contraste. Considerando los riesgos de deterioro cognitivo producidos por la sedación moderada y la anestesia frente a los riesgos potenciales de la radiación, que juegan un papel en determinadas edades, sería necesaria la utilización de la RM y no de la TC.

Se ha estimado que, tal vez, el 30% de las pruebas de imagen, incluidas las TC, tienen una indicación cuestionable y pueden ser sustituidas por otras modalidades sin radiación, o que incluso se llevan a cabo sin indicaciones basadas en la evidencia.

Reducir la radiación de la TC

La mayor fuente de radiación médica es la TC. La utilización de la TC se ha incrementado, en parte, debido a la posibilidad de conseguir imágenes volumétricas de gran calidad en segundos. Se ha avanzado desde una única imagen por rotación a escáneres que cubren grandes áreas (p. ej., 16 cm) y producen numerosas imágenes por rotación en un tiempo mínimo. Las imágenes suelen tener una calidad excelente, incluyendo la reconstrucción multiplano y tridimensional de los datos obtenidos. Antes se tardaba más de 30 minutos en obtener de 10 a 12 imágenes, pero ahora se generan entre cientos y miles de imágenes en segundos. Durante muchos años, se utilizaron en niños los parámetros de la TC establecidos para adultos, lo que llevó a una exposición mucho mayor en niños que la que reciben los adultos. Esto es debido a que los rayos X de menor energía, que tendrían que haber sido absorbidos en la zona próxima en el adulto, atravesan completamente al niño, con una mayor irradiación orgánica relativa para la misma exposición. Al comparar la dosis recibida por un recién nacido con la que recibe un adulto en una TC de cabeza con los mismos parámetros, el recién nacido puede recibir cuatro veces más radiación que el adulto. En la formación de imágenes abdominales, la dosis se incrementa en el 60%. *Es papel del radiólogo y del técnico de radiología, con la ayuda del médico, realizar un examen a medida del paciente pediátrico.*

Los TC modernos facilitan, en gran medida, la apropiada dosificación de la radiación del paciente pediátrico consiguiendo la suficiente calidad de imagen necesaria para la valoración de la imagen. Los radiólogos deberían trabajar en equipo con los médicos y con los proveedores especialistas de los equipos para elaborar protocolos específicos para los exámenes en la población infantil, estableciendo la apropiada modulación de la corriente del tubo (miliamperio/segundo [mA·s]) y el potencial del tubo (kilovoltaje

[kV]) basados en la talla y peso del paciente, cuando se examina el cuerpo, o la edad, cuando se examina la cabeza. Además, los radiólogos y los médicos deben establecer guías claras, junto con protocolos de TC de asociaciones pediátricas, para las coberturas anatómicas a examinar; la cobertura escaneada debería limitarse únicamente al área precisa para el diagnóstico (p. ej., un examen pulmonar debería comenzar en los ápices y extenderse a un poco más de la base pulmonar más inferior). Los exámenes multifásicos no deberían ser la regla, sino la excepción, y solo deberían realizarse cuando fueran absolutamente necesarios.

El radiólogo tiene herramientas para disminuir los parámetros, de forma que los niños reciban excesiva radiación en el diagnóstico por la imagen, p. ej., disminuyendo el kV y aumentando los mA se puede mejorar la imagen y disminuir el tiempo de exposición. En el pasado, reduciendo la dosis de radiación a la mitad, incluso en la TC en adultos, no disminuía la eficacia diagnóstica ni la posibilidad de realizar un diagnóstico adecuado por parte del radiólogo. Esto requería que el radiólogo revisara las imágenes de peor calidad (p. ej., imágenes más «ruidosas»); sin embargo, los TC modernos utilizan algoritmos de reconstrucción, como la *reconstrucción estadística iterativa* (IR) o el modelo basado en IR. Estos algoritmos IR permiten la reducción de la radiación hasta en un 90% en algunos pacientes, manteniendo la calidad de imagen equivalente a los equipos de imagen con predosisificación inferior. Históricamente, la mejora de la calidad de la imagen de la TC requería un incremento de la dosis de radiación al paciente. La sustitución de los TC viejos por aparatos más modernos, la aplicación de protocolos pediátricos específicos para el tamaño, peso o edad, y la regulación de las dosis a utilizar han sido tres maneras eficaces para reducir la radiación total del paciente pediátrico en >50% durante la pasada década.

RADIOTERAPIA: EFECTOS AGUDOS Y TARDÍOS

La radioterapia utiliza dosis altas de radiación para matar las células malignas. La sensibilidad de las células normales es muy parecida a la de las células malignas, y para conseguir tasas de curación significativas los oncólogos radioterapeutas deben aceptar un cierto porcentaje de complicaciones graves (5-10%). La radiación provoca la pérdida de tejidos y el daño de la vasculatura subyacente. Los cambios vasculares pueden ser progresivos, provocando fibrosis arteriocapilar y una lesión irreparable que provoca, a su vez, una mayor pérdida tisular.

Los efectos agudos del tratamiento (que aparecen en <3 meses siguientes al inicio del mismo) están relacionados con la superficie corporal irradiada (excepto el cansancio, que comienza durante ese periodo). Esos efectos agudos comprenden neumonitis, dermatitis, mucositis, esofagitis, edema cerebral y tumefacción del órgano irradiado, debidos todos ellos a la radiación. También se aprecian cambios en los patrones de movimiento intestinal. Entre todos ellas, una de las reacciones agudas más graves es la neumonitis. Se puede manifestar en las 24 horas siguientes a la irradiación, plazo en el que se produce la exudación de material proteináceo y edema intraalveolares. Sin embargo, lo más frecuente es que la neumonitis por radiación comience 2-6 meses después de empezar la radiación, con un cuadro clínico de fiebre, tos, congestión y dolor pruriginoso. Los efectos tardíos del tratamiento (que empiezan más de 3 meses después del mismo) son numerosos (tabla 736.7). Los más frecuentes son afectación de la función pulmonar, pérdida auditiva, alteración del funcionamiento endocrino/reproductor, afectación de la función cardíaca y pérdida neurocognitiva.

Anualmente, el cáncer infantil afecta a 70-160 casos por millón de niños de entre 0 y 14 años. Debido a un diagnóstico más precoz y a los mejores tratamientos, más del 79% de los niños que fueron diagnosticados de cáncer entre 1995 y 2001 son supervivientes a largo plazo. Aproximadamente, 1 de cada 570 adultos jóvenes es un superviviente a largo plazo de cáncer y hasta el 25% presenta complicaciones relacionadas con su tratamiento. Los segundos cánceres son responsables del 6-10% de todos los cánceres en niños o adultos. En los niños del Childhood Cancer Survivor Study se encuentra una incidencia acumulada de segundas neoplasias del 3,2% a los 20 años desde el diagnóstico original. Los procesos malignos primarios con la incidencia acumulada más alta de una segunda neoplasia son, por orden de frecuencia: enfermedad de Hodgkin (7,6), sarcoma de partes blandas (4,0), cánceres de hueso (3,3), leucemia (2,1), cánceres del sistema nervioso central (SNC) (2,1) y linfoma no hodgkiniano (1,9). Estos datos reflejan una tasa de incidencia global del 6,38% (fig. 736.4). Los segundos tumores más prevalentes afectan a hueso, mama, tiroides y SNC (fig. 736.5). En la tabla 736.8 se presenta la relación entre segundos cánceres y cánceres primarios y su periodo de latencia. Casi el 70% de los segundos cánceres están producidos por la radiación original. La radioterapia aumenta el riesgo de un segundo cáncer de forma dependiente de la dosis para los cánceres no hereditarios.

Tabla 736.7 Efectos tardíos de la radioterapia en niños con cáncer

SISTEMA	EFFECTO TARDÍO	DOSIS (Gy)
Musculoesquelético	Hipoplasia muscular Escoliosis, cifosis, lordosis Exostosis osteocartilaginosa	>20 10-20 ?
Neuroendocrino (craneal o craneoespinal)	Alteración de la hormona del crecimiento Deficiencia de hormona adrenocorticotropa Deficiencia de hormona liberadora de tirotropina Pubertad precoz (principalmente en niñas) Deficiencia de gonadotropinas	>18 >40 >40 >20 <40
Insuficiencia gonadal	Insuficiencia ovárica Insuficiencia testicular	4-12 >3
Disfunción del sistema nervioso central*	Cambios estructurales Cambios cognitivos	>18 ?
Otros	Fibrosis pulmonar Nefropatía Insuficiencia hepática Arteritis Pérdida de visión Pérdida auditiva Disfunción de la médula ósea Insuficiencia cardíaca	

*Con quimioterapia intratecal (metotrexato).

Derivada de Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, et al, editors: *Pediatric radiation oncology*, ed 3, Philadelphia, 1999, Lippincott Williams & Wilkins.

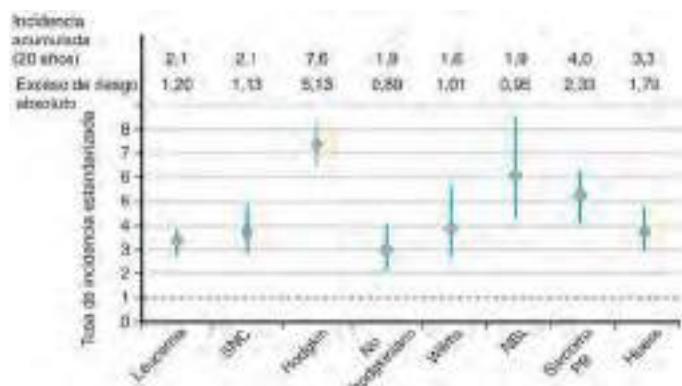


Fig. 736.4 Segundos procesos malignos en la cohorte del Childhood Cancer Survivor Study. NBL, neuroblastoma; PB, partes blandas; SNC, sistema nervioso central. (De Robison LL: Treatment-associated subsequent neoplasms among long-term survivors of childhood cancer: the experience of the Childhood Cancer Survivor Study, Pediatr Radiol 39[Suppl 1]:S32-S37, 2009, Fig. 1.)

Las complicaciones concretas dependen de la localización del campo terapéutico. En los niños, debido a la localización de muchos tumores infantiles, el cerebro normal se incluye a menudo en el campo de tratamiento. La radioterapia estándar del cerebro en los niños produce atrofia cortical en más de la mitad de los que reciben 20-60 Gy; en el 26% quedan cambios en la sustancia blanca (leucoencefalopatía) y calcificaciones en el 8%. Cuanto más pequeño es el niño al recibir la radiación, peor es la atrofia. Algunos pacientes también presentan una microangiopatía mineralizante. La administración de metotrexato antes, durante o después de la radioterapia potencia las lesiones cerebrales desencadenadas por la radiación.

La **necrosis cerebral** es una complicación grave e irreversible de la vasculopatía provocada por la radiación. Suele diagnosticarse a los 1-5 años tras la exposición, pero puede manifestarse más de una década después.

Tabla 736.8 Segundos cánceres y su relación con los cánceres primarios

SEGUNDOS CÁNCERES	CÁNCERES PRIMARIOS	LATENCIA (MEDIANA EN AÑOS)	FACTORES DE RIESGO
Tumores cerebrales	LLA; tumores cerebrales; EH	9-10	Radiación; edad más temprana
Síndromes mielodisplásicos/ leucemia mielógena aguda	LLA; EH; tumores óseos	3-5	Inhibidores de la topoisomerasa II; fármacos alquilantes
Cáncer de mama	EH; tumores óseos; sarcomas de partes blandas; LLA; tumores cerebrales; tumores de Wilms; LNH	15-20	Radiación; sexo femenino
Cáncer de tiroides	LLA; EH; neuroblastoma; sarcomas de partes blandas; tumores óseos; LNH	13-15	Radiación; edad más temprana; sexo femenino
Tumores óseos	Retinoblastoma (hereditario); otros tumores óseos; sarcoma de Ewing; sarcomas de partes blandas; LLA	9-10	Radiación; fármacos alquilantes; esplenectomía
Sarcomas de partes blandas	Retinoblastoma (hereditario); sarcomas de partes blandas; EH; tumores de Wilms; tumores óseos; LLA	10-11	Radiación; edad más temprana; antraciclinas

EH, enfermedad de Hodgkin; LLA, leucemia linfocítica aguda; LNH, linfoma no hodgkiniano.

De Bhatia S, Sklar S: Second cancers in survivors of childhood cancer, *Nat Rev Cancer* 2:124-132, 2002.

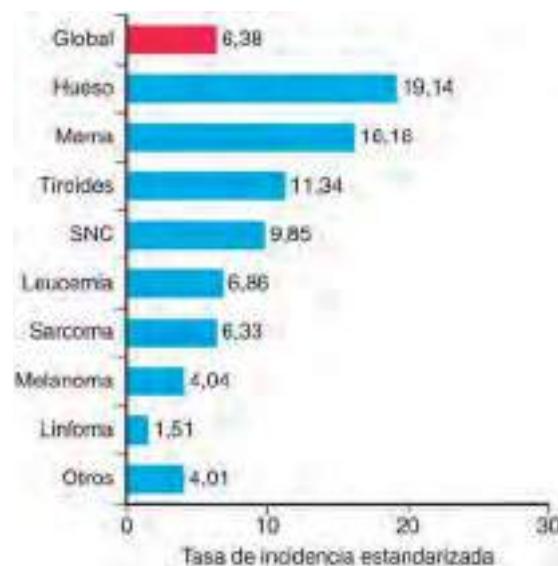


Fig. 736.5 Tasa de incidencia estandarizada por tipo de 2.º proceso maligno. SNC, sistema nervioso central. (De Robison LL: Treatment-associated subsequent neoplasms among long-term survivors of childhood cancer: the experience of the Childhood Cancer Survivor Study, *Pediatr Radiol* 39[Suppl 1]:S32-S37, 2009, Fig. 2.)

La necrosis cerebral se manifiesta con cefalea, hipertensión intracranal, convulsiones, déficits sensitivos y alteraciones psicóticas.

La irradiación de la médula espinal puede provocar una **mielitis radiativa**, que puede ser transitoria o permanente. La mielitis transitoria aguda aparece frecuentemente a los 2-4 meses de la irradiación. Los pacientes con mielitis generalmente presentan el **signo de Lhermitte**, una sensación de pequeñas descargas eléctricas en los brazos y las piernas cuando se flexiona el cuello o se realizan otros movimientos que estiran la médula espinal. La mielopatía transitoria suele ceder a las 8-40 semanas, y no progresar necesariamente a necrosis tardía.

La **mielopatía retardada** aparece tras un periodo de latencia medio de 20 meses, aunque puede hacerlo antes si la dosis total o por sesión es alta. Suele manifestarse por un deterioro discontinuo y es irreversible. En las regiones cervical y dorsal se desarrolla una disociación sensitiva, seguida de una paresia espástica y después flácida. En la médula lumbar predomina la paresia flácida. La mortalidad de las lesiones cervicales y dorsales alcanza el 70% y suele deberse a neumonías e infecciones urinarias.

La irradiación del SNC también puede afectar al crecimiento, al comprometer la función del eje hipotálamo-hipofisario y provocar el descenso de producción y liberación de la hormona del crecimiento. La irradiación

del SNC también puede afectar a otras trofinas distintas de la hormona del crecimiento, provocando deficiencia de gonadotropinas o pubertad precoz. También puede aparecer hipotiroidismo central. La irradiación del SNC también compromete el depósito mineral óseo, tanto localmente (en el campo de radiación) como sistémicamente.

La irradiación también tiene otros efectos específicos en los niños. Cuando los protocolos fraccionados superan los 4.000 rad, puede producirse esclerosis e hipoplasia ósea. Las dosis fraccionadas superiores a 25 Gy pueden originar una epifisiolisis de la cabeza del fémur. También se ha descrito un aumento de la incidencia de osteocondromas benignos después de la radioterapia en la infancia. Además de causar cáncer de mama, la irradiación de la pared torácica de las niñas puede dañar el desarrollo de la mama o provocar fibrosis y atrofia del tejido mamario.

IRRADIACIÓN CORPORAL TOTAL

Exposición no controlada a la radiación a gran o pequeña escala

La exposición a la radiación a gran escala puede producirse en caso de accidentes nucleares, guerra o ataque terrorista (v. cap. 14.2 y 741). Hay que considerar las lesiones por radiación y las lesiones explosivas y térmicas.

Manifestaciones clínicas

Una gran exposición única a radiación penetrante da lugar a un **síndrome de radiación aguda**. Los signos y síntomas de este síndrome son consecuencia del daño de los sistemas orgánicos mayores que tienen niveles diferentes de sensibilidad a la radiación, modulada por la velocidad con que se produjo la exposición a la misma. La emisión de 1 Gy en 1 minuto provocaría síntomas, pero la de 1 cGy/día durante 100 días no.

El **síndrome hematopoyético** es consecuencia de dosis corporales totales mayores de 0,7-10 Gy, mientras que en pacientes sanos casi siempre se recuperarían con dosis <2 Gy. La dosis letal para el 50% de la población en 60 días sería de, aproximadamente, 3,5-4,5 Gy, aunque con transfusiones sanguíneas eficaces y antibióticos se podría aumentar la dosis a un rango de entre 5-8 Gy. Las dosis >8 Gy casi siempre conducen a fracaso hematopoyético y muerte. Los síntomas de la exposición consisten en una fase prodromática durante la que el paciente experimenta náuseas, vómitos, diarrea y fatiga en las primeras 12 horas, estos síntomas duran normalmente hasta 48 horas. Se sigue un periodo latente de 2-3 semanas en las que el paciente se encuentra bien. Aunque los pacientes estén asintomáticos, la médula ósea está dañada. El hallazgo analítico más evidente es el descenso de los linfocitos (tabla 736.9). La depresión máxima de la médula ósea tiene lugar 30 días después de la exposición, cuando las hemorragias y la infección son los problemas principales. Si la médula ósea no ha sido eliminada, tendrá lugar una fase de recuperación. Este efecto de la radiación es parecido al que se produce cuando se usa la irradiación corporal total (12 Gy en dos tratamientos) para obliterar la médula ósea en niños con leucemia antes del trasplante de médula ósea.

El **síndrome gastrointestinal (GI)** se presenta con dosis corporales totales agudas mayores de 6-10 Gy, a las que siguen el inicio rápido de náuseas, vómitos y diarrea. Hay un periodo de latencia de aproximadamente una

Tabla 736.9

Evolución esperada en función del recuento absoluto de neutrófilos después de la irradiación corporal total penetrante aguda

RECUENTO MÍNIMO DE LINFOCITOS EN LAS PRIMERAS 48 HORAS DESPUÉS DE LA EXPOSICIÓN

	PRONÓSTICO
1.000-3.000 (intervalo normal)	Sin lesión significativa
1.000-1.500	Lesión significativa, pero probablemente no letal, buen pronóstico
500-1.000	Lesión grave, pronóstico reservado
100-500	Lesión muy grave, mal pronóstico
<100	Letal sin donante compatible de médula ósea

semana, si se administra un tratamiento médico intensivo. Después del periodo latente, vuelve la recurrencia de síntomas GI, sepsis y desequilibrio electrolítico, que es mortal tras dos semanas de exposición del tracto GI y la destrucción de la médula ósea.

Con dosis mayores de 20-50 Gy predomina el **síndrome cardiovascular/SNC**. Las náuseas, los vómitos, la postración, la hipotensión, la ataxia y las convulsiones son casi inmediatos. El periodo latente ocurre entre 4 y 6 horas tras la exposición, seguido de una grave manifestación del estadio de la enfermedad inicial que lleva al coma y a la muerte en 2-3 días.

Tratamiento

En cuanto a los síndromes hematopoyéticos y GI, el tratamiento es sintomático y consiste en transfusiones, líquidos, antibióticos y antiviricos.

Irradiación localizada

Manifestaciones clínicas

Como la exposición localizada implica una pequeña cantidad de tejido, las manifestaciones sistémicas pueden ser menos intensas y los pacientes sobreviven aunque la dosis absorbida localmente sea muy alta. La mano es el lugar más frecuente de lesiones por radiación localizada accidental, normalmente como consecuencia de coger o jugar con fuentes de radiación. La segunda localización accidental más frecuente es el muslo y las nalgas, predominantemente por meter en los bolsillos fuentes altamente radiactivas sin saberlo.

Los cambios cutáneos que se producen después de una irradiación aguda localizada se mencionan en la **tabla 736.10**. Al contrario de lo que sucede con otras formas de quemaduras térmicas, los signos de radiación aparecen días después de la exposición. La insuficiencia vascular aparece meses o años después y provoca ulceraciones o necrosis en áreas que antes habían cicatrizado. La penetrabilidad de la radiación es un factor importante para el desenlace de la lesión por radiación local. Las partículas beta de una radiación intensa no provocan quemaduras cutáneas superficiales debido a su escasa penetrabilidad.

Algunos tejidos que reciben la exposición localizada de la radiación son relativamente radiosensibles. Pueden formarse **cataratas** (v. cap. 646) con una sola exposición a rayos gamma de entre menos de 1 Gy y varios Gy, si bien tardan entre 2 meses y varios años en desarrollarse. La **oligospermia** tarda hasta 2 meses en aparecer. La infertilidad transitoria masculina puede aparecer con dosis de tan solo 15 cGy y la esterilidad masculina permanente aparece con dosis de entre 3 y 6 Gy.

Tratamiento

El tratamiento de las lesiones cutáneas pretende, principalmente, prevenir las infecciones. El tratamiento de las lesiones localizadas normalmente implica cirugía plástica e injertos, si la exposición a la radiación no fue muy penetrante (v. cap. 92). La naturaleza de la cirugía depende de la dosis que se alcanza en varias profundidades en el tejido y de la localización de la lesión. La expresión completa de la lesión de radiación puede no ser evidente durante 1-2 años, debido a que el estrechamiento arteriolar lento provoca una necrosis diferida. Después de una radiación relativamente

Tabla 736.10

Cambios cutáneos después de una única exposición aguda a la radiación localizada

DOSIS ABSORBIDA (Gy)	CAMBIOS
3-4	Depilación en 2-3 semanas
10-15	Umbral de eritema; aparece 18-20 días después de la exposición en dosis menores; puede aparecer en pocas horas con dosis más altas
20	Descamación húmeda, posible ulceración
25	Ulceración con cicatrización lenta
30-50	Ampollas, necrosis a las 3 semanas
100	Ampollas, necrosis a las 1-2 semanas

Datos de Gusev I, Guskova AK, Mettler FA Jr, editors: *Medical management of radiation accidents*, ed 2, Boca Raton, Florida, 2001, CRC Press.

penetrante puede ser necesaria la amputación por cambios obliterantes en vasos pequeños.

CONTAMINACIÓN INTERNA

Epidemiología

Los accidentes que conllevan una contaminación interna son raros y, generalmente, son el resultado de una administración inadecuada en el contexto hospitalario o por la ingestión voluntaria de materiales radiactivos contaminados sin ser consciente de ello. Otras posibles causas de contaminación interna de los niños incluyen la ingestión de leche de madres lactantes que han sido sometidas a pruebas diagnósticas de medicina nuclear y la exposición radiactiva de niños cuando uno de los padres o un hermano recibe una dosis terapéutica de yodo 131.

Manifestaciones clínicas

Los riesgos de la contaminación interna dependen de la naturaleza del radionúclido (especialmente en lo que se refiere a su hidrosolubilidad, semivida, semivida biológica y emisión radiactiva), además de la naturaleza del compuesto químico.

Tratamiento

El tratamiento más eficaz requiere conocer el radionúclido implicado y su forma química. El tratamiento debe iniciarse rápidamente para ser eficaz (**tabla 736.11**). El **tratamiento de eliminación** consiste en limpiar las heridas contaminadas y realizar un lavado gástrico o administrar purgantes en caso de ingestión. La administración de antiácidos con alginato también ayuda en la eliminación al disminuir la absorción del tracto GI. Un ejemplo de **terapia de bloqueo** es la administración de yoduro potásico u otros compuestos con yodo estable a los pacientes con contaminación interna con yodo radiactivo. El yodo estable bloquea eficazmente el tiroides, aunque la eficacia disminuye rápidamente a medida que transcurre el tiempo desde la contaminación. La dosis recomendada de yoduro potásico es de 16 mg en los recién nacidos, de 32 mg hasta los 3 años y de 65 mg para los niños de 3-18 años. Cada dosis protege solo durante un día. La **terapia de dilución** se emplea en casos de contaminación por tritio (hidrógeno radiactivo en forma de agua). La administración forzada de líquidos estimula la excreción. Por último, los casos de contaminación interna con elementos transuránicos (p. ej., americio y plutonio) puede necesitar **tratamiento de quelación** con calcio y ácido dietilenaminopentacético.

El azul de Prusia es un fármaco aprobado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para pacientes con contaminación interna con cesio o talio. Acelera la eliminación fecal del cesio radiactivo del cuerpo y actúa interceptando el cesio que llega al intestino procedente de la bilis. Además, evita la reabsorción del cesio desde el intestino. El azul de Prusia puede administrarse días después de la ingestión, a diferencia del yoduro potásico, que debe administrarse inicialmente en las primeras 12-24 horas tras la exposición.

En el caso de la **lactancia materna** tras la exposición a un procedimiento de medicina nuclear, se deben considerar dos situaciones: 1) la dosis interna administrada al niño a través de la leche materna; y 2) la dosis proveniente de la absorción radiofarmacéutica del pecho de la mujer que expone al niño a rayos y externos durante la toma. La mayoría de las imágenes con

Tabla 736.11 Tratamiento específico de la contaminación por radiación interna

RADIÓNÚCLIDO	ABORDAJE TERAPÉUTICO
Tritio	Dilución (líquidos forzados)
Yodo 125 o yodo 131	Bloqueo (solución saturada de yoduro potásico o yoduro potásico), movilización (fármacos antitiroideos)
Cesio 134 o cesio 137	Reducción de la absorción gastrointestinal (azul de Prusia)
Estroncio 89 o estroncio 90	Reducción de la absorción (antiácidos con fosfato de aluminio en gel), bloqueo (lactato de estroncio), desplazamiento (fosfato oral), movilización (cloruro amónico o extracto de paratiroides)
Plutonio y otros elementos transuránicos	Quelación con ácido dietilentriaminopentaacético de zinc o calcio (productos en investigación)
Desconocido	Reducción de la absorción (eméticos, lavado, carbón activado o laxantes) en caso de ingestión

De Mettler FA, Voelz GL: Major radiation exposure—what to expect and how to respond, *N Engl J Med* 346:1554, 2002.

Tabla 736.12 Guías de la Comisión de Regulación Nuclear para la lactancia materna durante las pruebas de Medicina Nuclear

RADIOFÁRMACO	TIEMPO SUGERIDO PARA NO DAR EL PECHO
Yoduro (¹²³ I) de sodio	Cese completo
Yoduro (¹²³ I) de sodio	No interrupción*
MIBG ¹²³ I	24 horas
DTPA ^{99m} Tc	No interrupción*
MAA ^{99m} Tc	13 horas
Pentetato de ^{99m} Tc	24 horas
IDA agentes ^{99m} Tc	No interrupción*
Glucoheptenato ^{99m} Tc	No interrupción*
Macroagregados de albúmina humana ^{99m} Tc	No interrupción*
MIBI ^{99m} Tc	No interrupción*
MDP ^{99m} Tc	No interrupción*
PYP ^{99m} Tc	No interrupción*
Glóbulos rojos ^{99m} Tc	No interrupción*
Sulfuro coloidal ^{99m} Tc	6 horas
MAG3 ^{99m} Tc	No interrupción*
Glóbulos blancos ^{99m} Tc	24 horas
Citrato de ⁶⁷ Ga	1 mes
⁵¹ Cr EDTA	No interrupción*
Glóbulos blancos ¹¹¹ In	1 semana
Cloruro de ²⁰¹ Tl	2 semanas

La guía para los compuestos con ^{99m}Tc recomienda la interrupción durante 24 horas si se administra >1.110 MBq, 12 horas si son 444-1.110 MBq y la no interrupción si se administran <444 MBq.

*La actividad normalmente administrada tiene una actividad muy baja que no requiere ninguna interrupción.

radiofármacos están por debajo de la actividad calculada para una exposición del niño a una dosis de 1 mSv por vía de exposición, tanto interna como externa. La tabla 736.12 muestra una lista exhaustiva de radiofármacos y

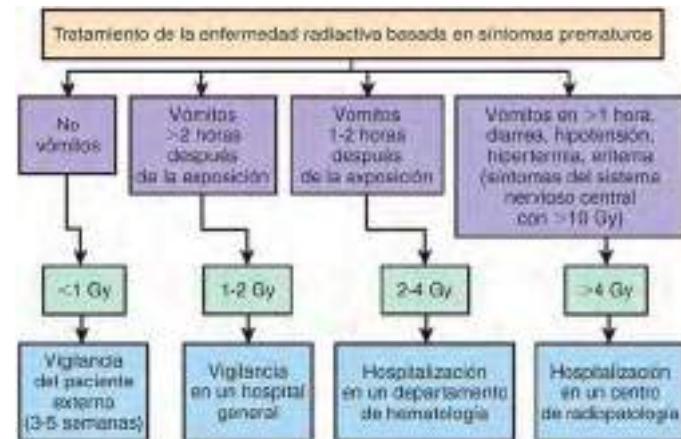


Fig. 736.6 Tratamiento de la enfermedad radiactiva a diferentes niveles de atención sanitaria, según la aparición de síntomas prematuros y la dosis de radiación estimada en todo el cuerpo. (De Turai I, Veress K, Günalp B, et al: Medical response to radiation incidents and radionuclear threats, BMJ 328:568-572, 2004.)

del periodo recomendado para el cese de la lactancia realizada por la U. S. Nuclear Regulatory Commission. En el caso de retrasar la lactancia, la leche extraída se puede guardar los tiempos indicados en la tabla 736.12, tras los cuales será segura para alimentar al niño.

CONTAMINACIÓN EXTERNA

La presencia de contaminación radiactiva sobre la piel no es una urgencia médica inmediata. El tratamiento se basa en eliminar y controlar la propagación de los materiales radiactivos. Cuando se sospecha que un paciente presenta una contaminación superficial y no tiene lesiones físicas, la descontaminación puede realizarse con relativa facilidad. Si hay un traumatismo físico importante u otras lesiones potencialmente mortales asociadas a la contaminación externa, solo puede efectuarse la descontaminación superficial tras haber estabilizado fisiológicamente al sujeto. En muchos accidentes, el tratamiento médico esencial se retrasa inapropiadamente por parte del personal hospitalario de urgencias debido al miedo a la radiación o la propagación de la contaminación dentro del hospital. Después de un accidente por radiación, el triaje de los pacientes es fundamental y se basa en la exposición y en los síntomas (fig. 736.6).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 737

Contaminantes químicos

Philip J. Landrigan y Joel A. Forman

En los últimos 75 años se han desarrollado más de 85.000 productos químicos sintéticos nuevos; la mayoría de ellos no existían en la naturaleza. Estas sustancias químicas se utilizan en millones de productos, desde alimentos envasados hasta ropas, materiales de construcción, carburantes, productos de limpieza, cosméticos, productos médicos, juguetes y biberones.

Los productos químicos sintéticos se encuentran ampliamente diseminados en el medio ambiente. El Inventario de Emisiones Tóxicas publicado por la Agencia de Protección Ambiental (EPA) estadounidense refiere que en 2015 se vertieron casi 1,5 millones de toneladas de residuos químicos al aire, al agua y al suelo en Estados Unidos. Estos productos químicos se detectan en los confines más remotos del planeta, como los casquetes polares y las profundidades oceánicas.

Los niños están en riesgo constante de exposición a las sustancias químicas sintéticas. Los niños están especialmente expuestos a las 3.000 sustancias químicas que se fabrican en cantidades de 1 millón de toneladas o más por año y que están considerados por la EPA como compuestos químicos de gran volumen de producción. Cada año, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades obtienen datos de vigilancia biológica en sangre y orina de más de 200 sustancias químicas de gran volumen de producción en una muestra de población estadounidense durante la encuesta National Health and Nutrition Examination Survey. Estos datos prueban que la mayoría de los estadounidenses de todas las edades, incluyendo los niños, están expuestos de manera rutinaria a muchos productos químicos sintéticos.

Las sustancias químicas tóxicas se exportan en cantidades cada vez mayores a los países del mundo con menos recursos a medida que atraviesan el desarrollo industrial. En estos países, las normas de protección ambiental no son tan rigurosas como en los países desarrollados y la probabilidad para una mayor exposición es más elevada. Ejemplos de tragedias resultantes del traslado de productos químicos a países pobres o en vías de desarrollo incluyen el desastre de Bhopal en la India, en el que fallecieron cientos de personas y miles se intoxican con metilisocianato tras el escape de gas producido por una explosión en una fábrica de pesticidas, y la exportación de más de dos millones de toneladas al año de amianto a los países más pobres, donde este amianto es el responsable de casi 200.000 muertes anuales por asbestosis, cáncer de pulmón y mesotelioma maligno.

PRODUCTOS QUÍMICOS SINTÉTICOS Y SALUD HUMANA

Algunos productos químicos sintéticos han generado enormes beneficios para la salud humana. Los antibióticos han ayudado a controlar las principales enfermedades contagiosas, los desinfectantes químicos han reducido las muertes por disentería. Los agentes quimioterápicos han permitido la curación de muchos cánceres infantiles.

Sin embargo, los nuevos productos químicos sintéticos también han sido responsables de trágicos episodios de enfermedades, muertes y deterioro medioambiental. Muchos han provocado lesiones graves en niños. Un patrón recurrente es la comercialización de productos químicos con gran entusiasmo, supuestamente inocuos, que se someten poco o nada a estudios de seguridad estrictos antes de ponerse a la venta. Después, años o décadas más tarde, una vez generalizado su uso, se descubre que la sustancia es dañina para la salud infantil.

En un principio, la enfermedad causada por productos químicos era clínicamente grave pero, posteriormente, se ha evidenciado una amplia toxicidad subclínica.

Ejemplos clásicos de epidemias históricas causadas por inadecuados estudios de toxicidad química incluyen los siguientes:

- ◆ El *tetraetilo de plomo*, añadido a la gasolina desde principios de la década 1920 hasta 1980. Fue responsable de intoxicaciones masivas por plomo, inicialmente evidente como una epidemia de toxicidad aguda que se manifestaba con encefalopatía, convulsiones e incluso muerte, y que más tarde demostró ser la causa de neurotoxicidad subclínica que provocó una reducción del coeficiente intelectual (CI) en dos generaciones de niños estadounidenses (v. cap. 739).
- ◆ El pesticida *diclorodifeniltricloroetano (DDT)*, que casi llevó a la extinción del águila pescadora y del águila calva americana, y que se ha asociado recientemente a un mayor riesgo de cáncer de mama entre las mujeres expuestas intraútero en décadas pasadas.

◆ Los *bifenilos policlorados (PCB)*, unos contaminantes muy persistentes prohibidos en Estados Unidos en 1977, que siguen contaminando grandes lagos y ríos, y que han resultado ser responsables de un CI reducido y de trastornos de conducta en niños estadounidenses que sufrieron exposición intrauterina.

◆ Los *clorofluorocarbonos*, que destruyen la capa de ozono.

Otros ejemplos de productos químicos sintéticos cuyo uso se generalizó sin comprobar de forma rigurosa su seguridad y ahora son reconocidos causantes de dañar la salud infantil son:

◆ Los *ftalatos*, productos químicos añadidos a los plásticos, cosméticos, catéteres intravenosos y utensilios del hogar, que se han asociado ahora a un mayor riesgo de alteraciones de la reproducción en niños varones, así como a una probabilidad elevada de padecer anomalías del comportamiento (v. cap. 49).

◆ Los *éteres difenil polibrominado*, utilizados como retardantes de llama en alfombras, muebles y equipos electrónicos, y que ahora se asocian a una pérdida persistente de la inteligencia y a comportamientos disruptivos en niños.

◆ *Bisfenol A*, un producto plástico asociado a trastornos del neurodesarrollo.

Cada año se producen millones de toneladas de todos estos productos químicos, que se encuentran ampliamente diseminados en el medio ambiente y se pueden detectar en el organismo de casi cualquier estadounidense. Solo décadas después de haber sido introducidos, se empiezan a reconocer los peligros que estos químicos pueden conllevar para la salud infantil.

ESPECIAL SUSCEPTIBILIDAD DE LOS NIÑOS A LOS PRODUCTOS QUÍMICOS SINTÉTICOS

Los efectos sobre la salud asociados a los productos químicos sintéticos son especialmente graves cuando la exposición tiene lugar en el periodo de vulnerabilidad al comienzo de la vida, ya sea durante el embarazo, la lactancia o la infancia temprana. Los niños son muy vulnerables a los contaminantes químicos por varias razones:

1. Los niños están proporcionalmente más expuestos que los adultos a numerosos contaminantes ambientales. Dado que beben más agua, ingieren más alimentos y respiran más aire por kilogramo de peso, están más intensamente expuestos a los contaminantes del agua, los alimentos y el aire. Las conductas mano-boca de los niños cuando juegan cerca del suelo aumentan aún más su exposición.
2. Las vías metabólicas de los niños, especialmente en los primeros meses de vida, se encuentran inmaduras. Aunque en algunos casos están más capacitados que los adultos para hacer frente a los tóxicos medioambientales porque no pueden metabolizar estos productos químicos a sus formas activas, los niños suelen tener más dificultades para la desintoxicación y eliminación de los contaminantes químicos que los adultos.
3. Los lactantes y los niños están en periodo de crecimiento y desarrollo, y sus procesos complejos, veloces y altamente interrelacionados son exquisitamente sensibles a la introducción de los contaminantes químicos. Se ha demostrado que la exposición, incluso a dosis mínimas, de productos químicos tóxicos durante los períodos de gran vulnerabilidad en las primeras fases del desarrollo provoca una gran variedad de enfermedades infantiles, así como un mayor riesgo de sufrir enfermedades crónicas y discapacidad para toda la vida ([tabla 737.1](#)).
4. Dado que los niños tienen muchos años de vida por delante, tienen tiempo para el desarrollo de enfermedades crónicas en varias fases que pueden ser desencadenadas por exposiciones precoces.

La especial susceptibilidad de los lactantes y niños a las sustancias químicas tóxicas (que difiere de la sensibilidad que presentan los adultos, tanto en sentido cuantitativo como cualitativo) se condensa en la frase «los niños no son adultos pequeños». Muchos de los impactos en la salud de los niños por la exposición a tóxicos en edades tempranas parecen estar mediados por cambios epigenéticos en la expresión genética.

CONTROL DE SEGURIDAD DE LOS PRODUCTOS QUÍMICOS SINTÉTICOS

Los controles obligatorios de seguridad y toxicidad de los productos químicos, asociados a controles estrictos sobre los contaminantes peligrosos, son los ejes de la seguridad química. Son necesarias políticas estrictas en seguridad química para proteger a los niños de las enfermedades y muertes causadas por los productos químicos. Un problema fundamental actual en el entorno pediátrico es que las regulaciones en seguridad química en muchos países son muy débiles. Solo se ha estudiado el riesgo y el daño potencial para la salud humana en, aproximadamente, el 65% de los productos químicos más fabricados, y en menos del 30% se ha evaluado su toxicidad en niños o durante el desarrollo.

Tabla 737.1 Efectos de determinados contaminantes químicos sobre lactantes y niños

EXPOSICIÓN QUÍMICA	EFFECTO(S)
Alcohol etílico	Síndrome alcohólico fetal después de exposición intrauterina
Amianto	Mesotelioma y cáncer de pulmón
Benceno, nitrosaminas, cloruro de vinilo, radiación ionizante	Cáncer
Bifenilos policlorados	Neurotoxicidad del crecimiento
Contaminación atmosférica	Asma, otras enfermedades respiratorias, síndrome de muerte súbita del lactante
Ftalatos	Neurotoxicidad del crecimiento y alteraciones de la reproducción
Humo de tabaco ambiental	Mayor riesgo de asma y de síndrome de muerte súbita del lactante
Insecticidas organofosforados	Neurotoxicidad del crecimiento
Metilmercurio	Neurotoxicidad del crecimiento
Plomo	Toxicidad neuroconductual por exposición a dosis bajas
Polibromodifenil éteres	Neurotoxicidad del crecimiento
Tricloroetileno	Riesgo elevado de leucemia tras exposición intrauterina

La falta de estos controles de seguridad y toxicidad indica la renuencia por parte de la industria química a asumir responsabilidad sobre los productos que fabrican, lo que se une con el fracaso de la antigua ley federal de EE. UU. sobre seguridad química, el Acta de Control sobre Sustancias Químicas (TSCA). Esta ley se promulgó en 1976 para elaborar una reglamentación que requiriera una evaluación premercado de todos los productos químicos nuevos, además de controles retroactivos de los productos químicos ya comercializados, pero esta ley nunca cumplió sus propósitos. Un grave error en particular fue la decisión, que se tomó al poco de la promulgación de la ley, de presuponer que los 62.000 productos químicos que estaban en el mercado eran seguros y no requerían controles. Desde entonces, los productos químicos han salido al mercado casi sin ningún control de seguridad y presumiendo de ser seguros incluso después de producir daño. Solo cinco productos químicos han sido prohibidos o controlados por la TSCA: los PCB, los clorofluorcarbonados que destruyen el ozono y tres conocidos carcinógenos humanos: la dioxina, el amianto y el cromo hexavalente.

Para solucionar el problema de la exposición a productos químicos no testados, los países han comenzado a promulgar leyes sobre seguridad química. En 2007, la Unión Europea promulgó la legislación sobre el Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Sustancias Químicas (REACH, Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical Substances). Esta ley responsabiliza a la industria de generar información sobre los posibles riesgos de los productos químicos comercializados y de registrar esta información en la Agencia Química Europea en Helsinki. La Unión Europea utiliza esta información para realizar regulaciones que protejan la salud infantil, y ha prohibido y restringido varios productos tóxicos.

En junio de 2016, en Estados Unidos se promulgó una nueva legislación para modernizar el TSCA. Esta ley (El Acta Frank R. Lautenberg para la Seguridad Química en el siglo XXI) requería que la EPA evaluará la seguridad de todo producto químico nuevo que llegara al mercado; priorizando los controles de seguridad de los productos químicos ya comercializados; y que utilizará parámetros basados únicamente en evaluar la seguridad de los químicos que considera solo dañinos para la salud y dejara de lado los costes derivados de su acción protectora. Esta nueva ley no solo promete mejorar la protección de la salud infantil frente a los tóxicos químicos, sino que incluye cláusulas federales preferentes que anulan las legislaciones protectoras estatales. La transparencia, la vigilancia y los procedimientos legales serán fundamentales para asegurar que la ley se cumpla oportunamente con el fin de priorizar la salud infantil. El cumplimiento de la ley se está iniciando.

La ONU Medio Ambiente (antes Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente, PNUMA) es la agencia de las Naciones Unidas responsable para la seguridad química. La agencia de la ONU Medio Ambiente

ha hecho «un llamamiento global para un manejo razonable de los productos químicos. La agencia apoya y vigila el cumplimiento de los acuerdos internacionales y tratados que limitan la fabricación, el vertido al medio ambiente y el transporte global de contaminantes duraderos, pesticidas, residuos peligrosos y el mercurio». El Enfoque Estratégico del Manejo Internacional de Productos Químicos, un programa respaldado por la ONU Medio Ambiente, proporciona una plataforma que coordina el control internacional de los productos químicos y los vertidos tóxicos en amplios sectores involucrados. La ONU Medio Ambiente ha trabajado estrechamente con la Organización Mundial de la Salud para coordinar la eliminación del plomo de las gasolinas en muchos países del mundo.

PRODUCTOS QUÍMICOS SINTÉTICOS Y ENFERMEDADES INFANTILES

Se ha ido acumulando una gran cantidad de datos sobre los tóxicos químicos que pueden causar enfermedad, discapacidad y muerte infantil. La exposición en dosis altas causa enfermedad aguda clínicamente manifiesta, mientras que la exposición en dosis más bajas causa lesiones subclínicas, que son reales pero que solo pueden detectarse mediante pruebas especiales como: disminución de la inteligencia, limitación del ámbito de atención y alteraciones de la conducta, disminución de la fertilidad y retraso del crecimiento pulmonar. Cuando la exposición a un contaminante neurotóxico está muy difundida, la consiguiente neurotoxicidad subclínica puede reducir la inteligencia, la creatividad y la producción económica que afectan a toda una sociedad (fig. 737.1).

La exposición a tóxicos químicos en edades tempranas se asocia, no solo a un incremento de los riesgos de padecer enfermedad en la infancia, sino también a un mayor riesgo de enfermedad en la etapa adulta. Esta afirmación llevó al concepto de «desarrollo evolutivo de salud y enfermedad», derivado de estudios llevados a cabo por Barker et al, que encontraron que la desnutrición intraútero se asocia a un mayor riesgo de hipertensión, obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular en décadas posteriores. Una programación epigenética de la expresión génica durante las ventanas de vulnerabilidad en el desarrollo precoz parece ser el mecanismo subyacente. Un aumento del riesgo de padecer enfermedades en el adulto se ha asociado recientemente con exposiciones a tóxicos químicos en edades tempranas y también parecen estar mediados por cambios epigenéticos en la expresión génica. Entre los problemas asociados a la exposición a tóxicos químicos en edades tempranas están una disminución cognitiva en adultos que estuvieron expuestos a plomo de niños o alteraciones neuroconductuales en niños expuestos a varios neurotóxicos del desarrollo y el cáncer.

CONTAMINANTES QUÍMICOS MÁS PELIGROSOS

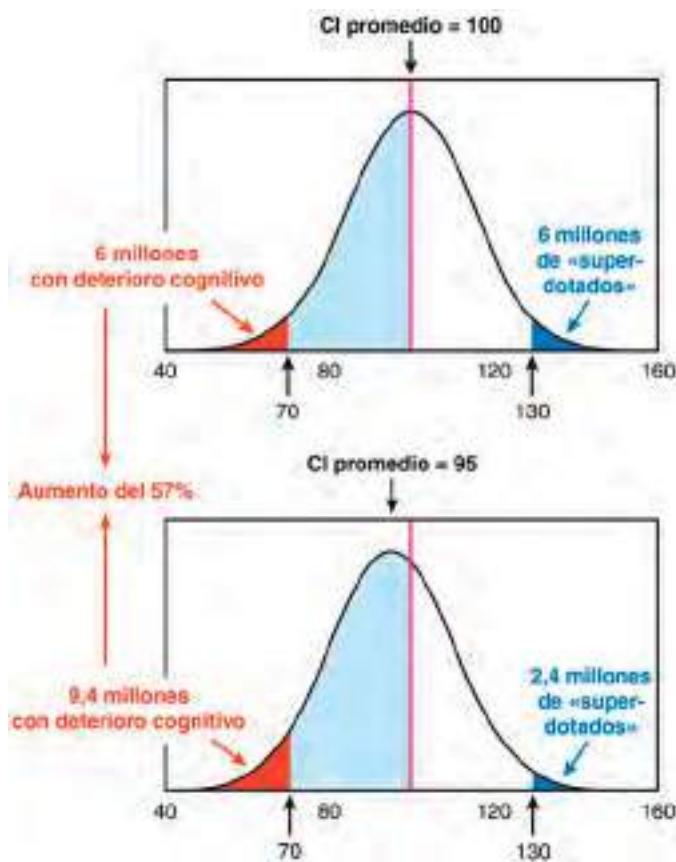
Contaminantes atmosféricos

La contaminación del aire (la contaminación del aire ambiente y la contaminación del aire en los hogares) es la mayor amenaza ambiental para la salud del mundo y, según la Organización Mundial de la Salud, es responsable de, aproximadamente, 6,5 millones de muertes cada año. Los contaminantes del aire de mayor preocupación para la salud de los niños son las partículas finas, los oxidantes fotoquímicos (especialmente el ozono), los óxidos de nitrógeno, los óxidos de azufre y el monóxido de carbono.

La combustión de gasolina es la principal fuente de contaminación del aire. En los países con ingresos altos y medios, la combustión de combustibles fósiles (carbón, petróleo y gas) representa la mayor parte de la contaminación del aire. En los países con ingresos bajos y medios bajos, la fuente principal es la quema de biomasa: madera, estiércol, paja y carbón vegetal. El carbón es el combustible fósil más altamente contaminante y también la fuente más importante de las emisiones de gases de efecto invernadero que impulsan el cambio climático global.

Los niveles elevados de contaminantes del aire ambiente están asociados con problemas respiratorios en los niños, que incluyen disminución del volumen inspiratorio, sibilancias, exacerbaciones del asma y crecimiento lento de los pulmones. El crecimiento lento del pulmón conduce a una disminución del volumen pulmonar y aumenta el riesgo de enfermedad respiratoria en la infancia, la adolescencia y la vida adulta.

Los efectos de la contaminación del aire en el hogar sobre la salud de los niños se ven aumentados por el hecho de que muchos niños pasan del 80 al 90% de su tiempo en el interior. La Organización Mundial de la Salud estima que más de 2 millones de niños <5 años mueren cada año por infecciones respiratorias agudas y que la mitad de estas muertes son atribuibles a la quema de combustibles de biomasa en interiores. El humo de tabaco de segunda mano es un componente especialmente peligroso de la contaminación del aire interior y un potente desencadenante del asma (v. cap. 737.1). Los alérgenos en el aire interior pueden contribuir a problemas respiratorios e incluyen cucarachas, ácaros, moho y alérgenos de perros y gatos.



Las mejoras a largo plazo en la calidad del aire ambiente, especialmente las reducciones en los niveles de partículas y de óxidos de nitrógeno, están asociadas con mejoras estadística y clínicamente significativas en el crecimiento pulmonar en niños, efectos que parecen persistir en la edad adulta y reducir el riesgo a lo largo de la vida de enfermedad pulmonar y cardiovascular.

PELIGROS PARA LA SALUD DEL DESARROLLO NO CONVENCIONAL DE GAS NATURAL (FRACKING)

El desarrollo de gas natural no convencional (DNGC) utilizando fracturación hidráulica horizontal de alto volumen (*fracking*) ha hecho posible la extracción rentable de gas natural de depósitos de esquistos subterráneos, previamente inaccesibles, y ha catalizado una expansión 30 veces superior en la producción de gas natural en Estados Unidos desde el 2000. En 2015 había 17.000 pozos de gas natural en Estados Unidos, y el gas ha superado al carbón para convertirse en la principal fuente de generación de electricidad en América del Norte.

En el *fracking* se inyectan grandes volúmenes de agua que contienen una mezcla de productos químicos (cuya composición es un secreto muy bien guardado) a presión muy alta a través de pozos profundos en los depósitos de esquistos para romper la roca y permitir la liberación de gas. El gas se lleva a la boca del pozo a través de tuberías de retorno, se recoge y se envía al mercado. En algunas áreas, el gas y el petróleo se encuentran juntos, y

el gas puede quemarse en la boca del pozo, mientras que el petróleo, más valioso, se canaliza al mercado.

Los peligros del *fracking* para la salud de los niños apenas comienzan a ser examinados. Incluyen:

- ◆ Contaminación atmosférica tóxica por compuestos orgánicos volátiles liberados de pozos de fracturación como benceno, etilbenceno, sulfuro de hidrógeno (H_2S), n-hexano y metano. El benceno y el etilbenceno son carcinógenos humanos conocidos; el H_2S y el n-hexano son neurotóxicos; y el metano es un contaminante climático que contribuye a las emisiones de gases de efecto invernadero.
- ◆ La contaminación del aire que resulta de los grandes volúmenes de tráfico de camiones diésel que requieren actividad 24/7 para llevar tuberías, químicos y agua a las operaciones de perforación. El escape diésel contiene partículas gruesas y finas, hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y formaldehído, y ha sido clasificado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer como un carcinógeno humano conocido.
- ◆ La contaminación del agua por productos químicos tóxicos. Las fugas de materiales tóxicos en las vías fluviales se producen comúnmente durante las operaciones de *fracking* y, además, gran parte del agua inyectada en los pozos que regresa a la superficie contiene productos químicos inyectados patentados, junto con altas concentraciones de sal disuelta de los depósitos subterráneos y materiales radiactivos naturales. Se ha demostrado que estos químicos contaminan las aguas subterráneas y superficiales. La contaminación del agua es un problema particularmente grave en las regiones áridas con suministros limitados de agua.
- ◆ El radón liberado de los depósitos subterráneos. Se ha demostrado que el radón contamina el aire cerca de las aperturas del pozo, y se han identificado altas concentraciones de radón en el gas transportado.

Además, otros riesgos no químicos del *fracking* incluyen ruido incansante, alto riesgo de lesiones de tráfico a los niños por camiones pesados que se mueven rápidamente en caminos rurales mal mantenidos, interrupción social en las comunidades rurales y una degradación extensa del medio ambiente.

Plomo

Véase el capítulo 739.

Mercurio

Véase el capítulo 738.

Amianto

Entre 1947 y 1973 se roció amianto como aislante en las paredes y techos de aproximadamente 10.000 escuelas de Estados Unidos. El deterioro posterior de este amianto provocó la liberación de fibras microscópicas en el aire con el consiguiente riesgo para los niños. El amianto no supone un peligro para la salud siempre que se mantenga intacto; en cuanto se vuelve volátil puede ser inhalado y producir efectos adversos sobre la salud de los niños. El amianto es un carcinógeno humano; los dos tipos principales de cáncer que ocasiona son el de pulmón y el mesotelioma. Las leyes federales de Estados Unidos obligan a inspeccionar periódicamente todas las escuelas para detectar la presencia de amianto y a que los resultados se hagan públicos. Solo hay que eliminar el amianto cuando se encuentre visiblemente deteriorado o esté al alcance de los niños. En la mayoría de los casos, la colocación de barreras (tabiques de yeso o falsos techos) ofrece una protección adecuada.

Pesticidas

Los pesticidas son un grupo diverso de sustancias químicas utilizadas para controlar los insectos, las malas hierbas, los hongos y los roedores. En la EPA hay registrados alrededor de 600 pesticidas químicos que pueden utilizarse en Estados Unidos. En el 2007, el año más reciente del que existen datos disponibles, 400 mil toneladas de pesticidas fueron utilizadas en la agricultura americana. Son utilizados en grandes cantidades adicionales en casas, colegios, parques, céspedes, jardines y campos de golf.

Los niños están en riesgo de exponerse a pesticidas en sus casas y colegios. La alimentación es otra vía principal de exposición, debido a que los niños están expuestos a niveles residuales de múltiples pesticidas existentes en las frutas y hortalizas, sobre todo las importadas de países donde se usan más los pesticidas que en Estados Unidos. Los niños en áreas rurales pueden estar expuestos a pesticidas por el desplazamiento de estas sustancias desde los campos donde se esparcieron. Los niños que trabajan en la agricultura o que viven en campamentos de trabajadores temporales del campo están expuestos directamente a pesticidas.

Los niños pueden sufrir sobreexposiciones agudas a los pesticidas y que resulten en envenenamientos clínicamente evidentes. La exposición a dosis elevadas de insecticidas neurotóxicos como los organofosforados y

carbamatos, puede producir neurotoxicidad aguda. Ambos tipos de pesticidas actúan inhibiendo la acetilcolinesterasa y son responsables del mayor número de casos de intoxicación aguda. Los síntomas incluyen miosis (aunque no en todos los casos), salivación excesiva, retortijones abdominales, vómitos, diarrea y fasciculaciones musculares. En los casos graves, el niño puede sufrir pérdida de conocimiento, arritmias cardíacas y muerte por parada respiratoria. El gas sarín de uso militar es un organofosforado. Véase en el capítulo 77 el tratamiento de la intoxicación por fármacos, productos químicos y plantas.

Los pesticidas también pueden ocasionar varios efectos tóxicos crónicos que incluyen: polineuropatía y alteraciones funcionales del SNC (organofosforados), trastornos hormonales y alteraciones de la reproducción (DDT, clordeconina, dibromocloropropano), cáncer (aldrina, dieldrina, herbicidas clorofenoxi [2,4,5-T]) y fibrosis pulmonar (paraquat).

Se ha asociado la exposición prenatal a los pesticidas organofosforados clorpirifós a niveles que no producen toxicidad evidente para las mujeres embarazadas con discapacidades del neurodesarrollo en los niños; reducción de la función cognitiva (disminución del CI) y trastornos de la función ejecutiva; y cambios funcionales y anatómicos en el cerebro presentes en una resonancia magnética funcional (RMf).

Dos clases de pesticidas de creciente preocupación son los herbicidas sintéticos y los insecticidas neonicotinoides. Los herbicidas representan alrededor del 40% del uso total de pesticidas, y su uso está aumentando considerablemente. Un uso importante de herbicidas es en la producción de cultivos alimentarios modificados genéticamente (MG), principalmente el maíz y la soja, que están diseñados para ser tolerantes al **glifosato (Roundup)**, el herbicida más utilizado en todo el mundo. Los herbicidas se pueden rociar en cultivos resistentes a los herbicidas durante toda la temporada de crecimiento, y los cultivos resistentes al glifosato, en inglés «Roundup-Ready», ahora representan más del 90% de todos los cultivos de maíz y soja plantados en Estados Unidos. El consumo de glifosato se ha multiplicado por más de 250 en los últimos 40 años, de 0,4 millones de kg en 1974 a 113 millones de kg en 2014.

Los estudios de trabajadores agrícolas expuestos ocupacionalmente al glifosato y otros herbicidas han encontrado evidencia de una mayor incidencia de linfoma no Hodgkin. Sobre la base de estos estudios y los resultados convergentes de estudios toxicológicos, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer ha determinado que el glifosato es un «carcinógeno humano probable». Los niveles medibles de metabolitos de glifosato se detectan en la orina de más del 90% de los estadounidenses.

Los **neonicotinoides** son una nueva clase de pesticidas neurotóxicos desarrollados en la década de 1980 para reemplazar a los organofosfatos y carbamatos. El uso de neonicotinoides ha aumentado drásticamente en la última década, y el insecticida neonicotinoide, el imidacloprid, es ahora el insecticida más utilizado en el mundo. El uso agrícola de los neonicotinoides en Estados Unidos en 2014 fue de casi 3.600 toneladas. Los neonicotinoides se dirigen a los receptores nicotínicos de la acetilcolina (nAChRs) en el sistema nervioso de los insectos, actuando como potentes agonistas de estos receptores y deteriorando la transmisión neuronal. Un creciente conjunto de evidencias indica que los neonicotinoides son tóxicos para las abejas y otros polinizadores en las concentraciones que se encuentran actualmente en áreas agrícolas, y se sospecha que los neonicotinoides contribuyen al trastorno por colapso de las colonias de abejas. Varios países europeos han prohibido o restringido gravemente el uso de neonicotinoides. Casi no se dispone de información sobre la posible toxicidad del desarrollo o pediátrico de los neonicotinoides.

La exposición de los niños a los pesticidas puede reducirse disminuyendo las aplicaciones en céspedes, jardines, escuelas y parques; adoptando técnicas de tratamiento integral de plagas; y reduciendo la aplicación de pesticidas en las cosechas de alimentos. El consumo de productos orgánicos *ha demostrado que reduce notablemente* la exposición a pesticidas organofosforados en niños en edad escolar.

Bifenilos policlorados, DDT, dioxinas, retardantes de llama bromados y otros hidrocarburos halogenados

Los hidrocarburos clorados son una clase grande y diversa de químicos que incluyen insecticidas (DDT), plásticos (cloruro de polivinilo), aislantes eléctricos (PCB) y disolventes (tricloroetileno). Durante la síntesis de los herbicidas clorados o en la combustión de los plásticos pueden formarse dioxinas cloradas y furanos muy tóxicos. Todos estos materiales se dispersan ampliamente y son muy persistentes en el medio ambiente. Las dioxinas y los furanos son carcinógenos humanos conocidos. Los retardantes de llama bromados se usan en alfombras, muebles y ordenadores. También son persistentes en el medio ambiente.

El embrión, el feto y los niños pequeños presentan un riesgo especial de alteraciones por hidrocarburos halogenados. Todos estos compuestos son liposolubles. Atravesan fácilmente la placenta y se acumulan en la leche materna. La exposición intrauterina a los PCB y a los retardantes de llama bromados se ha relacionado con una disfunción neuroconductual persistente en los niños manifestada por discapacidad intelectual (disminución en el CI), reducción en el tiempo de atención y trastornos del comportamiento.

El consumo de pescado procedente de aguas contaminadas es la fuente más importante de exposición de los niños a los PCB. Esta exposición puede tener lugar intraútero o a través de la leche materna. Para proteger a los niños y a las mujeres embarazadas contra los PCB, los organismos gubernamentales publican avisos sobre el consumo de pescado procedente de determinados lagos y ríos. Las principales fuentes prevenibles de emisiones de dioxinas ambientales son la combustión de residuos médicos con cloruro de polivinilo y la decoloración del papel con productos que contienen cloro, y deben ser evitadas. Otra fuente de exposición a los PCB son los balastos de las antiguas lámparas fluorescentes instaladas hace décadas en las escuelas estadounidenses; dichos balastos deberían retirarse de las escuelas cuanto antes para evitar la contaminación ambiental. Su retirada debe ser llevada a cabo por trabajadores cualificados.

Disruptores endocrinos

Los disruptores endocrinos son productos químicos sintéticos que imitan, bloquean o alteran las acciones de hormonas normales como el estrógeno, la testosterona, la hormona de crecimiento, la insulina y la hormona tiroidea. Los disruptores endocrinos sintéticos se fabrican a un ritmo de volúmenes de millones de kilogramos por año. Incluyen ftalatos, bisfenol A, perclorato, ciertos pesticidas, retardantes de llama bromados, ciertos metales y dioxinas. Estos productos químicos están muy extendidos hoy en día en productos de consumo como jabones, champús, perfumes y plásticos. Se difunden ampliamente en el medio ambiente y se encuentran en el aire, los alimentos y el agua potable.

Las exposiciones a disruptores endocrinos en el desarrollo humano temprano son especialmente peligrosas. Incluso exposiciones a dosis extremadamente bajas durante los períodos críticos tempranos pueden conducir a deficiencias duraderas en la función de los órganos y a un mayor riesgo de enfermedad.

Los efectos reproductivos son una consecuencia de la exposición temprana a los disruptores endocrinos. Las alteraciones endocrinas se han relacionado con observaciones epidemiológicas tales como una tendencia hacia la telarquía y menarquía precoz en las niñas (v. cap. 26), con tasas crecientes de cáncer de testículo e hipospadias y con el descenso del recuento de espermatozoides. Dentro de los efectos reproductivos más documentados de exposición precoz a disruptores endocrinos son el **adenocarcinoma de vagina** en las mujeres y la **criptorquidia** en los varones cuyas madres tomaron DES. Otro efecto bien conocido es el acortamiento de la distancia anogenital (un signo de feminización intrauterina) en los varones cuyas madres estuvieron expuestas a altas dosis de ftalatos durante el embarazo.

La exposición precoz en la vida a productos con acción endocrina puede originar efectos adversos en el desarrollo del cerebro. La exposición prenatal a ftalatos de bajo peso molecular se asocia a una menor capacidad de atención en niños de 4-9 años, así como a un aumento del riesgo de comportamientos autistas. La exposición prenatal al bisfenol A se ha asociado a alteraciones del comportamiento.

Se ha divulgado que los disruptores endocrinos tienen efectos adversos en el metabolismo de los lípidos y aumentan el riesgo de obesidad. Niveles urinarios más altos de bisfenol A se asocian con la aparición de enfermedades relacionadas con la obesidad, como las enfermedades cardiovasculares, en un análisis transversal de los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2003-2004 en adultos.

Las exposiciones tempranas a los disruptores endocrinos, en particular el DDT, están relacionadas con un mayor riesgo de cáncer. Un estudio epidemiológico a largo plazo de mujeres en California encontró que aquellas que estuvieron expuestas en el útero a niveles altos de DDT tienen un riesgo aumentado de cáncer de mama en la vida adulta 40-50 años más tarde.

Carcinógenos ambientales

La leucemia y las neoplasias cerebrales, las dos formas más comunes de cáncer pediátrico en Estados Unidos, aumentaron en incidencia en un período de 50 años, de 1972 a 2012, a pesar de la disminución de la mortalidad. El aumento de la incidencia acumulada de leucemia infantil fue de más del 20%, y para el cáncer cerebral y de SNC de más del 40%. En el mismo período de tiempo, el cáncer testicular en hombres jóvenes, de 15 a 30 años, tuvo

más del doble de incidencia y se está produciendo a edades más tempranas. Estos aumentos son demasiado rápidos para ser de origen genético y no es probable que se deban a mejoras diagnósticas. Lo más probable es que sean el resultado de exposiciones, aún indefinidas, en el medio ambiente. El cáncer es ahora la segunda causa de muerte en los niños estadounidenses, solo superado por las lesiones.

Los niños pueden estar expuestos en el útero o después del nacimiento a contaminantes cancerígenos. Además, parecen más sensibles que los adultos a determinados carcinógenos químicos y también a las radiaciones ionizantes (v. cap. 736). La posible carcinogénesis química en el útero fue reconocida inicialmente con el descubrimiento de que el adenocarcinoma de células claras puede desarrollarse en mujeres jóvenes que se expusieron intraútero a DES.

Hay varios ejemplos de carcinogénesis asociada a exposiciones en el hogar y la comunidad. Los hijos de trabajadores del amianto y los niños que han crecido en comunidades próximas a plantas de producción de amianto tienen una incidencia más elevada de mesotelioma. Se ha demostrado que los niños que acuden a la escuela primaria en comunidades con plantas de caucho sintético tienen un mayor riesgo de leucemia debido a la exposición a 1,3-butadieno, un conocido carcinógeno humano y el principal componente del caucho sintético. Los niños que viven y crecen en granjas presentan tasas altas de leucemias; los pesticidas podrían desempeñar una función etiológica. La exposición intrauterina al tricloroetileno por beber agua contaminada se ha asociado a un aumento de la incidencia de leucemia en las niñas que viven cerca de instalaciones industriales y vertederos de basura.

Vías de exposición

Transplacentaria. Los metales pesados, como el plomo y el mercurio, los compuestos liposolubles, como el PCB y el DDT, y los disruptores endocrinos como los ftalatos atravesan fácilmente la placenta y tienen efectos tóxicos graves e irreversibles en los órganos nerviosos, endocrinos y genitales en desarrollo, incluso en concentraciones muy bajas.

Agua. En los suministros de agua se han detectado alrededor de 200 productos químicos en diversos niveles. El plomo es un contaminante especialmente frecuente. Los suministros de agua son generalmente una fuente libre de plomo, pero pueden convertirse en contaminados por el plomo que se disuelve de las soldaduras de las tuberías que lo contienen. Es más probable que el plomo se disuelva de las tuberías cuando el agua es ácida, como pasó en Flint, Michigan, en el 2014. Las concentraciones son más altas en el agua que ha permanecido en las tuberías de plomo durante la noche; por tanto, se recomienda dejar correr el agua durante 2-3 minutos por la mañana antes de preparar el biberón. Los disolventes y componentes de la gasolina, como el metil terbutil éter y el benceno, se encuentran frecuentemente en el agua de la tierra. Los contaminantes químicos del gas de las perforaciones pueden contaminar el agua donde tiene lugar el *fracking*. Los herbicidas, como el glifosato y la atrazina, son contaminantes frecuentes del agua potable en áreas agrícolas.

Aire. Las emisiones de los vehículos a motor son las fuentes más importantes de contaminación del aire de las ciudades. Las plantas eléctricas de carbón son otra fuente principal. El gas procedente del escape de los motores diésel es un carcinógeno para el ser humano. En las zonas rurales, el humo de la madera puede contribuir a la contaminación atmosférica. Los niños que viven en los alrededores de fundiciones y fábricas de productos químicos pueden estar expuestos a emisiones industriales de tóxicos tales como plomo, benceno y 1,3-butadieno.

Alimentos. Muchos productos químicos se añaden de forma intencionada a los alimentos para mejorar su aspecto, sabor, textura o conservación. Muchos de ellos han sido poco estudiados en cuanto a su posible toxicidad. En los alimentos, tanto crudos como procesados, se encuentran residuos de numerosos pesticidas. Los niveles de pesticidas son mucho menores en los productos orgánicos que en las frutas y los vegetales que crecen de manera convencional. Los niños que consumen alimentos orgánicos tienen concentraciones de pesticidas en orina mucho menores que los niños que reciben alimentos convencionales.

Ropa de trabajo. En algunas ocasiones, las enfermedades de los niños pueden deberse al polvo contaminado que hay en las ropas de trabajo de los padres; así, se han descrito casos de toxicidad por plomo, berilio, dioxina, pesticidas organofosforados y amianto. Esta exposición (llamada «contaminación del nido») puede prevenirse proporcionando instalaciones para cambiarse y ducharse en el lugar de trabajo.

Escuela. En las escuelas, los jardines de infancia y las guarderías los niños pueden estar expuestos a pinturas con plomo, mohos, amianto, humo del tabaco, pesticidas y materiales peligrosos utilizados en las manualidades. En el ambiente escolar hay oportunidades importantes para la prevención y a menudo se solicita consejo a los pediatras sobre estos aspectos.

Trabajo infantil. En Estados Unidos, entre 4 y 5 millones de niños y adolescentes trabajan por un salario, y el trabajo infantil está ampliamente extendido a escala mundial. Los niños que trabajan tienen un alto riesgo de presentar traumatismos y lesiones físicas. También pueden estar expuestos a una gran variedad de productos químicos, como los pesticidas en la agricultura y en los trabajos con césped, el amianto en la construcción y demolición de edificios y el benceno en el bombeo de gasolina.

LA FUNCIÓN DEL MÉDICO

Los pediatras han ejercido repetidamente la función esencial de reconocer, desde su comienzo, las enfermedades provocadas por los productos químicos tóxicos. Cualquier pediatra debe permanecer siempre alerta y abierto a la posibilidad de descubrir enfermedades pediátricas de nueva aparición provocadas por exposiciones dañinas ambientales. Al tener en cuenta las causas de una enfermedad no infecciosa hay que interrogar sobre el entorno domiciliario, el trabajo de los padres, las exposiciones no habituales y la existencia de fábricas en el vecindario. Debe pensarse en una posible etiología medioambiental, sobre todo cuando aparecen varios casos graves de enfermedades o de hechos no habituales. Las lesiones traumáticas de los adolescentes pueden tener un origen laboral.

La anamnesis es el instrumento más importante para obtener información sobre las exposiciones medioambientales. Siempre debe realizarse un breve cuestionario sobre exposiciones actuales o pasadas (incluyendo preguntas sobre el trabajo o sobre viajar o residir en países en desarrollo) en todos los pacientes nuevos y en cualquier paciente que presente una enfermedad cuya causa no esté clara. Los cambios de los patrones de exposición o la aparición de nuevas exposiciones pueden ser especialmente importantes. Ante la obtención de un dato sospechoso hay que seguir investigando con más detalle. Puede estar indicada la remisión a un departamento de salud estatal o local o a una unidad pediátrica especializada en salud medioambiental (<http://www.pehsu.net/>). El diagnóstico exacto de una causa medioambiental de enfermedad puede conllevar una mejor asistencia del niño afectado y la prevención de la enfermedad en otros niños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

737.1 Tabaco

Judith A. Groner

COMPOSICIÓN DEL HUMO DE SEGUNDA MANO Y TOXICIDAD

El tabaquismo es la causa más prevenible de morbilidad y mortalidad, ya que contribuye a más de 438.000 muertes anuales en Estados Unidos. La razón por la que la gente fuma es la adicción a la nicotina. Junto con el consumo activo de tabaco, la exposición al humo de tabaco de segunda mano (SHS, *second-hand tobacco smoke*) es un peligro muy grave para la salud, tanto para niños como para adultos. El SHS es una mezcla de, aproximadamente, 7.000 componentes y se compone del humo convencional exhalado por el fumador y el humo lateral expulsado del final de un producto con tabaco encendido. Al menos 40 carcinógenos se han identificado en el SHS, junto con 250 componentes que son tóxicos para el sistema nervioso central, el sistema inmunológico, el corazón y el hígado.

El SHS también contiene partículas, lo que es un peligro independiente para la salud. Las partículas son materia microscópica sólida y líquida suspendida en el aire, que se puede inhalar y entrar en la circulación. Los más estudiados incluyen HAP y las nitrosaminas específicas del tabaco, que son cancerígenas. La mayoría de las partículas en el humo lateral no son filtradas por el fumador y se encuentran en el rango de submicrones (<1 μm de diámetro), lo que significa que se clasifican como partículas finas. Estas partículas son más pequeñas que las partículas en el humo convencional y pueden penetrar más profundamente en los pulmones, lo que resulta en una mayor toxicidad a través del estrés oxidativo y la inflamación. La exposición a corto y largo plazo a partículas finas contribuye al agravamiento del asma y otras enfermedades respiratorias, cánceres pulmonares y de otro tipo, enfermedades cardiovasculares y la muerte. El SHS se puede detectar bien en el ambiente interior después de que se ha generado. Las investigaciones muestran que, aproximadamente, la mitad de las partículas de SHS todavía están en el aire después de 5 a 6 horas. Muchos componentes, como la nicotina y algunos hidrocarburos poliaromáticos, existen tanto en fase gaseosa como en fase de partículas del humo de segunda mano. Clasificados como «semivolátiles», su capacidad para cambiar de forma según las condiciones ambientales significa que permanecen detectables en el ambiente interior

durante períodos más largos después de que el tabaquismo activo haya cesado.

La concentración del SHS en el ambiente interior depende del número de cigarrillos fumados en un período de tiempo, el volumen de la habitación, la tasa de ventilación y otros procesos que eliminan los contaminantes del aire. El Surgeon General Report (2006) declaró que hay múltiples mecanismos por los cuales el SHS causa lesiones en las vías respiratorias. La lesión en el sistema cardiovascular se debe a la disfunción de la célula endotelial por la exposición al humo y sus efectos protrombóticos. No existe un nivel seguro de exposición al tabaco.

EL CONSUMO Y LA EXPOSICIÓN AL TABACO SON UN FACTOR DE DESIGUALDAD EN EL RIESGO PARA LA SALUD

El consumo de tabaco y, por tanto, la exposición infantil, se encuentra de forma desproporcionada entre las poblaciones de bajos ingresos y socialmente desfavorecidas, que menos pueden permitirse el acceso a tratamientos basados en la evidencia para la adicción a la nicotina y para las enfermedades derivadas del tabaquismo y del humo de segunda mano. Ha habido una gran disminución de las tasas de tabaquismo entre las clases medias y altas dentro de Estados Unidos desde la década de 1960 (83% de disminución), pero la tasa de disminución es mucho menor (39%) entre los grupos de ingresos más bajos. La tasa de tabaquismo para toda la población de Estados Unidos es de aproximadamente el 17%, pero es de hasta el 43% entre los adultos con un título equivalente al de escuela secundaria. Debido a estas disparidades en las tasas de tabaquismo entre los adultos, los niños nacidos en hogares de bajos ingresos son más propensos a estar expuestos al SHS. Más del 40% de los niños estadounidenses de entre 3 a 11 años estuvieron expuestos al humo del tabaco de 2011 a 2012, según un marcador biológico de exposición: los niveles séricos de cotinina. Son especialmente preocupantes los niños de hogares con bajos ingresos y los niños afroamericanos, porque tienen las tasas más altas de exposición biológicamente medida al SHS; por cada disminución de la tasa de ingresos familiares, los niveles séricos de cotileno aumentan en 1,18 ng/l entre los niños. Tener un parent que fuma también ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para la inseguridad alimentaria en los niños.

FUMAR DURANTE EL EMBARAZO Y LA EXPOSICIÓN AL HUMO DE TABACO DURANTE EL EMBARAZO

Los efectos del tabaquismo materno en el feto son profundos y pueden dividirse en efectos relacionados con el embarazo y a largo plazo. La exposición fetal es una de las conductas de riesgo modificables más importantes para la salud infantil y a largo plazo.

Efectos relacionados con el embarazo: El tabaquismo materno aumenta el riesgo de complicaciones del embarazo asociadas a la placenta, con una mayor tasa de desprendimiento de placenta y placenta previa entre las madres fumadoras. Se ha demostrado que, tanto el tabaquismo materno activo como la exposición al humo de tabaco de segunda mano por la madre reducen el peso al nacer y aumentan el riesgo de parto prematuro. En el útero, la exposición al tabaco por consumo activo de la madre de productos de tabaco o la exposición materna al SHS aumentan la tasa de muerte neonatal. Fumar durante y después del embarazo es un factor de riesgo para el **síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)**; utilizando los datos de 2005-2009, el Surgeon General Report del 2014 determinó que el tabaquismo durante el embarazo produce casi 1.000 muertes infantiles al año, el 8% de todas las muertes infantiles y el 17% de todas las muertes por SMSL. Estas asociaciones son modificables por las políticas públicas. Varios países de Europa han demostrado una disminución de las complicaciones perinatales después de promulgar leyes para espacios integrales libres de humo; dentro de Estados Unidos, las complicaciones del embarazo y los SMSL están inversamente relacionados con los niveles de impuestos sobre el tabaco.

Efectos a largo plazo: Defectos congénitos: El tabaquismo materno durante las etapas tempranas del embarazo se considera causa (Surgeon General Report del 2014) de las hendiduras orofaciales.

Tanto el tabaquismo activo durante el embarazo como la exposición a SHS de la madre aumentan el riesgo posterior del niño de tener sobrepeso. Este hallazgo puede parecer sorprendente debido a la relación conocida desde hace mucho tiempo entre fumar durante el embarazo y el bajo peso al nacer. Esta relación se ha demostrado en múltiples estudios epidemiológicos y se ha ajustado a factores de confusión de forma sólida, como el IMC parental, la lactancia materna, la dieta familiar y el estilo de vida. Un metaanálisis de siete estudios relevantes de 1990 a 2011 mostró una OR ajustada de 1,47 (IC del 95%: 1,26-1,73) de tener sobrepeso.

El tabaquismo materno durante el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de problemas de aprendizaje y problemas neuroconductuales durante

la infancia. Los efectos adversos del tabaquismo prenatal en el neurodesarrollo infantil incluyen un mal desarrollo del lenguaje y la reducción del funcionamiento cognitivo. La exposición prenatal al tabaquismo también puede reducir el rendimiento motor del niño, el desarrollo mental (medido por las Bayley Scales of Infant Development), las puntuaciones de CI y el desarrollo del lenguaje hasta los 3 años de edad. Esta exposición también puede aumentar el riesgo de varios problemas de comportamiento infantil, incluyendo la externalización de comportamiento agresivo e hiperactivo, períodos prolongados de agresión verbal o física, comportamiento socialmente indeseable (trastorno de conducta) durante la infancia y la delincuencia en la infancia posterior. En un estudio, una relación dosis-respuesta con una gravedad creciente del bajo rendimiento escolar estaba relacionada con el número de cigarrillos que la madre fumaba durante el embarazo. El Surgeon General Report del 2014 concluyó que «la evidencia es suficiente para inferir que la exposición a nicotina durante el desarrollo fetal, una ventana crítica para el desarrollo cerebral, tiene consecuencias adversas duraderas».

Fumar durante el embarazo y el desarrollo pulmonar

Fumar durante el embarazo se asocia con un crecimiento y función pulmonar en la descendencia deficiente y con un mayor riesgo de sibilancias entre los 2 y los 4 años de edad. Según el Surgeon General Report (2014), hay pruebas suficientes para considerar que esta relación es causal.

EXPOSICIÓN POSNATAL AL HUMO DE SEGUNDA MANO: EFECTOS EN EL NIÑO

Respiratorios: Los niños expuestos al SHS tienen una mayor tasa de prevalencia del asma y una mayor gravedad del asma. El Surgeon General Report (2006) concluyó que existe una relación causal entre el tabaquismo y la tos, la flemas, las sibilancias y la dificultad para respirar, junto con el asma, entre los niños en edad escolar. Los niños con exposición a SHS tienen una respuesta más débil a los corticoides inhalados. Los niños asmáticos que están expuestos al SHS son más propensos a tener una exacerbación aguda que les haga ir a su centro de salud, una estancia hospitalaria durante la noche y un mayor número de ingresos hospitalarios que los niños asmáticos sin exposición. La tasa de ingresos hospitalarios de asma se ha asociado con el nivel de cotinina en la saliva del niño, un biomarcador de la exposición al humo, y esto es cierto incluso en niveles muy bajos de exposición.

La exposición al humo del tabaco es una causa de infección del tracto respiratorio inferior en los niños. Los hallazgos del Surgeon General Report del 2006 se actualizaron mediante una revisión sistemática del tabaquismo parental y doméstico y el riesgo de infecciones del tracto respiratorio inferior en la infancia en el 2011. La relación más fuerte fue para la bronquiolitis, donde el riesgo de cualquier exposición al humo en el hogar incrementó la OR a 2,51 (IC del 95% 1,96-3,21) en los dos primeros años de vida.

La exposición al SHS durante la infancia aumenta la tasa de enfermedades del oído medio, incluida la otitis media aguda y recurrente y el derrame crónico del oído medio. El Surgeon General Report (2006) calificó esta evidencia como suficiente para inferir una relación causal entre el tabaquismo parental y la aparición de enfermedad del oído medio en los niños.

Efectos cardiovasculares. La exposición al humo de tabaco durante la edad adulta se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. El aumento de evidencia vincula la exposición infantil a hallazgos de aterosclerosis preclínica. Estos hallazgos incluyen el aumento del grosor de la capa media-íntima de la carótida y la disminución de la dilatación mediada por el flujo, ambas pruebas indirectas de cambios preclínicos que conducen a la aterosclerosis durante la edad adulta. Otros hallazgos han incluido el aumento de la inflamación medida por la proteína C reactiva, perfiles lipídicos anormales, presión arterial más alta y el aumento de las tasas del síndrome metabólico entre los niños y jóvenes expuestos al SHS.

Infección. La exposición infantil al SHS está relacionada con el aumento de las tasas de enfermedad meningocócica invasiva en niños menores de 5 años. El SHS en el hogar duplicó el riesgo de enfermedad meningocócica invasiva (OR 2,18, IC del 95% 1,63-2,92, I² = 72%), con algunas evidencias de que existe una relación dosis-respuesta. El efecto más importante se vio en niños menores de 5 años, cuya exposición al SHS aumentó a más del doble la tasa de enfermedad meningocócica (OR 2,48, 95% IC 1,51-4,09). Esta relación se vio tanto con el tabaquismo prenatal (OR 2,93, 95% IC 1,52-5,66) como con la exposición posnatal (OR 2,26, 95% CI 1,54-3,31).

También se ha demostrado que la exposición al SHS aumenta la gravedad de la gripe entre los niños hospitalizados por dicha enfermedad. Los niños con exposición al SHS tenían 4,7 veces más probabilidades de ingresar en cuidados intensivos (IC 95% 1,4-18,5) y tenían una duración de la estancia un 70% más larga (95% IC 12-230%) que los niños no expuestos, después de controlar múltiples factores potenciales de confusión.

Demandas de atención médica: Los niños y adolescentes de 3 a 19 años que están expuestos al SHS tuvieron una mayor demanda de atención médica en comparación con sus pares no expuestos, según un análisis de los datos de NHANES del 2009-2012. Los niños con una alta exposición al SHS, basándose en su cotinina sérica, tenían casi tres veces más probabilidades de tener una estancia hospitalaria por la noche (95% IC 1,81-4,34), y dos veces más probabilidades de tener un mayor número de ingresos hospitalarios totales que los niños sin exposición (95% IC 1,46-287).

Poblaciones pediátricas vulnerables especiales: Hay evidencia de que la exposición al SHS exacerba la enfermedad entre los niños con condiciones de salud crónicas significativas. Los niños con drepanocitosis que están expuestos al SHS tienen un aumento de la morbilidad, específicamente un aumento de las tasas de visitas a urgencias y de las hospitalizaciones por crisis vasocclusivas y por síndrome torácico agudo. Además, la exposición al humo del tabaco también se asocia con anomalías en la función pulmonar entre los niños con drepanocitosis, independientemente de su enfermedad basal.

Los niños con fibrosis quística (FQ) son otra población vulnerable en la que la exposición al SHS representa una amenaza aumentada para su salud en general. Los problemas de salud principales en este grupo de niños incluyen problemas en el crecimiento, la función pulmonar e infecciones pulmonares. Los niños expuestos al SHS con FQ habían disminuido el crecimiento entre los 4 y 12 meses, en comparación con los bebés no expuestos al SHS. Además, la exposición al humo del tabaco se asoció con un aumento de la capacidad de respuesta broncodilatadora y del atrapamiento aéreo, así como con un aumento del crecimiento de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y de anaerobios en los cultivos respiratorios. La exposición al humo del tabaco puede considerarse un factor de riesgo modificable para los niños con drepanocitosis y FQ.

TRATAMIENTO PARA LA EXPOSICIÓN AL HUMO DE TABACO DE SEGUNDA MANO

El mejor método para tratar la exposición al SHS de los niños es eliminar esta exposición ayudando a los padres a dejar de fumar. No se ha demostrado que los métodos para reducir la exposición como «fumar fuera» o usar una «chaqueta para fumar» eliminen la exposición, bioquímicamente confirmada, al SHS. Un metaanálisis de seis ensayos controlados dirigidos específicamente a la reducción de la exposición al SHS para los niños (no al dejar de fumar los padres) mostró cierta reducción en la contaminación por humo de tabaco después de la intervención. Sin embargo, todos los hogares tenían una contaminación atmosférica significativa relacionada con el tabaco al final del periodo de estudio.

Las consultas de los pediatras han sido consideradas durante mucho tiempo un excelente lugar para que los pediatras examinen el hábito tabáquico de los padres, la exposición al SHS de los niños e intervengan con los padres. La Academia Americana de Pediatría recomienda que «los pediatras pregunten sobre el consumo de tabaco y la exposición al humo del tabaco como parte de las visitas de supervisión de la salud y de las visitas por enfermedad que pueden ser causadas o exacerbadas por la exposición al humo del tabaco; se dirijan a la dependencia del tabaco de los padres/cuidadores como parte de la atención médica pediátrica; e implementen sistemas para identificar y ofrecer asesoramiento, tratamiento, recomendaciones de tratamiento y/o referencias para padres dependientes del tabaco». El método de las «5 A» (en inglés) para la realización de una breve intervención sobre el tabaco fue desarrollado para la consulta de atención primaria de adultos. Los pasos de este modelo incluyen: 1) **preguntar (Ask)** sobre el consumo de tabaco del paciente; 2) **aconsejar** al paciente que deje de fumar; 3) **evaluar (Assess)** la disposición del paciente para dejar de fumar; 4) **ayudar** al paciente a dejar de fumar proporcionando un breve asesoramiento, farmacoterapia o referencias apropiadas; y 5) **organizar (Arrange)** una visita de seguimiento. Para las consultas pediátricas, este modelo ha sido abreviado al modelo «Preguntar, aconsejar, derivar». Estas medidas son: 1) **preguntar** si alguien en el hogar, o que cuide al niño, fuma; 2) **aconsejar** al fumador que deje de fumar; y 3) **derivar** al fumador a tratamientos para dejar de fumar basados en la evidencia, lo más común es indicar a una línea telefónica para dejar de fumar o a un servicio de mensajes de texto para dejar de fumar. Las líneas telefónicas para dejar de fumar ofrecen un tratamiento gratuito basado en la población consumidora de tabaco y han demostrado que aumentan las posibilidades de dejar de fumar en comparación con una intervención mínima.

El esfuerzo clínico contra la exposición al humo de segunda mano (CEASE, Clinical Effort Against Secondhand Smoke Exposure) es un programa que capacita a los pediatras y a su personal de oficina para proporcionar asesoramiento e intervenciones sistemáticamente para el abandono del hábito tabáquico de los padres y otros adultos que fuman, al tiempo que ofrece más asistencia para dejar de fumar que el Preguntar/Aconsejar/Derivar. El modelo CEASE es Preguntar/Aconsejar/Derivar, e implica la

formación de los pediatras para proporcionar farmacoterapia para dejar de fumar a los padres que desean dejar de fumar. El módulo CEASE (que se encuentra en <https://www.ceasetobacco.org>) incluye herramientas para cambiar la estructura de la consulta de atención pediátrica para identificar a los padres que fuman y facilitar asesoramiento, medicamentos y referencias para el tratamiento antitabáquico a los proveedores/encargados de la atención pediátrica.

A pesar de las recomendaciones de AAP para que los pediatras incorporen estos métodos en la práctica clínica, un metaanálisis del 2016 de ensayos controlados en entornos sanitarios dedicados de manera rutinaria a la reducción de la exposición infantil al SHS no mostró un efecto de intervención. Sin embargo, tres ensayos controlados de prevención de la recaída del tabaquismo materno posparto demostraron resultados beneficiosos de la intervención.

La disminución del inicio del tabaquismo entre los jóvenes evitará que los niños del futuro se expongan al SHS.

El 80% de los jóvenes que fuman siguen fumando en la edad adulta. De ellos, la mitad morirá antes que sus compañeros no fumadores. El 90% de los fumadores inicia su consumo antes de los 19 años de edad. Al aumentar la edad de compra de cigarrillos a los 21 años, se puede prevenir toda una generación de tabaquismo. El movimiento «Tobacco 21» se inició en 2005 en Needham, Massachusetts, para aumentar la edad de compra de tabaco a los 21 años. En 2010, la tasa de tabaquismo juvenil era aproximadamente la mitad (del 12,9 al 6,7%). Desde entonces, muchos municipios, incluyendo Chicago y la ciudad de Nueva York, y dos estados, California y Hawái, tienen leyes similares.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 738

Intoxicación por metales pesados

Prashant V. Mahajan

El plomo, el mercurio, el arsénico y el cadmio, cuatro de las diez sustancias químicas más peligrosas para la salud pública, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), son los metales pesados que suponen una mayor amenaza para los humanos. La más prevalente de esas exposiciones es la del plomo (v. cap. 739). Este capítulo trata sobre el mercurio y el arsénico.

La intoxicación por metales pesados origina toxicidad multiorgánica mediante una alteración generalizada de las funciones celulares esenciales. En ocasiones, la anamnesis debe ser meticulosa para identificar correctamente los metales pesados como el origen de las manifestaciones tan variadas de la exposición medioambiental. La exposición a arsénico puede producirse a través de agua o alimentos contaminados. Se calcula que hay más de 140 millones de personas expuestas en todo el mundo a la ingestión crónica de agua potable que contiene concentraciones elevadas de arsénico. La población general está expuesta al mercurio sobre todo a través de los alimentos; el pescado es la principal fuente de exposición a metilmercurio.

ARSÉNICO Epidemiología

El arsénico es un metaloide que existe en cuatro formas: arsénico elemental, gas arsina, sales de arsénico inorgánico (en forma de arseniato pentavalente o de arseniato trivalente) y compuestos arsenicales orgánicos. Las manifestaciones tóxicas son más elevadas con los compuestos más solubles y de valencia más alta. El **gas arsina** es la forma más tóxica del arsénico. Las intoxicaciones masivas por exposición al arsénico se han producido a lo largo de toda la historia, incluida una en 1998 en Wakayama, Japón, en la que se intoxicaron 70 personas. Los niños pueden intoxificarse después de una exposición al arsénico inorgánico de pesticidas, herbicidas, colorantes, fármacos homeopáticos y determinados remedios populares contaminados procedentes de China, India y el sudeste asiático (v. cap. 78). Los depósitos en el suelo contaminan el agua de los pozos artesianos. La contaminación de las aguas subterráneas con arsénico es un problema común en los países en desarrollo y se ha descrito que también es habitual la contaminación de pozos en Alaska, Maine, Carolina del Norte y ciertas zonas del oeste de

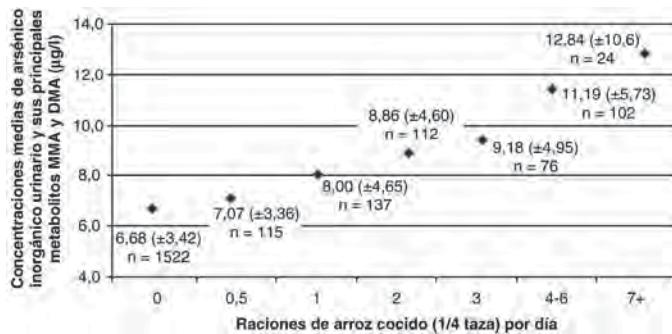


Fig. 738.1 Concentraciones medias de arsénico inorgánico urinario y sus principales metabolitos ácido monometilarsínico (MMA) y ácido dimetilarsínico (DMA) por categorías de ingesta de arroz en niños de 6 a 17 años, Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey) 2003-2008, excluyendo sujetos con reciente consumo de mariscos. (De Lai PY, Cottingham KL, Steinmaus C, et al: Arsenic and rice: translating research to address health care providers' needs. J Pediatr 167(4):797-803, 2015, Fig. 1, p. 799.)

Estados Unidos. Los productos alimenticios (p. ej., arroz, jarabe de arroz integral, zumos de frutas) cocinados con agua contaminada pueden absorber arsénico, que se concentra de este modo en el alimento (fig. 738.1). La OMS estableció 10 µg/l como límite superior de seguridad, un límite que se excede a menudo en muchas partes de Asia y Sudamérica. Las concentraciones de arsénico en una cuarta parte de los pozos de Bangladesh son mayores de 50 µg/l y se calcula que, entre 35 y 77 millones de los 125 millones de habitantes de esa región, consumen habitualmente agua contaminada con arsénico. La exposición laboral puede tener lugar en industrias implicadas en la fabricación, extracción, fundición o refinamiento de vidrio, cerámica, componentes electrónicos y semiconductores o láseres. Aunque en Estados Unidos ya no se produce arsénico, sigue produciéndose en muchos otros países y se importa para uso industrial. Los compuestos orgánicos del arsénico pueden encontrarse en mariscos, pesticidas y algunos productos farmacéuticos veterinarios. A diferencia del mercurio, las formas orgánicas del arsénico detectadas en el marisco no son tóxicas.

Farmacocinética

El arsénico elemental es insoluble en agua y en líquidos orgánicos, por lo que su absorción es insignificante y no resulta tóxico. El gas arsina inhalado se absorbe rápidamente a través de los pulmones. Las sales inorgánicas se absorben bien por el aparato digestivo, los pulmones y la piel. Los compuestos orgánicos también se absorben bien a través del tubo digestivo. Tras la exposición aguda, el arsénico se une inicialmente a la porción proteica de la hemoglobina de los eritrocitos y se distribuye rápidamente por todos los tejidos. El inorgánico se metila y se elimina preferentemente por los riñones; se excreta un 95% por la orina y un 5% por la bilis. La mayoría se elimina en los primeros días, mientras que el resto se excreta lentamente durante varias semanas. El arsénico se concentra en el pelo, las uñas y la piel. La medida de la distancia de las **líneas de Mees** (estrías blancas transversales en la uña) en el lecho ungual puede proporcionar una estimación del tiempo de exposición (las uñas crecen a un ritmo de 0,4 mm/día).

Fisiopatología

Tras la exposición y absorción del gas arsina, este penetra en los eritrocitos, donde se oxida a dihidróido arsénico y arsénico elemental. La formación de complejos entre estos derivados y los grupos sulfhidrilo de los hemáties provoca una instabilidad de la membrana celular con hemólisis masiva. Las sales inorgánicas de arsénico interrumpen los procesos enzimáticos vitales para el metabolismo celular. El arsénico trivalente se une a grupos sulfhidrilo, lo que reduce la síntesis de trifosfato de adenosina al inhibir ciertos sistemas enzimáticos, como la piruvato deshidrogenasa y los complejos α -cetoglutarato. El arsénico pentavalente puede biotransformarse en arsénico trivalente o sustituir al fósforo en la vía glucolítica, con el desacoplamiento consiguiente de la fosforilación oxidativa.

Manifestaciones clínicas

El gas arsina es incoloro, inodoro, no irritante y muy tóxico. Su inhalación no origina síntomas inmediatos. Tras un periodo de latencia de 2-24 horas, los individuos expuestos sufren una hemólisis masiva, mal estado general, cefalea, debilidad, disnea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, hepatomegalia,

Tabla 738.1 Efectos del arsénico sobre los sistemas orgánicos

SISTEMA ORGÁNICO	EFFECTOS DEL ARSÉNICO
Sistema gastrointestinal	Vesículas submucosas, diarrea acuosa o sanguinolenta, hematemesis grave
Sistema cardiovascular	Contractilidad miocárdica reducida, intervalos QT prolongados, taquiarritmias Vasodilatación, hipotensión
Riñones	Hematuria, proteinuria, necrosis tubular aguda
Sistema nervioso	Encefalopatía tóxica con convulsiones, edema cerebral y coma Exposición crónica: neuropatía periférica dolorosa sensitivomotora
Sistema sanguíneo y linfático	Anemia y trombocitopenia; hemólisis aguda con gas arsina
Hepático	Degeneración grasa con necrosis central
Piel	Descamación, alopecia, hiperqueratosis, cambios ungueales Exposición crónica: hiperqueratosis, hiperpigmentación
Teratógeno	Defectos del tubo neural en el feto
Oncológico	Cánceres urológicos, otras neoplasias malignas

palidez, ictericia, hemoglobinuria e insuficiencia renal (tabla 738.1). La toxicidad digestiva comienza a los pocos minutos u horas de la ingestión aguda de arsénico y se manifiesta por náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. La gastroenteritis hemorrágica con pérdida importante de líquidos y efecto de tercer espacio puede provocar un *shock* hipovolémico. La toxicidad cardiovascular consiste en la prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular polimorfa, miocardiopatía congestiva, edema pulmonar y *shock* cardiogénico. La toxicidad neurológica aguda se manifiesta por síndrome confusional, convulsiones, edema cerebral, encefalopatía y coma. Las dosis letales de arseniatos son de 5-50 mg/kg; las dosis letales de arsenitos son <5 mg/kg.

Las **secuelas tardías** incluyen hematuria, proteinuria y necrosis tubular aguda. Varios días o semanas tras la exposición aguda puede aparecer una neuropatía sensitivomotora periférica tardía, secundaria a una degeneración axonal. La neuropatía se manifiesta por disestesias dolorosas seguidas de disminución de la sensibilidad vibratoria, termoalgésica y epicrítica; hiperreflexia; y, en los casos más graves, una parálisis ascendente con insuficiencia respiratoria que simula un síndrome de Guillain-Barré (v. cap. 634). Los adultos supervivientes de envenenamiento por arsénico en la infancia presentan una mortalidad más elevada por trastornos que afectan al sistema nervioso central, en comparación con los adultos que no han padecido tal exposición.

La **intoxicación subaguda** se caracteriza por astenia prolongada, malestar general, pérdida de peso, cefalea, encefalopatía crónica, neuropatía periférica sensitivomotora, leucopenia, anemia, trombocitopenia, tos crónica y gastroenteritis. Al cabo de 1-2 meses de la exposición aparecen unas estrías transversales en las uñas, conocidas como líneas de Mees, presentes en, aproximadamente, el 5% de los pacientes. Las manifestaciones dermatológicas consisten en alopecia, úlceras orales, edema periférico, erupción macular con prurito y descamación.

La intoxicación crónica por arsénico en niños produce una importante morbilidad que provoca lesiones cutáneas, trastornos pulmonares y defectos del funcionamiento intelectual. La **exposición crónica** a concentraciones bajas de arsénico proviene de fuentes medioambientales o laborales. Con el transcurso de los años aparecen lesiones dermatológicas, como hiperpigmentación, hipopigmentación, hiperqueratosis (especialmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies), carcinomas espinocelulares y basocelulares y **enfermedad de Bowen** (carcinoma cutáneo espinocelular *in situ*). También puede producirse encefalopatía y neuropatía periférica. Se produce hepatomegalia, hiperesplenismo, fibrosis portal no cirrótica e hipertensión portal. El **mal del pie negro** es una arteriopatía obstructiva de las extremidades inferiores que se asocia a la exposición crónica al arsénico descrita en Taiwán. La carcinogenicidad de la exposición crónica

al arsénico se refleja en unas tasas elevadas de cáncer de pulmón, hígado, vejiga y riñón, así como de angiosarcomas. El arsénico es cancerígeno, posiblemente a través de una desregulación epigenética. Los efectos de la exposición prenatal al arsénico aún no se conocen con detalle, pero podrían incluir bajo peso al nacer.

Pruebas complementarias

El diagnóstico de intoxicación por arsénico se basa en las manifestaciones clínicas características, el antecedente de la exposición y la elevación de los valores de arsénico en orina, lo que confirma la exposición. En los pacientes sintomáticos debe determinarse la concentración puntual de arsénico en la orina antes de proceder a la quelación, aunque inicialmente los resultados pueden ser negativos. Dado que la excreción urinaria del arsénico es intermitente, el diagnóstico definitivo depende de la orina recogida durante 24 horas. La demostración de unas concentraciones superiores a 50 µg/l en una muestra de orina de 24 horas es compatible con una intoxicación por arsénico ([tabla 738.2](#)). Las muestras de orina deben recogerse en contenedores no metálicos. La ingestión de mariscos que contienen arsenobetaína y arsenocolina no tóxicas puede elevar las cifras de arsénico en la orina. Las concentraciones sanguíneas del metal rara vez resultan útiles, debido a su gran variabilidad y rápida eliminación de la sangre en caso de intoxicaciones agudas. La elevación del contenido de arsénico en el pelo o las uñas ha de interpretarse con precaución, debido a la posibilidad de contaminación externa. Las radiografías abdominales pueden demostrar el arsénico ingredido, ya que es radiopaco.

En las fases más avanzadas de la enfermedad, un hemograma completo puede constatar la existencia de anemia, trombocitopenia y leucocitosis, seguidas de leucopenia, cariorrexis y punteado basófilo de los hematíes. Las concentraciones séricas de creatinina, bilirrubina y transaminasas pueden estar elevadas; el análisis de orina puede revelar proteinuria, piuria y hematuria; y en el estudio del líquido cefalorraquídeo puede comprobarse una hiperproteinorraquia.

MERCURIO Epidemiología

El mercurio se encuentra en tres estados: mercurio elemental, sales de mercurio inorgánico y mercurio orgánico ([tabla 738.3](#)). El **mercurio elemental** se usa en termómetros, esfigmomanómetros, barómetros, pilas, procedimientos de fusión de oro y plata y en algunas pinturas de látex fabricadas antes de 1991. Los trabajadores de las industrias que producen estos artículos pueden exponer a sus hijos al tóxico cuando llegan a casa con las ropas contaminadas. La limpieza con aspiradoras de alfombras contaminadas con mercurio y la rotura de los tubos fluorescentes de mercurio puede provocar una exposición a vapor de mercurio elemental. Además, se han producido intoxicaciones graves por inhalación en los intentos por separar el oro de la mena calentando mercurio y formando una amalgama oro-mercurio. El mercurio elemental también se ha empleado en remedios populares de poblaciones de Asia y México para tratar dolores crónicos de estómago, y por los nativos del Caribe y Latinoamérica en prácticas de ocultismo y para aclarar la piel. Las amalgamas dentales que contienen mercurio elemental liberan cantidades residuales del metal. Un grupo de expertos de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos concluyó que las pruebas científicas disponibles no indican que las amalgamas dentales supongan un riesgo para la salud y no deben ser sustituidas solamente para disminuir la exposición al mercurio. En 2009, un grupo de expertos de la OMS llegó a la conclusión de que la prohibición global a corto plazo de las amalgamas provocaría problemas para la salud pública y para la salud dental; no obstante, este comité recomendaba buscar alternativas a las amalgamas como parte de la retirada gradual de aquellas que contienen mercurio.

Las **sales de mercurio inorgánico** se pueden encontrar en pesticidas, desinfectantes, antisépticos, pigmentos, pilas secas, explosivos y como conservantes de algunos productos farmacéuticos. El **mercurio orgánico** de la dieta, sobre todo el metilmercurio quecontamina el pescado, es la fuente de exposición más importante en la población general. Entre las industrias que pueden generar aguas residuales con mercurio figuran las dedicadas a la producción de cloro

Tabla 738.2 Niveles aceptables y tóxicos de arsénico y mercurio

	ARSÉNICO	MERCURIO
Peso molecular	74,9 Da	200,59 Da
Nivel aceptable en sangre	$<5 \mu\text{g/l}$ ($<0,665 \text{ nmol/l}$)	$<10 \mu\text{g/l}$ ($<50 \text{ nmol/l}$)
Nivel aceptable en orina	$<50 \mu\text{g/l}$ ($<6,65 \text{ nmol/l}$) Muestra de orina de 24 h	$<20 \mu\text{g/l}$ ($<100 \text{ nmol/l}$)
Intervenir con nivel en sangre	V. texto.	$>35 \mu\text{g/l}$ ($>175 \text{ nmol/l}$)
Intervenir con nivel en orina	$>100 \mu\text{g/l}$ ($>13,3 \text{ nmol/l}$) Muestra de orina de 24 h	$>150 \mu\text{g/l}$ ($>750 \text{ nmol/l}$)

Tabla 738.3 Características diferenciales de la exposición al mercurio

	ELEMENTAL	INORGÁNICO (SAL)	ORGÁNICO (ALQUIL)
Vía principal de exposición	Inhalación	Oral	Oral
Distribución tisular principal	SNC, riñón	Riñón	SNC, riñón, hígado
Aclaramiento	Renal, GI	Renal, GI	Metil: GI Aril: renal, GI
EFFECTOS CLÍNICOS			
SNC	Tremor	Tremor, eretismo (irritabilidad)	Parestesias, ataxia, temblor, visión en túnel, disartria
Pulmonar	+++	—	—
Gastrointestinal	+	+++ (cáustico)	+
Renal	+	+++ (NTA)	+
Acrodistnia	+	++	—
Tratamiento	BAL, DMSA	BAL, DMSA	DMSA (lo más pronto)

BAL, antilewisita británica; DMSA, ácido 2,3-dimercaptosuccínico; GI, gastrointestinal; NTA, necrosis tubular aguda; SNC, sistema nervio central; +, leve; ++, moderado; +++, grave.

De Sue YJ: Mercury (heavy metals). En Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al, editors: *Goldfrank's toxicologic emergencies*, ed 9, New York, 2011, McGraw-Hill, Table 96.4, p. 1330.

y sosa cáustica, minería y metalurgia, electrochapado, productos químicos y textiles, fabricación de papel y productos farmacéuticos, así como curtido de cuero. Los compuestos mercuriales del medio ambiente se metilan a metilmercurio por los microorganismos del suelo y el agua. El metilmercurio del agua se acumula rápidamente en los peces (pez espada, caballa gigante, atún fresco, blanquillo, tiburón) y otros organismos acuáticos que, a su vez, son consumidos por el ser humano. Para abordar la duda que plantea si el consumo materno de grandes cantidades de pescado durante la gestación podría exponer al feto a concentraciones de mercurio que causaran consecuencias negativas se está llevando a cabo el estudio de seguimiento longitudinal Seychelles Child Development Study desde finales de la década de 1980. La primera cohorte del estudio estuvo formada por casi 800 parejas madre-hijo y después se han incluido otras cohortes. A pesar de la elevada ingestión de pescado por la madre (media de 12 comidas con pescado por semana), el seguimiento de los niños, al menos hasta los 9 años de edad, no ha demostrado efectos adversos constantes en el desarrollo. Entre los brotes extensos conocidos de intoxicación por metilmercurio están los acaecidos en Japón en los años cincuenta (**enfermedad de Minamata**, por el consumo de marisco contaminado) y en Irak en 1971 (por el consumo de cereales tratados con un fungicida con metilmercurio).

El **timerosal** es un conservante que contiene mercurio y que se utiliza en algunas vacunas. Contiene un 49,6% de mercurio y se metaboliza a etil mercurio y tiosalicilato. Durante el curso de una revisión de productos biológicos en respuesta a la ley de modernización de 1997 (Modernization Act) de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense, la FDA determinó que los lactantes que recibieron vacunas que contenían timerosal en múltiples ocasiones pudieron quedar expuestos a más mercurio del recomendado por las normas federales. Como medida de precaución, la Academia Americana de Pediatría, la Academia Americana de Medicina de Familia, el Comité Asesor sobre Vacunación y el Servicio Público de Salud de Estados Unidos emitieron en 1999 una recomendación conjunta para eliminar el timerosal de las vacunas lo más pronto posible. *En Estados Unidos el timerosal se ha eliminado de todas las vacunas del calendario vacunal infantil.* Los lactantes y los niños que han recibido vacunas que contienen timerosal no necesitan someterse a pruebas de mercurio en sangre, orina o pelo porque las concentraciones de mercurio serían bastante bajas y no necesitarían tratamiento. Los riesgos más grandes de no vacunar a los niños superan con creces cualquier riesgo conocido de exposición a las vacunas que contienen timerosal. Los estudios *no* demostraron una relación entre las vacunas con timerosal y los trastornos del espectro autista (v. cap. 54), y ninguna prueba apoya un cambio en la práctica habitual respecto a la administración de vacunas que contienen timerosal en las zonas del mundo donde se utilizan. Se ha visto una elevación en las concentraciones séricas de mercurio tras una dosis única de vacuna contra la hepatitis en niños prematuros, pero se desconoce su significación clínica.

Farmacocinética

El 80% del vapor de mercurio elemental se absorbe por los pulmones y se distribuye rápidamente al sistema nervioso central debido a su alta liposolubilidad. La catalasa oxida el mercurio elemental a ion mercúrico, que es la forma reactiva responsable de la toxicidad celular. La absorción del mercurio elemental en forma líquida por el aparato digestivo es escasa, menos del 0,1%. La semivida del mercurio elemental en los tejidos es de unos 60 días y la mayor parte se elimina en la orina.

Las sales de mercurio inorgánico se absorben en un 10% por el tubo digestivo y atraviesan la barrera hematoencefálica en menor grado que el mercurio elemental. Las sales mercúricas son más solubles que las mercuriosas y, por tanto, son más tóxicas. La eliminación se efectúa principalmente por la orina, con una semivida de unos 40 días.

El **metilmercurio** es el compuesto de mercurio orgánico que mejor se absorbe y, aproximadamente, el 90% se absorbe por el aparato digestivo. Su estructura alquilúrica de cadena corta y lipofílica permite su distribución rápida a través de la barrera hematoencefálica y la placenta. El 90% se excreta por la bilis y el resto por la orina. Su semivida es de unos 70 días.

Fisiopatología

Tras su absorción, el mercurio se distribuye por todos los tejidos, y alcanza especialmente el sistema nervioso central y los riñones. En las células reacciona con grupos sulfhidrilo, fosforilo, carboxilo y amida, lo que provoca una alteración de las enzimas, los mecanismos de transporte, las membranas y las proteínas estructurales. La disfunción generalizada y la necrosis celular consiguiente dan lugar al cuadro de toxicidad multiorgánica característico de la intoxicación por mercurio.

Manifestaciones clínicas

La intoxicación por mercurio puede manifestarse en cinco síndromes. La **inhalación aguda de vapor de mercurio elemental** se refleja en la aparición

de tos, disnea, dolor torácico, fiebre, escalofríos, cefaleas y trastornos visuales de rápida aparición. Los hallazgos digestivos consisten en sabor metálico, salivación, náuseas, vómitos y diarrea. Dependiendo de la gravedad de la exposición, la enfermedad puede ser autolimitada o progresar hacia una bronquiolitis necrosante, neumonitis intersticial, edema pulmonar y muerte por insuficiencia respiratoria. Los niños pequeños son más sensibles a la toxicidad pulmonar. Los supervivientes pueden presentar una neumopatía restrictiva. De forma subaguda pueden aparecer disfunción renal y trastornos neurológicos (ataxia, debilidad prolongada, labilidad emocional). No se ha encontrado significación clínica alguna a la exposición crónica al mercurio elemental volátil de las amalgamas dentales.

La **ingestión aguda de sales de mercurio inorgánico** (secundaria a la clásica ingestión de pilas de botón) puede cursar en pocas horas con una gastroenteritis corrosiva que se manifiesta por sabor metálico, quemaduras orofaringeas, náuseas, hematemesis, dolor abdominal intenso, hematoquecia, necrosis tubular aguda, colapso cardiovascular y muerte.

La **intoxicación crónica por mercurio inorgánico** origina la **tríada clásica** de temblor, trastornos neuropsiquiátricos y gingivostomatitis. El síndrome puede deberse a la exposición prolongada a mercurio elemental, sales de mercurio inorgánico o ciertos compuestos de mercurio orgánico, todos los cuales pueden metabolizarse a iones mercúricos. El temblor empieza como un temblor intencional fino en los dedos de las manos que desaparece durante el sueño pero que, más tarde, afecta a la cara y progresa a coreoatetosis y balismos espasmódicos. También puede surgir una neuropatía sensitivomotora mixta y trastornos visuales. Las alteraciones neuropsiquiátricas consisten en labilidad emocional, síndrome confusional, cefaleas, pérdida de memoria, insomnio, anorexia y astenia. Las alteraciones funcionales renales abarcan desde una proteinuria asintomática hasta un síndrome nefrótico.

La **acrodinia o enfermedad rosa**, es una rara reacción de hipersensibilidad idiosincrásica al mercurio que afecta, principalmente, a los niños expuestos a polvos mercuriales. El complejo sintomático consiste en dolor generalizado, parestesias y una erupción en las partes acras que puede propagarse a la cara y que se caracteriza por pápulas rosadas pruriginosas que suelen progresar hacia la descamación y la ulceración. Se han descrito variantes morbiliformes, vesiculosas y hemorrágicas. Otras manifestaciones importantes incluyen anorexia, apatía, fotofobia e hipotonía, en especial de las cinturas escapular y pélvica. También pueden encontrarse irritabilidad, temblores, diaforesis, insomnio, hipertensión arterial y taquicardia. Inicialmente, algunos casos se diagnosticaron como feocromocitoma. El pronóstico es bueno después de eliminar la fuente de exposición al mercurio.

La **intoxicación por metilmercurio** (también conocida como **enfermedad de Minamata**, debido a los numerosos casos de intoxicación por mercurio que aparecieron en la bahía de Minamata, en Japón, por la ingestión de pescado contaminado) se manifiesta por neurotoxicidad retardada, que aparece tras un periodo de latencia de semanas a meses. Se caracteriza por ataxia, disgracia, parestesias, temblores, trastornos del movimiento, alteración de la visión, la audición, el olfato y el gusto, pérdida de memoria, demencia progresiva y muerte. Los lactantes expuestos intraútero son los más afectados, con bajo peso al nacer, microcefalia, retraso grave del desarrollo, parálisis cerebral, sordera, ceguera y convulsiones. Aunque hay una morbilidad importante residual por la neurotoxicidad por metilmercurio, las observaciones del seguimiento a largo plazo de niños expuestos en Irak pusieron de manifiesto una resolución completa o parcial en la mayoría de los casos.

Pruebas complementarias

El diagnóstico de la intoxicación por mercurio se basa en las manifestaciones clínicas características, los antecedentes de exposición y la elevación de los valores de mercurio en la sangre o la orina, un dato que confirma la exposición. Las técnicas de cromatografía en capa fina y de gas pueden utilizarse para distinguir el mercurio orgánico del inorgánico. La sangre debe recogerse en tubos especiales para oligoelementos en laboratorios que sean capaces de llevar a cabo estas pruebas. Se consideran normales unas cifras <10 µg/l en sangre y <20 µg/l en una muestra de orina de 24 horas (v. tabla 738.2). Aunque las concentraciones sanguíneas de mercurio pueden reflejar una exposición aguda, disminuyen a medida que el metal se redistribuye por los tejidos. Las concentraciones urinarias son más útiles para identificar las exposiciones prolongadas, excepto en el caso del metilmercurio, cuya eliminación urinaria es mínima. Los niveles de mercurio urinario se utilizan en el control de la terapia de quelación, mientras que los niveles sanguíneos se utilizan principalmente para controlar las intoxicaciones de mercurio orgánico. El análisis del pelo no es fiable, ya que su contenido en mercurio refleja tanto la exposición endógena como la exógena (el pelo capta ávidamente el mercurio medioambiental). Las radiografías abdominales pueden mostrar el mercurio ingerido.

Los marcadores urinarios de nefrotoxicidad precoz son la microalbuminuria, la proteína fijadora de retinol, la β_2 -microglobulina y la N-acetil- β -D-glucosaminidasa. La neurotoxicidad precoz puede detectarse con pruebas neuropsiquiátricas y estudios de conducción nerviosa, mientras que la toxicidad grave del sistema nervioso central puede detectarse mediante TC o RM.

TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN POR ARSÉNICO Y MERCURIO

Los principios del tratamiento de las intoxicaciones por arsénico y mercurio comprenden la separación inmediata de la fuente de exposición, una estabilización energética y medidas de soporte, descontaminación y terapia de quelación cuando sea necesaria. Una vez sospechado el diagnóstico, hay que contactar con el servicio de toxicología local e instaurar el tratamiento en colaboración con médicos expertos en intoxicaciones por metales pesados.

Las medidas de soporte de los pacientes expuestos al gas arsina requieren una estrecha monitorización de los signos de hemólisis, con valoración de la extensión de sangre periférica y análisis de orina. Puede ser necesario transfundir concentrados de hematíes, así como administrar líquidos intravenosos, bicarbonato sódico y manitol para evitar la insuficiencia renal secundaria al depósito de hemoglobina en los riñones. Los pacientes que inhalaron vapor de mercurio elemental precisan un control cuidadoso de su situación respiratoria, que puede incluir pulsioximetría, gasometría arterial y radiografía de tórax. Entre las medidas de soporte figuran la administración de oxígeno y, en los casos graves, intubación y ventilación mecánica.

La ingestión aguda de sales inorgánicas de arsénico y mercurio da lugar a una gastroenteritis hemorrágica, colapso cardiovascular e insuficiencia multiorgánica. Para tratar la inestabilidad vascular puede ser necesario el aporte de líquidos, la administración de vasopresores y la transfusión de hemoderivados. La dificultad respiratoria grave, el coma con pérdida de los reflejos respiratorios, las convulsiones resistentes al tratamiento y la parálisis respiratoria son indicaciones para la intubación y la ventilación mecánica. Hay que controlar estrechamente la función renal para detectar signos de insuficiencia renal y la necesidad de hemodiálisis.

No se ha estudiado bien la descontaminación digestiva tras la ingestión de sales inorgánicas de arsénico y mercurio. Debido a los efectos corrosivos de estos compuestos no se recomienda provocar el vómito y, antes del lavado gástrico, puede ser conveniente efectuar una endoscopia. Aunque ni el arsénico ni el mercurio se adsorben bien al carbón activado, suele recomendarse su utilización, sobre todo cuando se sospecha una ingestión de ambos. Para eliminar cualquier resto de material radiopaco en el aparato digestivo se usa la irrigación intestinal total.

En la intoxicación aguda por arsénico o mercurio la **quelación** será más eficaz cuanto más precoz se instaure tras la exposición. Debe mantenerse hasta que las concentraciones de arsénico o mercurio en orina de 24 horas se normalicen ($<50 \mu\text{g/l}$ para el arsénico y $<20 \mu\text{g/l}$ para el mercurio), el paciente esté asintomático o los efectos tóxicos restantes sean aparentemente irreversibles. La eficacia de la quelación en las exposiciones prolongadas es menor porque el intercambio del metal pesado en el compartimento tisular es muy escaso y ya se ha producido un cierto grado de toxicidad irreversible.

En el paciente que no tolera el tratamiento oral, lo que suele suceder entre los que se encuentran graves y tras la ingestión de sales inorgánicas corrosivas de arsénico o mercurio, el quelante de elección es el **dimercaprol**, también conocido como *2,3-dimercaptopropanol* o *antilewisita británica (BAL)*. El BAL está disponible en forma de suspensión en aceite de cacahuete y bencil benzoato en ampollas de 3 ml a una concentración de 100 mg/ml para administración por vía intramuscular (i.m.) profunda. El tratamiento recomendado para la **intoxicación por arsénico** es de 2,5 mg/kg i.m. cada 6 horas durante los 2 primeros días; 2,5 mg/kg i.m. cada 12 horas el tercer día; y 2,5 mg/kg/día i.m. durante 10 días. En las intoxicaciones arsenicales graves, la dosis de BAL se incrementa a 3 mg/kg i.m. cada 4 horas durante 2 días; 3 mg/kg i.m. cada 6 horas el tercer día; y después 3 mg/kg i.m. cada 12 horas durante 10 días. La dosis de BAL para la **intoxicación por mercurio inorgánico** es de 5 mg/kg i.m. el primer día y, después, 2,5 mg/kg i.m. cada 12-24 horas durante 10 días. El complejo formado por el BAL y el metal pesado se excreta por la orina y la bilis. Se recomiendan intervalos de 5 días entre los ciclos de quelación. Los efectos adversos del BAL consisten en dolor en el lugar de la inyección, hipertensión arterial, taquicardia, diaforesis, náuseas, vómitos, dolor abdominal, sensación de quemazón en la orofaringe y sensación de opresión torácica. También puede provocar hemólisis en los

Tabla 738.4 Estrategias potenciales para reducir la exposición de arsénico en el arroz

1. Diversificar la dieta
 - Comer una dieta bien equilibrada y una variedad de cereales^{†,‡,§}
 - Identificar a los niños en riesgo de alto consumo de arroz y productos derivados del arroz (por ejemplo, dietas sin gluten, altamente alérgicas)
2. Considerar alternativas al arroz como primer plato
 - Con los bebés, comenzar con cebada, avena u otros granos^{†,‡}
 - Si se debe usar cereal de arroz para bebés, limitar a 1 ración por día[§]
3. Adoptar estrategias que ayuden a minimizar la exposición
 - Enjuagar el arroz en un colador antes de cocinarlo[§]
 - Cocinar el arroz como la pasta, con abundante agua adicional[§]
 - Elegir variedades de arroz con bajo contenido de arsénico (p. ej., basmati)[§]
 - Evitar o limitar el uso de leche de arroz u otras bebidas de arroz para bebés[†] y niños menores de 5 años^{§,¶}
 - Leer las etiquetas de los alimentos procesados: elegir alternativas a los alimentos endulzados con jarabe de arroz integral o espesados con productos de arroz
4. Acción reguladora
 - Las agencias federales deberían establecer límites reglamentarios para el contenido de arsénico en el arroz y los productos de arroz[§]

[†]FDA.

[‡]American Academy of Pediatrics, AAP.

[§]Informes de los consumidores.

[¶]United Kingdom Food Standard Agency.

De Lai PY, Cottingham KL, Steinmaus C, et al: Arsenic and rice: translating research to address health care providers' needs. *J Pediatr* 167(4):797-803, 2015, Table, p. 801.

individuos con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Es importante señalar que el BAL está contraindicado para la quelación del metilm汞, ya que lo redistribuye desde otros tejidos al cerebro, lo que provoca una mayor neurotoxicidad.

La **D-penicilamina** es un quelante de administración oral que puede tenerse en cuenta para intoxicaciones menos graves por mercurio o como adyuvante al tratamiento con BAL en la intoxicación por arsénico, pero su uso se ha restringido mucho debido a su capacidad de producir leucopenia, trombocitopenia y proteinuria importantes. La *N*-acetil-D,L-penicilamina, un análogo de reciente investigación, se ha utilizado con éxito variable en la intoxicación por mercurio.

Los quelantes orales se utilizan para reemplazar las dolorosas inyecciones de BAL cuando el paciente está suficientemente estable para tolerar el tratamiento oral y se necesita una quelación prolongada. El **succímero**, también conocido como *ácido 2,3-dimercaptosuccínico* (DMSA), es un derivado hidrosoluble del BAL que se administra por vía oral. Se presenta en cápsulas de 100 mg y su régimen recomendado es de 10 mg/kg por vía oral cada 8 horas durante 5 días. El complejo DMSA-metal pesado se excreta por la orina y la bilis. Se recomienda un intervalo de 2 semanas entre los ciclos de quelación. Los efectos adversos son leves y consisten en náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito y elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. El DMSA también puede provocar hemólisis en los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Los pacientes con ingestión de mercurio elemental no necesitan seguimiento a no ser que haya una enfermedad subyacente que disminuya el tiempo de tránsito gastrointestinal. Es recomendable realizar radiografías abdominales en serie para documentar la progresión del metal. La inhalación aguda de vapores de mercurio y la ingestión de mercurio inorgánico requieren hospitalización para controlar el estado respiratorio y gastrointestinal, respectivamente. Puede llegar a tenerse en cuenta el aborto terapéutico en pacientes embarazadas debido al efecto teratogénico del mercurio.

Las estrategias para reducir la exposición de arsénico en el arroz se encuentran en la **tabla 738.4**.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 739

Intoxicación por plomo

Morri Markowitz

El plomo es un metal que existe en cuatro formas isotópicas. Desde el punto de vista clínico, es puramente un tóxico; no hay ningún organismo con una función dependiente del plomo. Desde el punto de vista químico, su punto de ebullición bajo y su capacidad para formar compuestos estables lo han hecho útil para la fabricación de centenares de productos; este atractivo comercial ha originado el procesamiento de millones de toneladas de mineral de plomo, lo que ha llevado a una extensa difusión del plomo en el medio ambiente humano.

En medicina clínica, la concentración sanguínea de plomo (CSP) es el patrón de referencia para determinar los efectos sobre la salud. La concentración umbral a la que el plomo empieza a producir trastornos bioquímicos, subclínicos o clínicos aún está por determinar. En el 2012, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han determinado 5 µg/dl como el «valor de referencia en función del 97,5 percentile de la población de E.E. U.U. en niños de 1-5 años». En otras palabras, es el CSP el que identifica al 2,5% de los niños con las CSP más altas en el 2012. Como medida de distribución de la CSP en los niños pequeños americanos en lugar de un límite de toxicidad, este número variará dependiendo de la epidemiología de la CSP. La supervivencia, según el CDC, muestra que la prevalencia de la CSP ha disminuido de manera marcada. Aproximadamente 100.000 niños con edades entre 1-5 años tiene actualmente CSP ≥ 5 µg/dl. Por suerte, en Estados Unidos es raro encontrar niños con unos niveles tan elevados como para ser letales (>100 µg/dl). Aunque se haya establecido este valor de referencia, probablemente los médicos y los responsables sanitarios lo consideren un umbral para actuar.

HISTORIA DE SALUD PÚBLICA

A finales de la década de 1970, casi todos los niños en edad preescolar de Estados Unidos tenían una CSP por encima del valor de referencia de 5 µg/dl. En los siguientes 25 años, las disposiciones gubernamentales redujeron de forma importante los tres factores principales que contribuyen a la exposición al plomo: 1) la eliminación del uso de la gasolina con tetraetilo de plomo como aditivo; 2) la prohibición de la soldadura con plomo para sellar las latas que contienen comida y bebida; y 3) la aplicación de una ley federal que limita el contenido de plomo de la pintura para uso doméstico a menos de un 0,06% en peso (que posteriormente se redujo a un 0,009% en 2008). Los factores que indican un mayor aumento del riesgo de intoxicación por plomo son la edad preescolar, incluidos aquellos con estatus socioeconómico bajo; que viven en casas viejas, construidas principalmente antes de 1960; localización urbana; y raza afroamericana. Otro grupo de alto riesgo estaba formado por inmigrantes recientes de países menos desarrollados, incluidos los niños adoptados.

El progreso también se ha realizado de manera global. En México, la introducción de la gasolina sin plomo en 1990 se asoció con un descenso en la CSP entre los estudiantes de primer grado, de 17 µg/dl en 1990 a 6,2 µg/dl en 1997. Desde 2014, solo seis países del mundo siguen utilizando gasolina con plomo (Afganistán, Argelia, Irak, Corea del Norte, Birmania y Yemen) y se espera que vayan retirando su uso gradualmente. En Malta, tras la prohibición de la importación de pintura roja con plomo y de la utilización de madera tratada con plomo como combustible en las panaderías, los niveles medios de la CSP de mujeres embarazadas y recién nacidos disminuyeron un 45%. Después de haberse probado que los niños que vivían en las proximidades de una fábrica de baterías en Nicaragua tenían un nivel medio de la CSP de 17,2 µg/dl, mientras que los niños en la población de control tenían un nivel medio de 7,4 µg/dl, se cerró la fábrica. A pesar de estos avances, la Organización Mundial de la Salud estima que, prácticamente, 250 millones de personas tienen una CSP de plomo por encima de 5 µg/dl; de los que son niños, el 90% vive en países en desarrollo, en los que, en algunas regiones, las CSP pueden ser 10-20 veces más elevadas que en los países desarrollados.

Desafortunadamente, los desastres relacionados con el plomo continúan ocurriendo. Cuando la fuente de agua para Flint, Michigan, se cambió (2014) al río Flint y utilizó una planta de tratamiento de agua con un control deficiente de la corrosión, el nivel de plomo del agua del grifo de Flint aumentó, al igual que la CSP de los niños <5 años de edad. El riesgo de un CSP ≥ 5 µg/dl después del cambio de la fuente de agua fue significativamente mayor durante las temporadas de verano y otoño para los niños de 1 a 2 años.

Posteriormente, otras ciudades están evaluando el contenido de plomo de su agua potable.

En 2010, los CDC identificaron muchos pueblos contaminados con plomo en el norte de Nigeria. La mena triturada durante la extracción del oro provocó la dispersión de polvo contaminado con plomo y es probable que cientos de niños fallecieran por esta actividad, y los que sobrevivieron en los poblados inicialmente evaluados en ese momento tenían envenenamiento por plomo; el 97% tenía una CSP ≥ 45 µg/dl.

FUENTES DE EXPOSICIÓN

La intoxicación por plomo puede producirse intraútero porque el metal atraviesa rápidamente la placenta desde la sangre materna. El espectro de toxicidad es parecido al que experimentan los niños después de nacer. El contenido en plomo de la sangre materna procede de la redistribución de depósitos endógenos (p. ej., el esqueleto materno) o de una adquisición reciente desde una exposición medioambiental.

Existen varios cientos de productos que contienen plomo, como pilas, revestimiento de cables, cosméticos, suplementos minerales, plásticos, juguetes (tabla 739.1) y medicamentos tradicionales. Las fuentes más importantes de exposición varían entre y dentro de los países; las fuentes más importantes en E.E. U.U. siguen siendo las viejas pinturas con plomo. Se calcula que casi 37 millones de hogares, construidos principalmente antes de 1950, tienen pinturas con plomo (cálculo de 2011). A medida que se deteriora la pintura, se deshace, se desconcha y se convierte en polvo. Una rehabilitación inadecuada de las superficies pintadas (p. ej., lijado) puede propagar polvo con plomo por toda la casa y recubrir todo tipo de superficies, incluidas las manos de los niños. Todas estas clases de plomo pueden ser ingeridas. Si en los trabajos de remodelación se utiliza calor para quitar la pintura, entonces las concentraciones de vapor de plomo en la habitación pueden alcanzar cifras suficientes para provocar una intoxicación por inhalación. Más recientemente, existe una mayor conciencia de que el agua del grifo en los hogares y las escuelas puede tener cantidades sustanciales de plomo. Esto surgió del descubrimiento en 2015 del agua contaminada en Flint, Michigan, que se originó en las tuberías corroídas y que resultó en niveles elevados de la CSP en los niños de Flint. Además, este hecho planteó preguntas sobre la seguridad de los estándares de plomo en el agua de la EPA de 15 ppb (µg de Pb/litro de agua), que las empresas de distribución de agua deben cumplir en, al menos, el 90% de los hogares en sus áreas de servicio. Este estándar no se basó en lograr la seguridad de la salud, sino en lo que las compañías de agua consideraron que era financieramente factible. Está bajo revisión en la EPA.

Tabla 739.1 Fuentes de plomo

Fragmentos de pintura
Polvo
Suelo
Exposición profesional de los padres o de los niños más mayores (mecánica del automóvil, fabricación o reciclaje de baterías, fundiciones, construcción, minería, reformas, fontanería, exposición a armas y municiones en interiores, pinturas)
Cerámica vidriada con plomo
Remedios herbales (p. ej., medicamentos ayurvédicos)
Remedios caseros, incluidos antitranspirantes, desodorantes (litargirio)
Joyería (juguetes o de los padres)
Almacenamiento de baterías (o vivir cerca de un horno de fundición de baterías)
Gasolina con plomo
Alcohol destilado ilegal
Dulces mexicanos; chocolates ecuatorianos
Campos de tiro interiores
Fragmentos de bala presentes en el cuerpo
Especias importadas (<i>swanuri marili</i> , azafrán, <i>kuzhambu</i>)
Cosméticos con base de plomo (lápis de ojos tipo kohl, surma)
Tuberías de plomo (agua)
Alimentos importados en recipientes con plomo
Juguetes importados
Reformas en la vivienda
Juguetes o muebles antiguos

METABOLISMO

La forma más común en que el plomo penetra en el organismo es mediante actividades mano-boca no nutritivas de niños pequeños. En la mayoría de los casos el plomo se ingiere, tanto en polvo lamido de las superficies o en pedazos de pintura tragados, como a través del agua contaminada por su flujo a través de tuberías de plomo o accesorios de latón, o mediante alimentos o líquidos contaminados. La contaminación cutánea con compuestos inorgánicos de plomo, tal como se encuentran en los pigmentos, no conlleva un aumento importante de la absorción. Por otro lado, los compuestos orgánicos, como el tetraetilo de plomo, pueden penetrar a través de la piel.

La cantidad de plomo absorbida en el intestino depende de varios factores: tamaño de la partícula, pH, presencia de otro contenido intestinal y estado nutricional de ciertos elementos esenciales. Por fortuna (ya que un solo fragmento contiene una dosis potencialmente letal de plomo), las características químicas de los compuestos del plomo hacen que los fragmentos grandes de pintura sean difíciles de digerir y la mayoría son excretados. El polvo fino puede disolverse más fácilmente, sobre todo en un medio ácido. El plomo ingerido con el estómago vacío se absorbe mejor que el que se toma con alimentos. La presencia de hierro y calcio puede disminuir la absorción del plomo debido a una competición directa por los lugares de unión. Por otra parte, el déficit de hierro, y probablemente de calcio, origina un aumento de la absorción, retención y toxicidad del plomo.

Una vez absorbido, el plomo se distribuye por la sangre a todo el organismo. Circula unido a los eritrocitos; aproximadamente el 97% que circula en sangre se une o incorpora a los glóbulos rojos. La fracción plasmática es demasiado pequeña para medirla con las técnicas convencionales, como la espectroscopía de absorción atómica o la voltamperometría de redisección anódica; sin embargo, es de suponer que la fracción plasmática es la que entra en la célula y provoca toxicidad. En consecuencia, los laboratorios clínicos informan de la CSP, pero no de la concentración sérica o plasmática. El aumento de la disponibilidad y la disminución del coste de la espectrometría de masa de plasma acoplada inductivamente, que es capaz de medir el plomo en cantidades ng/dl, puede dar como resultado la disponibilidad clínica de herramientas para medir el plomo en plasma.

La mayor parte del plomo que se retiene se acumula en el hueso, donde puede permanecer durante años. El plomo ejerce muchos efectos en las células. Se une a enzimas, especialmente a las que tienen grupos sulfhidrilo, lo que modifica su forma y disminuye su función. Por ejemplo, tres de las ocho enzimas de la vía de síntesis del hemo, presente en todas las células, son sensibles a los efectos inhibidores del plomo. La acumulación de cantidades excesivas de precursores del hemo también es tóxica. La última enzima de esta vía, la ferroquelatasa, permite la quelación del hierro por la protoporfirina y conduce a la formación del grupo hemo. Unas concentraciones de protoporfirina mayores de 35 µg/dl (dependiente del laboratorio) en eritrocitos son anormales y pueden deberse a una intoxicación por plomo, a una deficiencia de hierro o a un proceso inflamatorio reciente. La determinación de la concentración de protoporfirina eritrocítica es, por tanto, una herramienta útil para controlar la toxicidad bioquímica del plomo. Las cifras de protoporfirina eritrocítica empiezan a elevarse varias semanas después de que la CSP haya alcanzado 20 µg/dl en una parte de la población susceptible y está elevada en casi todos los niños con la CSP mayor de 50 µg/dl. Un descenso de las concentraciones de protoporfirina eritrocítica también trae consigo una disminución de la CSP que se mantiene varias semanas, ya que depende tanto del recambio celular como del cese de la sobreproducción de precursores medulares de eritrocitos sanguíneos. La prueba se puede pedir como protoporfirina eritrocitaria libre o como protoporfirina de zinc. Este último generalmente no se corrige por hematocrito.

Un segundo mecanismo de intoxicación por plomo es consecuencia de su competición por el calcio. Muchas proteínas fijadoras de calcio presentan una alta afinidad por el plomo y, si se une a ellas, puede producir alteraciones funcionales, como trastornos del intercambio intracelular e intercelular. Por ejemplo, la liberación de neurotransmisores es un proceso parcialmente dependiente del calcio que es afectado negativamente por el plomo.

Aunque estos dos mecanismos tóxicos pueden ser reversibles, una tercera vía por la que el plomo puede causar daño consiste en impedir el desarrollo de la estructura terciaria normal del cerebro. En los mamíferos inmaduros, el proceso normal de eliminación de múltiples conexiones intercelulares del cerebro se afecta por el plomo. La incapacidad para construir la estructura terciaria cerebral adecuada durante la infancia puede derivar en una alteración permanente. Es tentador extrapolar estos hallazgos anatómicos al correlato clínico del trastorno por déficit de atención/hiperactividad observado en niños envenenados con plomo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La CSP es la determinación del plomo mejor estudiada en niños. Aunque los hallazgos subclínicos y clínicos se correlacionan con las CSP, existe una considerable variabilidad interindividual en esta relación. La **encefalopatía por plomo** es más probable en niños con CSP mayores de 100 µg/dl; sin embargo, un niño puede permanecer asintomático con una CSP de 300 µg/dl, mientras que otro con el mismo nivel puede estar comatoso. Puede existir especial sensibilidad en los casos de polimorfismo en los genes que codifican las proteínas de unión al plomo, como la ácido δ-aminolevulínico deshidratasa, una enzima de la vía del grupo hemo.

En estudios epidemiológicos transversales se han demostrado varios **efectos subclínicos** del plomo. La audición y la estatura se relacionaron inversamente con la CSP en los niños; en ningún caso, sin embargo, el efecto del plomo alcanzó unos niveles que hicieran que los niños, de forma individual, necesitaran atención médica. A medida que la CSP se incrementaba en las poblaciones de estudio, se necesitó aumentar algo más el sonido (en todas las frecuencias) para alcanzar el umbral de audición. Los niños con las CSP más elevadas eran más bajos de estatura que aquellos con cifras inferiores; por cada elevación de 10 µg de la CSP, los niños eran 1 cm más bajos. La exposición crónica también puede retrasar la pubertad.

Varios estudios longitudinales han seguido a cohortes de niños desde el nacimiento hasta los 20 años y han examinado la relación entre la CSP y las puntuaciones de pruebas cognitivas durante este tiempo. En general, la CSP, expresada como una concentración obtenida conjuntamente con una prueba cognitiva o como una medida que integra múltiples CSP obtenidas de los individuos a lo largo del tiempo, está inversamente relacionada con las puntuaciones de las pruebas cognitivas. De estos estudios, ningún valor de la CSP por encima de 0 µg/dl parece seguro. En promedio, por cada elevación de 1 µg/dl de la CSP, la puntuación de la prueba varía entre 0,25 y 0,5 puntos más baja, aunque la relación no es lineal a través del espectro de CSP. Como las CSP de la primera infancia son predictivas de los resultados de la prueba cognitiva realizada años más tarde, su resultado implica que los efectos del plomo pueden ser permanentes.

El efecto de la exposición intraútero al plomo no está tan claro. Las puntuaciones en la Bayley Scale of Mental Development se obtuvieron repetidas veces cada seis meses durante los dos primeros años de vida. Los resultados se correlacionaron inversamente con la CSP en el cordón umbilical, una medida de la exposición intraútero. Sin embargo, después de los dos años de edad, el resto de pruebas cognitivas llevadas a cabo en la cohorte en los diez años siguientes se correlacionaron con la CSP a la edad de dos años, pero no con la CSP del cordón, lo que indica que los efectos sobre la función cerebral de la exposición prenatal al plomo fueron sustituidos por los acontecimientos en la primera infancia y las CSP posteriores. En estudios posteriores, realizados en cohortes de niños mexicanos vigilados desde el periodo prenatal, se confirma la asociación entre la exposición intraútero al plomo y el resultado cognitivo posterior. En esos estudios no se identificó un umbral de la CSP. En estos estudios, los niveles de plomo en plasma materno obtenidos, especialmente durante el primer trimestre, se asociaron de manera más importante con la puntuación en las pruebas cognitivas en los hijos que la CSP materna.

La exposición al plomo también altera el **comportamiento**. Se ha apreciado hiperactividad en niños pequeños en edad escolar con antecedentes de intoxicación por plomo o con elevaciones concurrentes de la CSP. Es más probable que los niños mayores con un contenido de plomo más alto en los huesos sean agresivos y que manifiesten comportamientos predictivos de una posterior delincuencia juvenil. Una publicación confirma los efectos a largo plazo de la exposición precoz al plomo. En este estudio longitudinal se preparó una cohorte de madres durante la gestación. Las CSP se midieron al inicio del embarazo, en el parto y en varios tiempos hasta los 6 primeros años del niño. Los investigadores informan de que la tasa relativa de detenciones, en especial por crímenes violentos, aumentó significativamente en relación con la presencia de estas CSP en los primeros años de vida. Por cada incremento de 5 µg/dl de la CSP, la tasa de detenciones ajustada fue de 1,40 para las CSP prenatales y de 1,27 para las CSP a los 6 años. Los datos epidemiológicos respaldan los datos de este estudio poblacional. En un análisis que combinó dos conjuntos de datos a nivel nacional, el consumo total anual de gasolina con plomo (Encuesta Geológica de los Estados Unidos) y el número total de crímenes violentos denunciados (Departamento de Justicia de los Estados Unidos), se descubrió una fuerte asociación entre la cantidad de gasolina con plomo consumida al año y las conductas criminales violentas, con un desfase temporal del 23 años, es decir, la exposición durante la infancia se sigue de un comportamiento violento dos decenios más tarde, observándose una estrecha asociación entre las tendencias alcistas y bajistas. También se halló una asociación similar, esta vez entre los niveles de plomo en el aire

atmosférico urbano y la perpetración posterior de crímenes violentos, con un desfase de 22 años según el modelo de ajuste óptimo.

Un estudio de intervención, en el que niños moderadamente intoxicados, con las CSP iniciales de 20-55 µg/dl, fueron tratados intensivamente durante 6 meses, abordó el asunto de los efectos del tratamiento sobre el desarrollo cognitivo. El tratamiento incluía información con respecto a las fuentes de plomo y su eliminación, consejo nutricional, múltiples visitas en casa y en la clínica y tratamiento de quelación. La CSP media disminuyó y las puntuaciones cognitivas se relacionaron inversamente de nuevo con la variación de la CSP. Por cada 1 µg/dl que disminuyó la CSP, las puntuaciones cognitivas eran 0,25 puntos más altas. En un estudio controlado con placebo que administró durante seis meses succímero como quelante a niños de dos años con unas CSP de partida de 20-44 µg/dl no se hallaron diferencias en las puntuaciones cognitivas medias a los cuatro años de edad. Sin embargo, al igual que en el estudio anterior sobre tratamiento, el análisis de regresión sí halló una correlación inversa entre los cambios en la puntuación, es decir, un cambio en la CSP se asoció a un cambio en las puntuaciones cognitivas.

Se desconoce si los efectos del plomo en la conducta son reversibles. En un estudio de pequeño tamaño a corto plazo se asignó al azar a niños de siete años hiperactivos, con la CSP alrededor de 20, para recibir un quelante (penicilamina), metilfenidato o placebo. Las reprensiones de profesores y padres por mal comportamiento mejoraron en los dos primeros grupos, pero no en el grupo de placebo. Las CSP solo disminuyeron en el grupo tratado con penicilamina. No se demostraron diferencias en las medias de comportamiento a los cuatro o los siete años de edad en niños intoxicados por plomo a los 2 años incluidos en un estudio controlado con placebo del agente quelante succímero. Sin embargo, las CSP medias tampoco eran muy distintas entre ambos grupos a esas mismas edades.

Estos estudios apoyan el concepto de que la exposición temprana al plomo puede provocar déficits a largo plazo en la cognición y el comportamiento; también ofrecen la posibilidad de que las reducciones en los niveles de plomo puedan estar asociadas con una mejora en la puntuación de las pruebas cognitivas.

SÍNTOMAS CLÍNICOS

Los **síntomas digestivos** de la intoxicación por plomo consisten en anorexia, dolor abdominal, vómitos y estreñimiento, a menudo recurrentes durante varias semanas. Los niños con las CSP superiores a 20 µg/dl tienen dos veces más probabilidades de presentar síntomas digestivos que aquellos con CSP inferiores. Los **síntomas del sistema nervioso central** están relacionados con el empeoramiento del edema cerebral y la presión intracraneal cada vez mayor. Las cefaleas, las alteraciones mentales, el letargo, las convulsiones y el coma que conduce a la muerte son poco frecuentes con concentraciones menores de 100 µg/dl, pero se han observado en niños con cifras tan bajas como 70 µg/dl. La última muerte comunicada atribuida a una intoxicación por plomo en Estados Unidos tuvo lugar en el año 2006; se trataba de un niño con una CSP de 180 µg/dl. No hay un límite claro de la CSP para la aparición de la hiperactividad en relación con la misma, aunque es más probable que se observe en niños que tienen niveles mayores de 20 µg/dl.

El plomo también puede afectar a **otros órganos**, aunque generalmente no produce síntomas en los niños. Con concentraciones altas (>100 µg/dl) aparece disfunción tubular renal. El plomo puede inducir un síndrome de Fanconi reversible (v. cap. 547.1). Asimismo, con tales elevaciones de la CSP, la supervivencia de los eritrocitos sanguíneos está acortada, lo que contribuye, posiblemente, a la aparición de una anemia hemolítica, aunque la mayoría de los casos de anemia en niños intoxicados por plomo se deben a otros factores, tales como ferropenia y hemoglobinopatías. Los pacientes ancianos pueden desarrollar una neuropatía periférica, que puede provocar mano caída y pie caído, así como hipertensión.

DIAGNÓSTICO

Detección selectiva

Aproximadamente el 99% de los niños intoxicados por plomo son identificados por procedimientos de detección selectiva más que por la identificación clínica de síntomas asociados al plomo. Hasta 1997, el estándar era la detección universal del plomo sanguíneo en todos los niños de entre 12 y 24 meses de edad en Estados Unidos. Esta recomendación ha sido revisada debido al descenso de la prevalencia nacional de intoxicación por plomo. Actualmente está indicado el análisis sanguíneo de plomo centrado en la población de alto riesgo. El riesgo alto se basa en la evaluación de una probable exposición. Los departamentos de salud son los responsables de averiguar la prevalencia local de intoxicación por plomo, así como el porcentaje de casas construidas antes de

Tabla 739.2 Cuestionario mínimo de riesgo personal

1. ¿Vive el niño o visita regularmente una casa que fue construida antes de 1950 (incluidas guarderías, viviendas de canguros o parientes)?
2. ¿Vive el niño o visita regularmente una casa construida antes de 1978 con una renovación reciente o en curso (últimos 6 meses)?
3. ¿Tiene algún hermano o compañero de juego con intoxicación por plomo?

De Screening young children for lead poisoning: guidance for state and local public health officials, Atlanta, 1997, Centers for Disease Control and Prevention.

1950, periodo en el que se usó pintura con plomo. Cuando esta información esté disponible, se pueden distribuir pautas de detección selectiva a los médicos. Por ejemplo, en el estado de Nueva York, donde se sabe que hay un gran porcentaje de casas construidas antes de 1950, el Departamento de Salud obliga a hacer un análisis de sangre a todos los niños para detectar la intoxicación por plomo. *Ante la carencia de este dato, el médico debe continuar realizando determinaciones a todos los niños de entre 12 y 24 meses de edad.* En las zonas donde la prevalencia de intoxicación por plomo y de casas antiguas es baja, la detección selectiva puede realizarse en función de la evaluación del riesgo. La base de los cuestionarios más usados la forman tres preguntas ([tabla 739.2](#)) y se pueden añadir preguntas relacionadas con el lugar o el individuo. Si se averigua que hay una industria relacionada con el plomo en el vecindario de los niños, el niño es un inmigrante reciente de un país en el que todavía se permite el uso de la gasolina con plomo o que tiene pica o un retraso del desarrollo, está indicado el análisis de plomo en sangre. Se debe evaluar a todos los niños acogidos a Medicaid mediante la determinación de plomo en sangre. Son preferibles las muestras en sangre venosa a las obtenidas por punción digital, porque las posibilidades de resultados falsos positivos y falsos negativos son menores con las primeras.

El umbral para los efectos de plomo y el nivel de referencia para los fines de gestión de riesgos no son lo mismo. Los problemas de laboratorio dificultan la interpretación de los valores entre 0 y 5 µg/dl. Algunos laboratorios certificados como competentes por los CDC u otros programas de prueba pueden medir con precisión la CSP a partir de 2 µg/dl; otros solo a partir de 5 µg/dl. Un valor de detección igual o superior a 5 µg/dl se relaciona con la exposición y requiere una segunda determinación para el diagnóstico y para determinar el tratamiento apropiado. El tiempo para la evaluación de la «repetición» depende del valor inicial ([tabla 739.3](#)). Si la prueba del diagnóstico (segunda) confirma que el CSP está elevado, entonces se requieren pruebas adicionales según el programa recomendado ([tabla 739.4](#)). Una CSP venosa confirmada de 45 µg/dl o superior requiere un tratamiento de quelación rápida.

Otras herramientas de diagnóstico

Las determinaciones de la CSP siguen siendo la mejor prueba para evaluar a los niños debido a su disponibilidad inmediata y su correlación con los resultados de salud en las poblaciones. Hay técnicas disponibles para medir el plomo en otros tejidos y fluidos corporales. Experimentalmente, el método de fluorescencia de rayos x (XRF, x-ray fluorescence) permite la evaluación directa y no invasiva de las reservas de plomo en los huesos. La metodolo-

Tabla 739.3 Seguimiento de los niveles sanguíneos de plomo tras el cribado inicial

SANGRE (µg/dl)	TIEMPO PARA LA PRUEBA DE CONFIRMACIÓN
≥ valor de referencia-5	1-3 meses
5-44	1 semana-1 mes*
45-59	48 horas
60-69	24 horas
≥70	Prueba urgente

*CDC (2012).

Tabla 739.4 Resumen de las recomendaciones para los niños con concentración elevada de plomo en sangre confirmada (venosa)

CONCENTRACIÓN DE PLOMO EN SANGRE ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	TIEMPO HASTA LA SIGUIENTE PRUEBA	RECOMENDACIONES
\geq valor de referencia-5	3 meses	Si los niveles se aproximan a 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ usar las recomendaciones para 5-19 $\mu\text{g}/\text{dl}$
5-19	1-3 meses	Educación sobre el plomo (fuentes, ruta de entrada) Consejo dietético (Ca/Fe) Ambiental (métodos para la eliminación del peligro)
20-24	1-3 meses	Proceder como para 10-19 más: Intervalos más cortos si los niveles sanguíneos aumentan
25-44	2 semanas-1 mes	Proceder como para 20-24 más: Anamnesis y exploración física completa Hemoglobina y metabolismo del hierro Control del desarrollo neurológico
45-69	Tan pronto como sea posible	Proceder como para 25-44 más: Hospitalizar y comenzar la terapia de quelación Estudios de laboratorio: Hemoglobina o hematocrito Metabolismo del hierro Protoporfirina eritrocítica libre o protoporfirina de zinc Pruebas de función renal y hepática Radiografía abdominal (se sospecha ingestión de plomo) con descontaminación intestinal si está indicado
\geq 70	Tan pronto como sea posible	Proceder como para 45-69 $\mu\text{g}/\text{dl}$ más: Comenzar la terapia de quelación con dos fármacos

NO RECOMENDADO PARA NINGUNA CONCENTRACIÓN DE PLOMO

Buscar líneas de plomo gingivales
Pruebas en pelo, dientes o uñas para detectar plomo
Radiografías de los huesos largos
Fluorescencia de rayos x de huesos largos

Datos de la Academia Americana de Pediatría: Lead exposure in children: prevention, detection, and management, *Pediatrics* 116:1036-1046, 2005; y Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention Report of the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. CDC (2012).

gía XRF se utilizó para evaluar a una población que estuvo expuesta a largo plazo al plomo de una fábrica contaminante de reciclaje de baterías. El estudio encontró que los niños en edad escolar tenían niveles elevados de plomo en el hueso, pero no en la sangre venosa, un hallazgo que es congruente con el lento recambio de plomo en el hueso, que se puede medir en años, en contraste con el de la sangre, que se puede medir en semanas. También indica que los niños pueden tener una cantidad de plomo sustancial en sus cuerpos que no se detecta mediante pruebas de plomo en sangre de rutina. Este plomo almacenado puede liberarse a niveles tóxicos si las tasas de reabsorción ósea aumentan repentinamente, como ocurre con la inmovilización prolongada de más de una semana y durante el embarazo. Por tanto, los niños con antecedentes de niveles elevados de la CSP tienen un riesgo potencial de contraer toxicidad por plomo mucho después de que se haya detenido la ingesta y pueden transmitir este plomo a la próxima generación. La metodología XRF no está disponible para el uso clínico en niños.

El plomo también se puede medir en la orina. La excreción espontánea, incluso en niños con niveles elevados de la CSP, suele ser baja. La excreción de plomo puede ser estimulada por el tratamiento con agentes quelantes, y esta propiedad es la base de su uso como componentes del tratamiento de la intoxicación por plomo. También se ha utilizado para desarrollar una prueba que diferencia a los niños con dosis de plomo que responden a la terapia de quelación, la **prueba de movilización de plomo**. En esta prueba se realiza una recolección de orina cronometrada tras una o dos dosis de agente quelante y se determina el contenido de plomo. Sin embargo, esta prueba ya no se recomienda.

También se puede medir el plomo en el cabello, las uñas y la saliva, pero tiene problemas de contaminación e interpretabilidad. Se requiere más investigación antes de establecer indicaciones para la utilización de estos materiales. Otras pruebas se utilizan como evaluaciones indirectas de la exposición y acumulación de plomo. Las radiografías de huesos largos pueden mostrar bandas densas en las metáfisis, que pueden ser difíciles de distinguir de las líneas de detención del crecimiento pero, si son causadas por plomo, son indicativos de meses o años de exposición. Para los niños

con síntomas agudos, cuando el resultado de la CSP no está disponible de inmediato, una **radiografía de los riñones-uréteres-vejiga** puede revelar **manchas radiopacas** en el tracto intestinal, un hallazgo que es congruente con la ingestión reciente de yeso o virutas de pintura que contienen plomo. Sin embargo, la ausencia de hallazgos radiográficos no descarta la intoxicación por plomo.

Debido a que las CSP reflejan la ingestión o redistribución reciente de otros tejidos, pero no necesariamente se correlacionan con la carga corporal de plomo o la toxicidad del plomo en un niño en particular, las pruebas que miden los efectos del plomo también pueden ser útiles. Después de varias semanas de acumulación de plomo y una CSP superior a 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$, puede aparecer un aumento en los valores de protoporfirina eritrocítica a más de 35 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Un valor elevado de protoporfirina eritrocítica que no puede atribuirse a la deficiencia de hierro o a una enfermedad inflamatoria reciente es tanto un indicador de efecto del plomo como un medio útil para evaluar el éxito del tratamiento; el nivel de protoporfirina eritrocítica comenzará a descender unas pocas semanas después de los exitosos tratamientos que reducen la absorción de plomo y aumentan la excreción de plomo. Como protoporfirina eritrocítica es sensible a la luz, las muestras de sangre completa deben cubrirse con papel de aluminio (o equivalente) hasta que se analicen.

TRATAMIENTO

Una vez que el plomo está en el hueso se libera lentamente y es difícil de eliminar incluso con quelantes. Debido a que los efectos cognitivos y sobre el comportamiento del plomo pueden ser irreversibles, el principal esfuerzo en el tratamiento de la intoxicación es evitar que esta tenga lugar y prevenir una ingestión adicional en los niños que ya están intoxicados. Los componentes principales de este esfuerzo para eliminar la intoxicación por plomo son aplicables de forma universal a todos los niños (y adultos) y son los siguientes: 1) la identificación y eliminación de las fuentes medioambientales de exposición; 2) la modificación de la conducta para reducir la actividad mano-boca; y 3) el consejo dietético para asegurar una ingesta suficiente de elementos esenciales como hierro y calcio. Para el pequeño porcentaje

de niños con intoxicaciones más graves se dispone de tratamiento farmacológico que aumenta la excreción de plomo.

Durante las consultas de salud sucesivas está justificada una valoración del riesgo restringida que incluya preguntas relacionadas con las fuentes más frecuentes de exposición al plomo, a saber, el estado de la pintura antigua, la exposición secundaria profesional por un adulto que vive en casa y/o la proximidad a una fuente industrial contaminante. Si se identifica tal fuente, su eliminación requiere la ayuda de organismos de salud pública y de vivienda, así como esfuerzos educacionales dirigidos a los padres. Lo ideal sería que la familia abandonara la vivienda contaminada hasta que terminaran las reparaciones. Durante las reparaciones, los lavados repetidos de las superficies y el uso de aspiradores con acumuladores de partículas de alta eficiencia ayudan a disminuir la exposición al polvo contaminado. Es necesario elegir un contratista que esté autorizado legalmente para realizar trabajos de eliminación de plomo. El trabajo «chapucero» puede diseminar el polvo contaminado y los fragmentos de pintura por toda la casa o el edificio y provocar una mayor elevación de la CSP del niño. Una vez concluido el trabajo, deben tomarse muestras de polvo de limpieza de los suelos y de las ventanas para comprobar si se ha eliminado el riesgo de plomo.

A menudo, solo se descubre un caso de intoxicación por plomo en una casa con varios familiares afectados, incluidos otros niños pequeños, incluso en un domicilio con una fuente común de exposición, tal como el desconchamiento de la pintura con plomo. La simple presencia de plomo en el ambiente no produce intoxicación por plomo. Los esfuerzos de los padres para reducir la actividad mano-boca de los niños afectados son necesarios para disminuir el riesgo de ingestión. El lavado de manos elimina eficazmente el plomo; no obstante, en una casa con polvo contaminado, el plomo se vuelve a acumular rápidamente en las manos de los niños después de lavárselas. Por tanto, el lavado de manos es mejor restringirlo al momento inmediatamente anterior a que ocurra la actividad mano-boca nutritiva.

Debido a la competición entre el plomo y otros minerales esenciales se aconseja una dieta saludable con suficiente contenido de hierro y calcio. Los aportes diarios recomendados de estos metales varían con la edad. En general, para niños mayores de 1 año es suficiente, y fácil de recordar, un aporte de 1 g/día de calcio (aproximadamente el contenido en calcio de un cuarto de leche [aproximadamente 1.200 mg/250 ml] o un zumo de naranja enriquecido con calcio). La absorción de calcio depende de la vitamina D; la leche está enriquecida con vitamina D, pero otras fuentes nutricionales de calcio a menudo no lo están. Se puede prescribir un producto polivitamínico con vitamina D a los niños que no beban suficiente leche o que tengan una exposición insuficiente al sol. Las necesidades de hierro también varían con la edad: 6 mg/24 horas en los lactantes y 12 mg/24 horas en los adolescentes. En los niños identificados bioquímicamente como deficientes en hierro, lo adecuado es administrar un tratamiento consistente en una dosis diaria de hierro de 5-6 mg/kg durante 3 meses. La absorción del hierro aumenta si se toma con ácido ascórbico (zumos de cítricos). La administración de dosis de calcio o hierro superiores a las necesidades diarias recomendadas no parece ofrecer beneficios adicionales en el tratamiento de la intoxicación por plomo.

El **tratamiento farmacológico** para eliminar el plomo salva la vida de los niños con encefalopatía por este metal. En los niños sin encefalopatía previene la progresión de los síntomas y la toxicidad posterior. Los criterios para la quelación están basados en la CSP. *Debe tratarse a los niños con CSP venosas iguales o mayores de 45 µg/dl.* Hay cuatro fármacos disponibles en Estados Unidos: ácido 2,3-dimercaptosuccínico (DMSA, succímero), EDTA CaNa₂ (versenato), antilewisita británica (BAL [dimercaprol]) y penicilamina. El DMSA y la penicilamina se pueden tomar por vía oral, mientras que el EDTA y el BAL solo pueden administrarse parenteralmente. La elección del fármaco está determinada por la gravedad de la intoxicación, la eficacia del fármaco y su facilidad de administración (**tabla 739.5**). Los niños con las CSP comprendidas entre 44 y 70 µg/dl deben tratarse con un solo fármaco, preferentemente con DMSA. Los que tienen la CSP de 70 µg/dl o más necesitan tratamiento con dos fármacos: EDTA CaNa₂ combinado con DMSA o BAL en aquellos sin signos de encefalopatía; o EDTA CaNa₂ y BAL en caso de encefalopatía. Los datos publicados sobre el tratamiento combinado con EDTA CaNa₂ y DMSA en niños con CSP mayores de 100 µg/dl son muy escasos. Sin embargo, los datos anecdóticos derivados del tratamiento de cientos de niños gravemente intoxicados por plomo en el norte de Nigeria indican que el tratamiento solo con DMSA puede salvar vidas, aunque no se ha descrito la importancia de las secuelas que presentan los supervivientes.

Los efectos tóxicos relacionados con los fármacos generalmente son leves y reversibles. Entre ellos figuran malestar digestivo, elevaciones transitorias de las transaminasas, sedimento urinario anormal y neutropenia. Estos acontecimientos son más frecuentes con EDTA CaNa₂ y DMSA y menos habituales con BAL y penicilamina. Todos ellos son eficaces para reducir las CSP cuando se aplican en las dosis suficientes durante el tiempo recomendado. Estos fármacos también pueden aumentar la absorción de plomo en el intestino y deben administrarse a niños en ambientes sin plomo. Algunas autoridades también recomiendan la administración de un purgante inmediatamente antes o conjuntamente con el inicio de la quelación para eliminar el plomo ya presente en el intestino.

Ninguno de estos fármacos eliminará todo el plomo del organismo. Días o semanas después de finalizar un ciclo de tratamiento se eleva la CSP, incluso en ausencia de una nueva ingestión. La supuesta fuente de este rebote en la CSP es el hueso. Las determinaciones seriadas del contenido de plomo en los huesos han demostrado que la quelación con EDTA CaNa₂ se asocia a un descenso de las cifras óseas de plomo; sin embargo, el plomo residual permanece detectable incluso tras muchos ciclos de tratamiento.

La repetición de la quelación está indicada cuando la CSP se sitúa de nuevo en 45 µg/dl o más. Los niños con concentraciones iniciales mayores de 70 µg/dl probablemente requieran más de un ciclo terapéutico. Se recomienda un mínimo de 3 días entre los ciclos, si es posible, para evitar la toxicidad de los fármacos, especialmente la lesión renal.

La indicación del tratamiento de quelación en los niños con CSP inferiores a 45 µg/dl no está tan clara. Aunque el uso de estos fármacos en niños con las CSP entre 20 y 45 µg/dl producirá una disminución transitoria de

Tabla 739.5 Tratamiento de quelación

NOMBRE	SINÓNIMO	DOSIS	TOXICIDAD
Succímero	Chemet, ácido 2,3-dimercaptosuccínico	350 mg/m ² de superficie corporal/dosis (no 10 mg/kg) cada 8 h, v.o. durante 5 días, después, cada 12 h durante 14 días	Molestias digestivas, erupción cutánea; PFH elevadas, leucopenia
Edetato	EDTA CaNa ₂ (Edetato cálcico-disódico), versenato	1.000-1.500 mg/m ² de superficie corporal/día; infusión i.v., continua o intermitente; i.m. dividida cada 6 h o cada 12 h durante 5 días	Proteinuria, piuria, incremento de BUN/creatinina (todo infrecuente) Hipercalcemia si la infusión es demasiado rápida Inflamación tisular si la infusión infiltrá los tejidos
Antilewisita británica	Dimercaprol, Antilewisita británica	300-500 mg/m ² de superficie corporal/día; solo i.m. dividida cada 4 h durante 3-5 días. Solo para CSP ≥70 µg/dl	Molestias digestivas, trastorno mental; PFH elevadas, hemólisis si hay deficiencia de G6PD; ausencia de tratamiento concomitante con hierro
D-Pen	Penicilamina	10 mg/kg/día durante 2 semanas, incrementándose a 25-40 mg/kg/día; v.o., dividida cada 12 h durante 12-20 semanas	Erupción cutánea, fiebre; discrasias sanguíneas, PFH elevadas, proteinuria Alergia cruzada con penicilina

De Markowitz ME: Lead poisoning, *Pediatr Rev* 21:327-335, 2000.

las CSP y, en algunos casos, una corrección de la inhibición enzimática producida por el plomo, muy pocos de estos niños incrementarán significativamente su excreción de plomo durante la quelación, lo que suscita la cuestión de si se logrará algún beneficio a largo plazo. En un estudio que incluyó a niños de dos años con CSP de 20-44 µg/dl y distribuidos al azar para recibir DMSA o placebo se constató que las CSP disminuyeron más en los 6 primeros meses tras su inclusión en el grupo tratado con DMSA, pero las cifras coincidieron en ambos al año de seguimiento. Las puntuaciones medias obtenidas en las pruebas cognitivas a los cuatro y siete años de edad no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos. No se recomienda aplicar quelación con DMSA (y EDTA CaNa₂) a todos los niños con la CSP por debajo de 45 µg/dl. Se necesitan más trabajos para determinar si hay subgrupos de niños con la CSP inferiores a 45 µg/dl que podrían beneficiarse de la quelación. Por ejemplo, si los niños son seleccionados para la quelación después de demostrar su capacidad de respuesta a una dosis de prueba de un agente quelante con un aumento de la excreción de plomo por orina, sería una indicación de que el medicamento es efectivo para eliminar el plomo que se encuentra de forma permanente en el cuerpo. ¿Habrá mejores resultados clínicos/subclínicos? Está por demostrar si otros agentes quelantes disponibles en Estados Unidos, o en otros sitios, son eficaces para reducir considerablemente los depósitos en el organismo (hueso) de plomo o invertir los déficits cognitivos atribuibles al plomo con esas CSP.

Con una intervención satisfactoria, las CSP disminuyen, y su mayor descenso se produce en los dos primeros meses tras iniciar el tratamiento. A continuación, el ritmo de variación de la CSP disminuye lentamente, de tal manera que 6-12 meses después de la identificación, el promedio de los niños con una intoxicación moderada por plomo (CSP >20 µg/dl) tendrá una CSP un 50% menor. Los niños con las CSP notablemente más elevadas tardarán años en alcanzar el nivel de referencia actual de los CDC de 5 µg/dl, incluso aunque se hayan eliminado todas las fuentes de exposición, se haya modificado el comportamiento y se haya optimizado la nutrición. La detección selectiva precoz sigue siendo la mejor manera de eludir, y por tanto evitar, la necesidad de tratamiento de la intoxicación por plomo.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 740

Intoxicaciones alimentarias no bacterianas

740.1 Intoxicación por setas

Diane P. Calello

Las setas son un alimento ideal. Son bajas en calorías, no contienen grasa y son ricas en proteínas, lo que supone un importante aporte a la nutrición. Lamentablemente, algunas son muy tóxicas si se ingieren. La recogida y el consumo de setas silvestres son costumbres cada vez más populares en Estados Unidos, con el consiguiente incremento de notificaciones de casos graves y mortales por intoxicación.

Los síndromes clínicos producidos por la intoxicación por setas se diferencian según la rapidez de aparición de los síntomas y el sistema afectado predominantemente (tabla 740.1). Los síntomas están producidos por la toxina principal presente en las setas ingeridas. Las ocho toxinas principales sintetizadas por las setas silvestres se clasifican en ciclopéptidos, monometilhidrazina, muscarina, indoles alucinógenos, isoxazol, coprina (reacción de tipo disulfiram), orellanina e irritantes específicos gastrointestinales. La seta silvestre comestible *Tricholoma equestris* se relaciona con rabdomielitis tardía y se ha notificado que la *Clitocybe amoena* y *Clitocybe acromelalgia* producen eritromelalgia. Se desconocen las toxinas responsables de estos efectos, y los métodos diagnósticos son limitados.

Es posible que los síntomas que aparecen tras consumir setas no sean el efecto directo de una toxina, sino una reacción alérgica o un efecto tóxico

por pesticidas u otros contaminantes. Además, puede que no todos los que ingieren la misma seta se pongan enfermos, o que caigan enfermos con cierto desfase temporal. En la tabla 740.2 se enumeran las pautas generales de tratamiento.

SÍNDROME DIGESTIVO: APARICIÓN TARDÍA

Intoxicación por amanita

La intoxicación por especies de *Amanita* (seta matamoscas) y *Galerina* es responsable del 95% de las muertes debidas a una intoxicación por setas, aunque la mortalidad para este grupo es del 5-10%. La mayoría de las especies sintetizan dos clases de ciclopéptidos tóxicos: 1) las faloidinas, que son heptapéptidos posiblemente responsables de los primeros síntomas de la intoxicación por *Amanita*; y 2) las amatoxinas, octapéptidos inhibidores de la ARN polimerasa nuclear tipo II y la consiguiente producción de ARN mensajero, lo que afecta a la síntesis proteica y provoca la muerte celular. Las células con altas tasas de recambio, como las de la mucosa digestiva, los riñones y el hígado, son las más gravemente afectadas. Se han sugerido otros efectos de las toxinas como la inducción de apoptosis, depleción de glutatión en el hígado y formación de radicales libres de oxígeno. En los casos mortales se observa una atrofia amarilla aguda del hígado y una necrosis de los túbulos proximales renales.

La evolución clínica de la intoxicación por especies de *Amanita* o *Galerina* es bifásica. Entre 6 y 24 horas después de la ingestión aparecen náuseas, vómitos y un dolor abdominal intenso. Inmediatamente después surge una diarrea acuosa profusa que puede durar más de 12-24 horas. En este tiempo los pacientes sufren una deshidratación grave. A las 24-48 horas de la exposición aparece ictericia, hipertransaminasemia (que alcanza su valor máximo a las 72-96 horas), insuficiencia renal y coma. La muerte acontece 4-7 días después de la ingestión. Un tiempo de protrombina inferior al 10% del valor control es un signo de mal pronóstico.

Tratamiento

El tratamiento de la intoxicación por *Amanita* consiste en medidas de soporte y específicas. La pérdida de líquidos por la diarrea grave de las primeras fases es muy pronunciada y requiere la corrección intensiva de las alteraciones producidas en los líquidos, los electrolíticos y el equilibrio ácido-base. En la fase avanzada de la enfermedad también es necesario tratar la insuficiencia renal y hepática.

El tratamiento específico de la intoxicación por *Amanita* tiene por objeto eliminar rápidamente la toxina y bloquear su unión a sus lugares de fijación. Se recomienda la administración de carbón activado y lactulosa como parte del tratamiento inicial en los niños intoxicados por *Amanita*. En caso de haber ingerido cantidades importantes se considerará el uso de silibinina (5 mg/kg i.v. durante 1 hora, seguida de una infusión i.v. continua de 20 mg/kg/24 horas) durante los tres días siguientes a la ingestión. Si no hay posibilidad de usar silibinina se puede administrar penicilina G (400.000 U/kg/24 horas) como alternativa. La silibinina y la penicilina G inhiben la unión de ambas toxinas, interrumpiendo la recirculación enterohepática de la amatoxina y protegiendo frente a una mayor lesión hepática, aunque la efectividad es controvertida. Se debe administrar acetilcisteína por su efecto hepatoprotector. La hemodiálisis y la hemoperfusión también se recomiendan como parte del tratamiento inicial de los niños intoxicados. Cuando se desarrolla una insuficiencia hepática grave en niños puede ser necesario un trasplante hepático ortotópico.

Intoxicación por monometilhidrazina

Las especies de *Gyromitra* contienen giromitrina, que en el estómago se descompone a la forma monometilhidrazina (CH_3NH_2) e inhibe la producción enzimática por el sistema nervioso central (SNC) de ácido γ-aminobutírico. La monometilhidrazina también oxida el hierro de la hemoglobina, lo que provoca una metahemoglobinemia. Los niños intoxicados por *Gyromitra* presentan vómitos, diarrea, hematoquecia y dolor abdominal a las 6-24 horas de la ingestión de la toxina. Los síntomas de depresión del SNC como vértigo, diplopía, cefalea, ataxia y convulsiones aparecen posteriormente en el curso clínico. La hemólisis y la metahemoglobinemia (v. cap. 489.6) son complicaciones poco frecuentes, pero potencialmente mortales, de la intoxicación por giromitrina.

Tratamiento

La hipovolemia secundaria a la pérdida digestiva de líquidos y las convulsiones precisan intervenciones de soporte. El fosfato de piridoxina, la coenzima que cataliza la síntesis de ácido γ-aminobutírico, puede neutralizar los efectos de la monometilhidrazina cuando se administra en dosis altas. La frecuencia de administración de clorhidrato de piridoxina (infusión de

Tabla 740.1

Resumen de los síndromes más frecuentemente asociados al consumo de setas

SÍNDROME	EVOLUCIÓN CLÍNICA	TOXINA(S)	SETA(S) CAUSANTE(S) MÁS HABITUALES
Gastroenteritis de aparición tardía seguida de síndrome hepatorrenal	Fase 1: 24 h tras la ingestión: aparición de náuseas, vómitos, diarrea profusa semejante a la del cólera, dolor abdominal, hematuria Fase 2: 12-48 h tras la ingestión: recuperación aparente; aumento de las cifras de enzimas hepáticas Fase 3: 24-72 h tras la ingestión: insuficiencia renal y hepática progresivas, coagulopatía, miocardiopatía, encefalopatía, convulsiones, coma, muerte	Ciclopéptidos, sobre todo amatoxinas	Especies mortales de <i>Amanita</i> («orónja mortal») y <i>Galerina</i>
Hiperactividad, delirio, coma	Entre 30 minutos y 2 h tras la ingestión: delirio, alucinaciones y coma	Muscimol, ácido iboténico	<i>Amanita muscaria</i> , <i>Amanita pantherina</i>
Gastroenteritis de aparición tardía con afectación del SNC	6-24 h tras la ingestión: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, calambres musculares, delirio, convulsiones, coma; pueden aparecer hemólisis y metahemoglobinemia	Giromitrina	<i>Gyromitra esculenta</i> (falsa colmenilla)
Síndrome colinérgico	Entre 30 minutos y 2 horas tras la ingestión: bradicardia, broncorrea, broncoespasmo, salivación, sudoración, lagrimeo, convulsiones, coma	Muscarina	Especie <i>Boletus</i> , especie <i>Clitocybe</i> , especie <i>Inocybe</i> , especie <i>Amanita</i>
Reacción con etanol similar a la del disulfiram	30 minutos tras consumir etanol (puede aparecer hasta 1 semana tras haber ingerido setas que contenían coprina): rubefacción de la piel de cara y tronco, hipotensión, taquicardia, dolor torácico, disnea, náuseas, vómitos, ansiedad extrema	Coprina	<i>Coprinus atramentarius</i>
Alucinaciones	Entre 30 minutos y 3 h tras la ingestión: alucinaciones, euforia, somnolencia, comportamiento compulsivo, agitación	Psilocibina y psilocina	Especie <i>Psilocybe</i>
Gastritis e insuficiencia renal de aparición tardía	Dolor abdominal, anorexia y vómitos que aparecen a las 30 h tras la ingestión, seguidos de insuficiencia renal progresiva 3-14 días después	Orellina, orellanina	Especie <i>Cortinarius</i>
Anemia inmunohemolítica	Síncope, gastroenteritis, oliguria, hemoglobinuria, dolor de espalda, hemólisis	Mediada por inmunoglobulinas	<i>Paxillus involutus</i>
Irritación digestiva general	Entre 30 minutos y 2 h tras la ingestión: náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea; puede resolverse sin tratamiento	No identificada, probablemente varias	<i>Chlorophyllum molybdites</i> , hongos de jardín, otras muchas

De Brent J, Palmer RB: Mushrooms. En Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, editors: *Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose*, ed 4, Philadelphia, 2007, WB Saunders, Table 23-1.

Tabla 740.2

Pautas generales a seguir ante una ingestión de setas

1. Anamnesis de la ingestión: cuántos tipos de setas se han ingerido, cuándo, si alguien más las ha comido y qué síntomas han aparecido.
2. Intentar determinar cuál de los posibles síndromes (v. tabla 740.1) puede presentar el paciente. Por ejemplo, los síntomas digestivos que aparecen más de 6 horas después de la ingestión sugieren una intoxicación por ciclopéptidos, giromitrina o *Cortinarius*.
3. Administrar carbón activado. No administrar laxantes si el paciente presenta diarrea. Si se usa un laxante, hacerlo solo con la primera dosis de carbón activado. Administrar más dosis de carbón activado si se sospecha intoxicación por anatoxina.
4. Si es viable y está indicado, enviar la muestra obtenida del lavado gástrico o los vómitos, junto con las setas que hayan sobrado, a un micólogo para que las identifique.
5. Intentar hacer una identificación preliminar de las setas y esporas. Comenzar a desarrollar sellos de esporas lo antes posible.
6. Instaurar medidas de soporte vital: mantener permeables las vías respiratorias, líquidos intravenosos y vasopresores (en caso necesario). Controlar la reposición de volumen.
7. Evitar los antiespasmódicos para tratar los síntomas digestivos.
8. Anticiparse a la evolución clínica.

25 mg/kg durante 30 minutos) dependerá de la mejoría clínica. En caso de convulsiones persistentes puede administrarse diazepam. La administración parenteral de azul de metileno está indicada cuando la concentración de metahemoglobina supera el 30%. Pueden precisarse transfusiones sanguíneas en caso de una hemólisis importante.

SÍNDROME RENAL: APARICIÓN TARDÍA Intoxicación por orellanina

Las especies de *Cortinarius* contienen la toxina termoestable bipiridil orellanina que produce un daño renal grave no glomerular caracterizado por fibrosis intestinal y necrosis tubular aguda. Aunque no se conoce bien el mecanismo exacto de la lesión, se piensa que un metabolito de la orellanina inhibe la síntesis renal de proteínas. La intoxicación por *Cortinarius* se caracteriza por náuseas, vómitos y diarrea que aparecen a las 36-48 horas de la ingestión. Aunque los síntomas iniciales pueden ser banales, en pocos días puede producirse una toxicidad renal más grave. La insuficiencia renal aguda se produce en el 30-50% de los casos, comenzando con poliuria y progresando hacia fracaso renal (v. cap. 550).

Tratamiento

El tratamiento de la intoxicación por orellanina es de soporte. En la fase inicial, entre las 4-6 horas tras la ingestión, puede tratarse con carbón activado y lavado gástrico. En los pacientes que padecen insuficiencia renal puede ser necesaria la hemodiálisis. La mayoría de los pacientes se recupera al cabo de un mes, pero se desarrollará insuficiencia renal crónica entre un tercio y la mitad de ellos, que acaban precisando un trasplante renal.

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO: APARICIÓN RÁPIDA

Intoxicación por muscarina

Las setas del género *Inocybe* y, en menor grado, las del género *Clitocybe* contienen muscarina o sustancias análogas. Estos derivados del amonio cuaternario se unen a los receptores postsinápticos, lo que da lugar a una respuesta colinérgica exagerada.

Los síntomas aparecen rápidamente (30 minutos-2 horas tras la ingestión), y la intoxicación se caracteriza por un exceso de actividad colinérgica: diaforesis, lagrimeo excesivo, salivación, miosis, bradicardia, hipotensión, incontinencia urinaria y fecal y vómitos. La complicación más grave es la dificultad respiratoria, debido al broncoespasmo y al incremento de las secreciones broncopulmonares. Los síntomas ceden espontáneamente en el plazo de 6-24 horas.

Tratamiento

El antídoto específico es el sulfato de atropina, que se administra por vía intravenosa (0,01 mg/kg; máximo 2 mg), repitiéndose la dosis hasta que cedan los síntomas pulmonares o el paciente manifieste una taquicardia evidente.

Ingestión de coprina

Coprinus atramentarius y *Clitocybe clavipes* contienen coprina. Al igual que el disulfiram (Antabuse; Odyssey Pharmaceuticals, Inc.), la coprina inhibe el metabolismo del acetaldehído tras la ingestión de etanol. Las manifestaciones clínicas se deben a la acumulación de acetaldehído.

La intoxicación por coprina se manifiesta tras el consumo de etanol y puede hacerlo incluso cinco días después de la ingestión de la seta. Los síntomas surgen de forma aguda e incluyen enrojecimiento de la cara y el tronco, hormigueos en las manos, sabor metálico, taquicardia y vómitos. Puede aparecer hipotensión por una vasodilatación periférica intensa.

El síndrome es generalmente autolimitado y solo dura unas pocas horas. No hay antídoto específico disponible. Si la hipotensión es grave puede ser necesaria la reexpansión vascular con soluciones parenterales isotónicas. También se ha propuesto administrar pequeñas dosis de propranolol.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: APARICIÓN RÁPIDA

Intoxicación por isoxazol

Si bien las *Amanita muscaria* y *Amanita pantherina* pueden contener muscarina, las toxinas responsables de los síntomas del SNC tras la ingestión de estas setas son el muscimol y el ácido iboténico, derivados termoestables de los isoxazoles. El muscimol es un alucinógeno y el ácido iboténico es un insecticida, y ambos actúan como agonistas del ácido γ -aminobutírico. Entre 30 minutos y 3 horas después de la ingestión aparecen síntomas del SNC, que consisten en obnubilación, letargo que alterna con agitación y, ocasionalmente, convulsiones. Las náuseas y los vómitos son raros. Cuando las setas contienen grandes cantidades de muscarina pueden aparecer manifestaciones de una crisis colinérgica.

El tratamiento específico debe seleccionarse cuidadosamente. Cuando se observa una respuesta colinérgica exagerada debe administrarse atropina. De forma controvertida, dado que la ingestión de *A. muscaria* o *A. pantherina* puede causar manifestaciones anticolinérgicas, se puede usar un inhibidor de la acetilcolinesterasa, la fisostigmina, para tratar el síndrome confusional y el coma. Las benzodiazepinas también se utilizan para la agitación y el delirio. Las convulsiones pueden controlarse con diazepam. Sin embargo, en la mayoría de los casos basta con un tratamiento de soporte precoz y una vigilancia estrecha.

Intoxicación por indol

Las setas del género *Psilocybe* («setas mágicas») contienen psilocibina y psilocina, dos productos con acciones psicotropas. A los 30 minutos de la ingestión, los pacientes experimentan euforia y alucinaciones, acompañadas habitualmente de taquicardia y midriasis. En los niños intoxicados por psilocibina se han observado también fiebre y convulsiones. Estos síntomas son de duración breve, normalmente unas seis horas tras el consumo de la seta. El tratamiento consiste en reposo y observación en un entorno tranquilo. Los casos con agitación grave pueden responder al diazepam.

SÍNDROME DIGESTIVO: APARICIÓN RÁPIDA

Muchas setas de diversos géneros producen síntomas digestivos locales. Las toxinas causantes son diversas y en gran parte desconocidas. En la hora siguiente a la ingestión los pacientes manifiestan dolor abdominal agudo,

náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas pueden durar de horas a días, dependiendo de las especies de setas implicadas.

El tratamiento es principalmente de soporte. Los niños con pérdidas de líquidos importantes pueden necesitar tratamiento con líquidos por vía parenteral. Resulta indispensable diferenciar la ingestión de setas de esta clase de la de especies de *Amanita* y *Galerina*, que contienen ciclopéptidos tóxicos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

740.2 Intoxicación por solanina

Diane P. Calello

La solanina es un alcaloide que se encuentra en las plantas de la familia dicotiledóneas (Solanaceae), específicamente tomates, berenjenas, y más significativamente, patatas. La mayoría de las intoxicaciones por solanina declaradas han surgido de la ingesta de patata. Cuando se exponen a la luz y se ponen verdes y/o germinan, las patatas sintetizan diversos alcaloides glucósidos que contienen el derivado del colesterol llamado *solanidina*. Dos de estos glucósidos, la α -solanina y la α -chaconina, se encuentran en grandes concentraciones en la piel y en los brotes. Parte de la solanina se puede eliminar con el hervido, pero no con el horneado. El efecto principal de la α -solanina y la α -chaconina es la inhibición reversible de la colinesterasa. También se han descrito efectos cardiotóxicos y teratógenos.

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación por solanina y por chacolina surgen entre 7 y 19 horas tras la ingestión. Los síntomas más habituales son los vómitos, el dolor abdominal y la diarrea; en los casos más graves de intoxicación también se presentan síntomas neurológicos, con somnolencia, apatía, confusión, debilidad y trastornos de la visión, seguidos en casos raros por coma o muerte.

El tratamiento de la intoxicación por solanina es fundamentalmente de soporte. En los casos más graves los síntomas ceden en 1-2 semanas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

740.3 Intoxicación por pescado y marisco

Diane P. Calello

CIGUATERA POR INTOXICACIÓN CON PESCADO

La ciguatera por intoxicación con pescado es la enfermedad por consumo de pescado descrita con mayor frecuencia en el mundo. Se han descrito brotes en Florida, Hawái, Polinesia Francesa, Islas Marshall, las islas del Caribe y del Pacífico Sur y en las Islas Vírgenes; sin embargo, con los modernos métodos de transporte, la enfermedad aparece ahora en todo el mundo. El origen más habitual de la toxina es el mero, seguido por el pargo, el pez rey, la seriola, el delfín, la anguila y la barracuda. La intoxicación también se ha asociado al salmón de piscifactoría.

El origen de esta intoxicación es el dinoflagelado *Gambierdiscus toxicus*, un organismo unicelular microscópico que vive a lo largo de los arrecifes coralinos y sintetiza concentraciones elevadas de ciguatoxina y maitotoxina. Las toxinas pasan a través de la cadena alimentaria desde los pequeños peces herbívoros, que consumen dinoflagelados, a los grandes peces predadores y, a continuación, al ser humano. Estas toxinas son inocuas en los peces, pero producen diferentes síntomas clínicos en los seres humanos.

Las ciguatoxinas son inodoras, incoloras e insípidas, y no se destruyen con la cocción o la congelación. Esta toxina aumenta la permeabilidad al sodio de las membranas excitables y despolariza las células nerviosas, acciones que son inhibidas por el calcio y la tetrodotoxina.

Entre 2 y 30 horas tras la ingestión, el envenenamiento por consumo de pescados produce una enfermedad bifásica. Los síntomas iniciales son inespecíficos, de tipo digestivo (diarrea, vómitos, náuseas y dolor abdominal). La segunda fase tiene lugar unos días tras la ingesta y consiste en prurito intenso, ansiedad, migrañas, relaciones sexuales dolorosas, sensación de pérdida dentaria y erupción cutánea en palmas y plantas. Los síntomas neurológicos de disestesias peribulcales y alodinia fría (inversión de la sensación de calor y frío) son característicos de la enfermedad y pueden durar varios meses. La taquicardia, la bradicardia, la hipotensión y la muerte son muy poco frecuentes. Los síntomas son más intensos si se ingieren órganos, huevos o vísceras de los pescados. El diagnóstico de la ciguatera por intoxicación

con pescado se basa en la presentación clínica y una historia epidemiológica compatible y se confirma analizando la toxina del pescado ingerido. No hay ningún biomarcador humano de confirmación.

Tratamiento

El tratamiento de la ciguatera por intoxicación con pescado es de soporte. La diarrea grave puede requerir la administración de líquidos intravenosos y la hipotensión puede tratarse con calcio por vía parenteral. Una vez establecida la hidratación adecuada, se recomienda administrar manitol (0,5-1 g/kg i.v. durante 30-45 minutos), en las 48-72 horas tras la ingestión del pescado intoxicado, para reducir los síntomas agudos (especialmente los neurológicos) e intentar prevenir los síntomas neurológicos crónicos. Se han intentado usar varios medicamentos y plantas medicinales con resultados variables. La mayoría de los casos son autolimitados con un buen pronóstico.

INTOXICACIÓN (SEUDOALÉRGICA) POR PECES ESCÓMBRIDOS

La ingestión de miembros de la familia Scombridae, como la albacora, la caballa, el atún, el bonito y el pez rey, se ha asociado a brotes importantes de intoxicación seudoalérgica por pescado. Los peces no escómbridos y los mamíferos marinos, como el mahi-mahi (pez delfín), el pez espada y el pez azul, también se asocian a la intoxicación.

La transformación bacteriana de la histidina a histamina es responsable de los síntomas clínicos. La carne de los peces escómbridos tiene una alta concentración de histidina; si la refrigeración es inadecuada, la acción de las descarboxilasas bacterianas durante la putrefacción convierte la histidina en histamina. El pescado con más de 20 mg de histamina por 100 g de carne es tóxico. En los pacientes tratados con isoniazida, un potente antagonista de la histaminasa, la ingestión de pescado con concentraciones más bajas de histamina puede ser tóxica.

La aparición de las manifestaciones clínicas es aguda y tiene lugar entre 10 minutos y 2 horas tras la ingestión. Los síntomas más habituales son diarrea, eritema, sudoración, sofocos, diaforesis, urticaria, náuseas y cefalea (fig. 740.1). También puede surgir dolor abdominal, taquicardia, quemazón o entumecimiento en la boca, mareos, dificultad respiratoria, urticaria y tumefacción facial. La enfermedad suele ser autolimitada y cede al cabo de 8-24 horas.

Tratamiento

El tratamiento es principalmente de soporte. Cuando la diarrea es grave puede ser necesario administrar líquidos. Los antihistamínicos y antieméticos han tenido resultados variables.

INTOXICACIÓN PARALÍTICA POR MOLUSCOS

Los mejillones, las almejas, las ostras, las vieiras y otros moluscos que se alimentan por filtración pueden contaminarse durante la floración de dinoflagelados o «marea roja». Durante los períodos de contaminación, el agua de

las zonas costeras adquiere una coloración roja; este signo es el que origina el término *marea roja*. (Este cambio de coloración no indica necesariamente la presencia de la toxina y esta puede estar presente en cantidades elevadas sin que haya cambios de coloración. No obstante, el cambio de coloración del agua debe considerarse sospechoso.) Los dinoflagelados *Alexandrium spp.* y *Gymnodinium catenatum* suelen ser responsables de estas mareas rojas y contienen varias neurotoxinas potentes. La intoxicación paralítica por moluscos es una enfermedad neurológica característica producida por casi 20 toxinas paralíticas termoestables de moluscos, referidas de forma general como saxitoxinas. Estos compuestos impiden la conducción nerviosa al inhibir la bomba de sodio-potasio. El consumo de bivalvos, como mejillones, vieiras y almejas, es la vía de intoxicación más habitual, aunque también se han visto implicados crustáceos y pescados.

La aparición de las manifestaciones clínicas de la intoxicación paralítica es rápida, de 30 minutos a 2 horas tras la ingestión. Son frecuentes el dolor abdominal y las náuseas. Las parestesias son habituales alrededor de la boca o en una distribución en guante y calcetín, o en ambas zonas. Menos frecuentes son el entumecimiento u hormigueo peribucal, la diplopía, la ataxia, la disartria y la sensación de estar flotando. En los casos graves puede aparecer insuficiencia respiratoria debida a una parálisis del diafragma. No parece que nadar durante un episodio de marea roja tenga secuelas neurológicas, si bien puede producirse irritación de la piel o las mucosas.

Tratamiento

No se conocen antídotos para la intoxicación paralítica por moluscos. El tratamiento es de soporte, incluida la ventilación mecánica, si es necesaria. Aunque los síntomas suelen ser autolimitados y de corta duración, la debilidad y el malestar general pueden persistir durante semanas después de la ingestión.

ENVENENAMIENTO POR MARISCOS NEUROTOXICOS

El envenenamiento por mariscos neurotóxicos es una rara enfermedad que ocurre tras el consumo de moluscos contaminados con brevetoxinas. Los mariscos cultivados en el Golfo de México durante o después de una marea roja corren el riesgo de ser contaminados con las brevetoxinas producidas por el dinoflagelado *Karenia brevis*. Asimismo, algunos datos más recientes indican la producción de brevetoxinas por rafidofitos (género *Chattonella*). Las brevetoxinas son un grupo de más de diez neurotoxinas liposolubles que activan los canales del ion sodio, dando lugar a la despolarización de la membrana nerviosa. Las brevetoxinas no afectan a los mariscos. Además, no se eliminan por el aclarado, lavado, cocinado o congelado del alimento; y tampoco se detectan por su olor o sabor.

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación por mariscos neurotóxicos comienzan entre pocos minutos después y hasta 18 horas tras el consumo. Muchos de los síntomas son digestivos (náuseas, vómitos y diarrea) o neurológicos (hormigueos y parestesias en labios, boca, cara y extremidades,



Fig. 740.1 Intoxicación por peces escómbridos. **A** y **B**, Erupción eritematosa extensa que afecta principalmente a la cara (no se muestra) y al tronco de la paciente. **C**, Primer plano de la zona torácica superior. Obsérvese la ausencia de hábitos. (De Jantschitsch C, Kinacivan T, Manafi M, et al: Severe scombroid fish poisoning: an underrecognized dermatologic emergency, J Am Acad Dermatol 65(1):246-247, 2011, Fig. 1.)

ataxia, parálisis parcial de extremidades, inversión de la sensación de frío y calor, habla arrastrada, cefalea y cansancio). El cuadro es parecido a un caso leve de intoxicación por pescados paralizantes.

Tratamiento

No existen antídotos específicos para las brevetoxinas. El tratamiento consiste principalmente en medidas de soporte. En el futuro se podría utilizar brevenal, un antagonista natural de la brevetoxina producido por *K. brevis*.

INTOXICACIÓN DIARREICA POR MOLUSCOS

En Europa se han descrito varios brotes de intoxicación diarreica tras haber consumido mejillones, berberechos y otros tipos de moluscos. Los dinoflagelados *Dinophysis* y *Prorocentrum* sintetizan ácido ocaidaico y sus derivados, las dinofistoxinas. Estos compuestos inhiben las fosfatasas de las proteínas. La acumulación intracelular de proteínas fosforiladas produce un aumento de la secreción de líquidos por las células intestinales debido a la entrada de calcio, que está mediada por el ciclo de la adenosina monofosfato y las prostaglandinas.

Los pacientes tienen una diarrea grave. El tratamiento es de soporte y dirigido a la rehidratación. La enfermedad es autolimitada y la recuperación se produce a los 3-4 días; pocos pacientes requieren hospitalización.

INTOXICACIÓN AMNÉSICA POR MOLUSCOS

Esta entidad fue descrita por primera vez en 1987 en Canadá, cuando un grupo de personas tuvo síntomas digestivos graves, así como neurológicos, tales como pérdida de memoria, tras haber comido mejillones procedentes de la isla Príncipe Eduardo. Se han identificado casos posteriores tras haber consumido marisco de Estados Unidos, España y el Reino Unido. La toxina responsable, el ácido domoico, procede de una diatomea, *Pseudonitzschia multiseries*, y es un potente agonista del glutamato, de modo que interrumpe la transmisión neuroquímica en el cerebro. También se une a los receptores del glutamato, lo cual incrementa la entrada de calcio, que produce hinchazón en el área del hipocampo del cerebro y la muerte.

Las manifestaciones clínicas iniciales son digestivas. La pérdida de memoria está estrechamente relacionada con la edad avanzada. Los pacientes menores de 40 años probablemente solo presentarán diarrea, mientras que los mayores de 50 años manifestarán pérdidas de memoria durante meses o años.

INTOXICACIÓN POR PEZ GLOBO

El consumo de pez globo (pez fugu) en ciertas áreas geográficas, como Japón y el Océano Indo-Pacífico, se asocia con una enfermedad neurotóxica letal debido a la tetrodotoxina. El fugu, un manjar japonés, es apreciado, en parte, debido a los sutiles efectos neurotóxicos experimentados al comerlo, incluyendo parestesias periorales y una sensación disociativa. Un chef de fugu entrenado eliminará las partes más tóxicas del pescado, pero la toxina todavía se encuentra en diferentes concentraciones.

La tetrodotoxina, que también se encuentra en el pulpo de anillo azul, causa una enfermedad paralítica debido al bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje. Los primeros síntomas incluyen parestesias, náuseas y mareos, que progresan a debilidad, entumecimiento e incoordinación. El compromiso autonómico también puede ocurrir con bradicardia e hipotensión. En los casos más graves, el compromiso respiratorio requiere ventilación asistida.

No existe un antídoto específico para la intoxicación por tetrodotoxina del pez globo.

INTOXICACIÓN POR AZASPIRACIDA

La azaspiracida es una toxina de las algas asociada con una floración de algas dañina. La intoxicación por esta toxina se produce por la ingestión de moluscos bivalvos contaminados, especialmente mejillones. La azaspiracida se distribuye por todo el tejido muscular del marisco. La azaspiracida es citotóxica e inhibe los canales de calcio en las membranas plasmáticas. Los síntomas comienzan a las 6-18 horas de la ingestión e incluyen náuseas, vómitos, calambres de estómago y diarrea, los cuales persisten durante más de 5 días.

Las cianobacterias (algas azul-verdes) también producen floración de algas dañina; su exposición suele ser durante los deportes acuáticos recreativos y puede ser cutánea o gastrointestinal. Los síntomas incluyen erupción cutánea, tos, dolor abdominal, diarrea, náuseas, emesis, dolores musculares, ojos llorosos, debilidad o dolor de garganta.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

740.4 Intoxicación por melamina

Diane P. Calello

La melamina (1,3,5-triazina-2,4,6-triamina o $C_3H_6N_6$), un compuesto desarrollado en la década de 1830, se encuentra en muchos plásticos, adhesivos, productos laminados, cemento, limpiadores, pintura ignífuga retardante y otros materiales. La intoxicación por melamina procedente de alimentos era un fenómeno desconocido hasta 2007, cuando el uso de alimento para mascotas contaminado con melamina causó la muerte de muchos perros y gatos en Estados Unidos. En 2008, el uso de fórmulas infantiles contaminadas con melamina para la lactancia de más de 300.000 niños provocó lesiones renales, 50.000 hospitalizaciones y 6 muertes en China, en la primera epidemia descripción de productos lácteos contaminados con este compuesto.

La melamina contiene un 66% de nitrógeno en masa. La adición ilegal de melamina a la fórmula infantil da lugar a una fórmula de aspecto lechoso y a un falso aumento de las proteinas medidas por determinación de nitrógeno. La melamina combinada con ácido cianúrico forma cristales de cianurato en los riñones. La litiasis renal aparece al combinarse con proteínas, ácido úrico y fosfato.

Las manifestaciones clínicas son sutiles e inespecíficas en un primer momento. La intensidad depende de la dosis. Los primeros síntomas de los lactantes afectados son llanto inesperado (especialmente al orinar), vómitos y cambios de coloración de la orina debido a la formación de las piedras y arenilla en las vías urinarias. Despues aparece obstrucción de las vías urinarias e insuficiencia renal aguda. En ausencia de un diagnóstico específico se puede producir la muerte por insuficiencia renal. En estos momentos se desconoce si los niños que han desarrollado insuficiencia renal inducida por la melamina tendrán secuelas. Los estudios realizados en animales han demostrado que la melamina puede provocar deterioro cognitivo, aunque es necesario seguir investigando a este respecto.

Las piedras y arenillas de melamina se tratan con hidratación, alcalinización o litotripsia. La insuficiencia renal aguda requiere tratamiento de soporte y diálisis en caso necesario.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 741

Terrorismo biológico y químico¹

Theodore J. Cieslak y Jonathan Newmark

En abril de 2017, un ataque contra la ciudad de Khan Shaykhun en Siria empleó un «agente nervioso» venenoso (probablemente Sarin), que resultó en la muerte de al menos 92 civiles, muchos de ellos niños pequeños. El ataque se dirigió intencionalmente a los barrios civiles en el momento en que los niños se preparaban para la escuela, lo que es una prueba sólida de que su propósito era el terror, no la guerra. Las acciones terroristas dirigidas a los niños no son novedosas. Puesto de relieve en la conciencia social de los estadounidenses a raíz de los comentarios de Timothy McVeigh, que se refirió a los niños fallecidos en el atentado que perpetró en Oklahoma City en abril de 1995 como «daños colaterales», el ataque intencionado a niños se reafirmó como una realidad en todo el mundo con la masacre de la escuela de Beslán, Rusia, en septiembre de 2004. El ataque, que acabó con la vida de 334 personas (entre ellas 186 niños), presagiaba otros atentados dirigidos específicamente contra niños: los sufridos en la escuela amish de Pensilvania en 2006; en un campamento de adolescentes en Utøya, Noruega, en 2011; y en el colegio de primaria Sandy Hook de Connecticut en 2012, entre otros.

¹Este capítulo coge prestado material de Frederick M. Henretig, publicado en ediciones previas de este libro. Las opiniones expresadas en este documento son las de los autores, y no reflejan necesariamente la posición de la Universidad de Nebraska o sus entidades componentes.

En paralelo a la elección de niños como objetivo, parece haber una tendencia hacia el uso de armas «no convencionales» por parte de los terroristas. En 1984, seguidores del culto de Rajnísh provocaron la intoxicación intencionada con *Salmonella typhi* de 751 personas, entre ellas 142 adolescentes que trabajaban en una conocida cadena de pizzerías. En 1995, los seguidores de Aum Shinrikyo provocaron la afectación de miles de personas, y la muerte a 12 de ellas, al liberar gas sarín, que actúa como agente nervioso, en el metro de Tokio. En Estados Unidos, un científico insatisfecho extendió, presuntamente, esporas de carbunco mediante correo postal en octubre de 2001, con el resultado de 5 muertos y 17 afectados, en un ataque sobre un país aún conmocionado por los recientes atentados del 11 de septiembre.

Estos acontecimientos nos recuerdan que los terroristas golpean en cualquier momento utilizando cualquiera de las muchas armas no convencionales, tanto biológicas como químicas, existentes. Los niños no están a salvo de esos ataques dirigidos a civiles y, de hecho, los colegios y las guarderías pueden ser un objetivo de esas acciones.

ETIOLOGÍA

Los terroristas pueden elegir el uso de **armas de oportunidad**, agentes que, por alguna razón, están fácilmente disponibles para algún miembro del grupo terrorista. Los motivos de los terroristas a menudo son poco claros y difíciles de predecir, y por ello las estrategias de prevención y respuesta deben concentrarse no necesariamente en los agentes con más probabilidades de utilización, sino más bien en los que, en caso de emplearse, podrían constituir las amenazas potenciales más graves para la salud pública y la seguridad.

Los agentes biológicos peligrosos, incluidos los patógenos y las toxinas, han sido divididos en tres categorías según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, incluyéndose en la **categoría A** las enfermedades provocadas por los seis microorganismos que representan la mayor amenaza: carbunco, peste (v. cap. 230.3), tularemia (v. cap. 233), viruela, botulismo (v. cap. 237) y fiebres víricas hemorrágicas (v. cap. 297).

Los terroristas también podrían procurarse y liberar una amplia gama de sustancias químicas potencialmente dañinas. Cisternas llenas de gases y líquidos industriales inflamables, ácidos y bases industriales corrosivos, productos venenosos como cianuros y nitratos, pesticidas, dioxinas y explosivos atraviesan diariamente nuestras vías férreas y carreteras. A continuación se comentarán cuatro clases de productos químicos «de clase militar» con antecedentes de utilización en guerras o fabricados específicamente para su uso como armas. Son los agentes nerviosos organofosforados, vesicantes, cianuros (de forma errónea referidos como «agentes sanguíneos») y ciertos irritantes pulmonares o «agentes de choque».

EPIDEMIOLOGÍA Y PROBLEMAS PEDIÁTRICOS ESPECÍFICOS

Los ataques a gran escala sobre objetivos civiles probablemente impliquen víctimas pediátricas, y los niños pueden ser más susceptibles que los adultos a los efectos de ciertos agentes biológicos y químicos (v. cap. 737). Una epidermis más delgada y menos queratinizada hace que los productos activos por vía dérmica, tales como el gas mostaza o las micotoxinas tricotecenas, supongan un mayor riesgo para los niños que para los adultos. Una mayor superficie por unidad de volumen incrementa aún más el problema. Un volumen sanguíneo pequeño hace a los niños más propensos que los adultos a las pérdidas de volumen asociadas a infecciones entéricas, como el cólera, y a intoxicaciones gastrointestinales, como las que se observan con la exposición a enterotoxinas estafilocócicas. Una ventilación por minuto relativamente mayor en los niños que en los adultos incrementa la amenaza que suponen los agentes liberados para que sean inhalados. El hecho de que los niños estén más cerca de los «componentes del suelo» provocará un efecto más intenso cuando intervengan productos químicos más pesados que el aire. Una barrera hematoencefálica inmadura puede aumentar el riesgo de toxicidad del SNC por agentes nerviosos. Determinadas consideraciones en relación con el desarrollo hacen que sea menos probable que un niño pueda huir rápidamente de una zona de peligro, lo que incrementa la exposición a estos diversos efectos adversos. Además, es más probable que los niños se aterroricen en lugar de encargarse de su protección personal.

Los niños parecen tener una especial susceptibilidad a los posibles agentes que podrían ser utilizados por terroristas. Aunque los adultos generalmente solo padecen una breve enfermedad autolimitada tras la infección por el virus de la encefalitis equina de Venezuela, es más probable que los niños pequeños experimenten convulsiones, secuelas neurológicas permanentes e incluso la muerte. En el caso de la viruela, la inmunidad colectiva decreciente puede afectar de manera desproporcionada a los niños. La inmunidad inducida por la vacuna de la viruela probablemente disminuye significativamente

después de los 3-10 años de edad. Aunque muchos adultos se consideran susceptibles a la viruela, dado que a principios de los años setenta cesó la vacunación aplicada de forma sistemática a la población civil, los adultos de mayor edad pueden tener una cierta protección residual frente a la letalidad, si bien no frente al desarrollo de la enfermedad. Los niños de hoy en día están entre los primeros que crecen en un mundo sin inmunidad individual ni colectiva a la viruela.

Los niños también pueden presentar manifestaciones especiales de la enfermedad que no se observan en adultos. La parotiditis supurativa es un hallazgo característico que aparece en los niños con melioidosis, pero no suele verse habitualmente en los adultos con infección por *Burkholderia pseudomallei* (v. cap. 232.2). Las convulsiones, síntomas que suele presentar la intoxicación por cianuro o por un agente nervioso, pueden ser clínicamente mucho más difíciles de reconocer en los niños que en los adultos, con un aspecto más similar a la falta de respuesta o a un cambio en el estado mental, que a un fenómeno tónico-clónico.

Es probable que los pediatras tropiecen con problemas excepcionales cuando atiendan a víctimas infantiles de un ataque biológico o químico. Muchos de los fármacos utilizados para tratar a tales víctimas son desconocidos para los pediatras o tienen contraindicaciones relativas en la infancia. Las fluoroquinolonas y las tetraciclinas se mencionan a menudo como fármacos de elección en el tratamiento y la profilaxis del carbunco, la peste, la tularemia, la brucellosis y la fiebre Q. Ambas clases de fármacos se evitan a menudo en los niños, aunque el riesgo de morbilidad y mortalidad de las enfermedades provocadas por agentes de terrorismo biológico parece tener más peso que el riesgo leve asociado a la utilización breve de estos fármacos. El ciprofloxacin recibió, como primera indicación pediátrica autorizada, el visto bueno de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para su uso en la profilaxis del carbunco tras una exposición por vía inhalatoria durante un ataque terrorista. La doxiciclina y el levofloxacin se encuentran autorizados de forma específica en los niños para la misma indicación; además, el levofloxacin también está autorizado para la profilaxis postexposición frente a la peste en niños. Las vacunaciones potencialmente útiles en la prevención de enfermedades inducidas por agentes biológicos a menudo no están aprobadas para su uso en pacientes pediátricos. La vacuna del carbunco está autorizada solo en los individuos de entre 18 y 65 años. La vacuna de la peste, actualmente fuera de producción, y probablemente ineficaz contra exposiciones por inhalación, fue aprobada únicamente para sujetos de 18-61 años. La vacuna de la viruela, una vacuna de virus vivos, puede originar una muerte fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Muchos otros productos farmacéuticos útiles no están disponibles en regímenes posológicos pediátricos. El ejército distribuye unos estuches de antídotos contra agentes nerviosos que consisten en autoinyectores precargados, diseñados para una administración rápida de atropina y pralidoxima. Muchos servicios de urgencias y algunas ambulancias disponen de estos estuches. Las dosis de los fármacos que contienen los estuches de agentes nerviosos están calculadas para soldados y, por tanto, son excesivas a las apropiadas para niños; aún no se dispone de autoinyectores con pralidoxima pediátrica, aunque la FDA ha aprobado autoinyectores de atropina formulados específicamente para niños que ya están a la venta. Aunque existen estos productos, los niños menores de 7 kg son demasiado pequeños para un uso seguro de los autoinyectores, y obtener un acceso venoso no solo será lento, sino extremadamente difícil en un entorno contaminado.

Aunque las medidas y dispositivos de protección física (como las máscaras antigás) probablemente tengan poca utilidad frente al terrorismo dirigido contra la población civil, generalmente no están disponibles en tallas infantiles. La experiencia recogida en Israel durante la Guerra del Golfo indica que unos padres asustados pueden no utilizar correctamente las máscaras en sus hijos y provocar ellos mismos la asfixia involuntaria.

En caso de un ataque terrorista a gran escala, el número de camas pediátricas en los hospitales puede ser insuficiente. En un gran desastre, la capacidad adicional de camas podría ser proporcionada por los hospitales de civiles y de veteranos bajo los auspicios del sistema médico de desastres nacionales. Este sistema no hace una provisión específica de camas pediátricas. La situación es aún más grave con respecto a las camas de la unidad de quemados, que pueden ser necesarias en un ataque con vesicantes como el gas mostaza.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En caso de un ataque terrorista, los médicos han de estar en guardia para realizar diagnósticos rápidos y prestar tratamientos apresuradamente, con el fin de salvar vidas antes de que estén disponibles las pruebas diagnósticas de confirmación. Aunque cada agente potencialmente terrorista produce sus manifestaciones clínicas propias y características, resulta útil considerar sus efectos en relación con un número limitado de distintos síndromes

Tabla 741.1 Enfermedades causadas por agentes de terrorismo químico y biológico, clasificadas por síndrome

	PREDOMINIO DE SÍNTOMAS NEUROMUSCULARES	PREDOMINIO DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS	PREDOMINIO DE SÍNTOMAS DERMATOLÓGICOS
Aparición súbita o intermedia	Agentes nerviosos	Cloro Fosgeno Cianuro	Gas mostaza Lewisita
Aparición tardía	Botulismo	Carbunco Peste Tularemia Ricina	Viruela

clínicos. Este proceder facilitará a los clínicos la toma de decisiones lógicas rápidas, de acuerdo con el tratamiento empírico. Las víctimas de un ataque terrorista pueden desarrollar los síntomas inmediatamente tras la exposición a un agente (o en las primeras horas tras la misma) o bien más lentamente, durante un periodo de días a semanas. En el primer caso, el carácter siniestro del suceso es a menudo obvio y su etiología más probable es de naturaleza convencional o química.

Los agentes biológicos, sin embargo, difieren de las armas convencionales, las químicas (v. cap. 737) y las nucleares (v. cap. 736) en que tienen periodos de incubación intrínsecos. Por tanto, es probable que los pacientes disten mucho en tiempo y lugar con respecto al sitio de una exposición inesperada e inadvertida a un agente biológico. Mientras que los que suelen responder primero, como los bomberos y el personal paramédico, pueden estar a la vanguardia en la respuesta al terrorismo convencional o químico, es probable que el médico de atención primaria o la unidad de urgencias constituyan la primera línea de defensa contra los efectos de un agente biológico.

Por tanto, las víctimas se pueden clasificar en función de que su presentación sea inmediata o tardía. Dentro de estas categorías, los pacientes pueden clasificarse a su vez según las manifestaciones sean de predominio respiratorio, neuromuscular o dermatológico (tabla 741.1). Un número limitado de agentes puede provocar cada síndrome concreto, lo que permite la aplicación de un tratamiento empírico dirigido a una corta lista de posibles causas. Las fiebres virales hemorrágicas se manifiestan con fiebre y diátesis hemorrágica; estos agentes se consideran separadamente en el capítulo 297. En la mayoría de los casos, el tratamiento de soporte es el pilar principal del tratamiento de la fiebre hemorrágica.

Síndrome neuromuscular de aparición súbita: agentes nerviosos

El comienzo rápido de síntomas neuromusculares tras una exposición debe llevar al clínico a considerar una intoxicación por agentes nerviosos. Estos productos (*tabún, sarín, somán y VX*) son **organofosforados**, análogos a los pesticidas habituales, que actúan como inhibidores potentes de la enzima acetilcolinesterasa. Es peligrosa su ingestión, inhalación o absorción cutánea (v. cap. 77).

La inhibición de la colinesterasa por estos compuestos provoca una acumulación de acetilcolina en las uniones nerviosas y neuromusculares, lo que origina una estimulación excesiva. El **síndrome colinérgico** resultante conlleva efectos centrales, nicotínicos y muscarínicos. Los efectos centrales están mediados tanto por la acción muscarínica como por la nicotínica, e incluyen un estado mental alterado que progresa rápidamente a letargo y coma, ataxia, convulsiones y depresión respiratoria central. Los estudios realizados sobre la exposición a pesticidas sugieren que los niños pueden ser más propensos a sufrir una disfunción neurológica central secundaria a organofosforados que los adultos. Los efectos con mayor mortalidad son los respiratorios, no solo por los efectos centrales, sino también por la parálisis directa del diafragma y de otros músculos respiratorios (efectos nicotínicos), así como broncoespasmo y broncorrea (efectos muscarínicos). Los efectos nicotínicos consisten en fasciculaciones y contracciones neuromusculares, seguidas de debilidad que puede progresar a parálisis flácida al fatigarse los músculos. Es importante destacar que la parálisis flácida no está presente inicialmente, como en un paciente con intoxicación por toxina botulínica; en la intoxicación por toxina botulínica, el neurotransmisor no puede liberarse de la terminal presináptica, mientras que en la intoxicación por un agente nervioso, el exceso de neurotransmisor se acumula porque la acetilcolinesterasa, la enzima que degrada el transmisor, se inhibe. Los efectos muscarínicos comprenden miosis (el signo clínico de un paciente que ha sufrido un ataque de un agente nervioso que no pone en riesgo la vida), visión borrosa, lagrimeo profuso y rinorrea acuosa. El broncoespasmo y el aumento de las secreciones bronquiales producen tos, sibilancias, disnea

y cianosis. Las manifestaciones cardiovasculares consisten en bradicardia, hipotensión y bloqueo auriculoventricular. También aparecen sofocos, sudación, salivación, náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales e incontinencia urinaria. Si no hay una pronta intervención, la muerte puede acaecer rápidamente por una combinación de efectos centrales y parálisis muscular respiratoria.

El síndrome neuromuscular clásico de los síntomas extremadamente agudos, se produce generalmente por un ataque con aerosol o vapor, la vía más probable en un ataque terrorista. Pero los agentes nerviosos son líquidos a temperatura y presión ambiente, y no causan irritación inmediata en la piel, por lo que el agente nervioso líquido puede ser contagioso persona a persona, pasar a través de la piel y causar el síndrome de crisis colinérgica de esa manera. Esto a menudo se retrasa durante minutos a horas, dependiendo de la dosis y el sitio del cuerpo. En los niños, debido a que el estrato córneo de la piel se forma solo gradualmente, el tiempo de tránsito de la piel se reducirá. El dato clínico más importante es que la miosis se puede desarrollar de forma tardía. *Si el médico sospecha que el niño puede haber estado expuesto a un agente nervioso a través de la piel, debe tratarlo inmediatamente, incluso si la miosis aún no se ha desarrollado.*

Se debe realizar un diagnóstico diferencial exhaustivo de la **intoxicación por cianuro** con la intoxicación por agentes nerviosos en el lugar del ataque. El cianuro intoxica el citocromo a3 en la cadena de transporte de los electrones mitocondriales y puede causar un síndrome casi inmediato y bastante similar de pérdida de conciencia, respiración rápida inmediata, estado epiléptico y rápida progresión a un paro cardíaco. Los puntos diferenciales clínicos importantes incluyen la miosis, que generalmente está ausente en la intoxicación por cianuro, y la falta habitual de cianosis (irónicamente) debido a la incapacidad de los tejidos para usar oxígeno de la sangre, lo que hace que la sangre venosa retenga oxígeno y permanezca roja. En una emergencia real, puede ser necesario tratar ambas intoxicaciones hasta que se identifique definitivamente la causa.

Síndrome neuromuscular de aparición tardía: botulismo

El comienzo tardío (horas a días tras la exposición) de síntomas neuromusculares es característico del botulismo. Este se produce tras la exposición a una de las siete neurotoxinas afines sintetizadas por ciertas cepas de *Clostridium botulinum*, un bacilo grampositivo anaerobio estricto que forma esporas y se encuentra habitualmente en el suelo. La forma natural de aparición del botulismo (v. cap. 237) se debe generalmente a la ingestión de una toxina preformada (contaminación de alimentos) o es resultado de la síntesis de toxina intestinal (botulismo infantil). Una exposición a un aerosol, probablemente, origine un caso clínico de botulismo indistinguible de los provocados por exposiciones naturales.

Tras la exposición a la toxina botulínica, las manifestaciones clínicas comienzan típicamente con parálisis bulbares, lo que provoca que los pacientes se quejen de ptosis, fotofobia y visión borrosa debido a la dificultad para la acomodación. Los síntomas pueden progresar y surgir disartria, disfonía y disfagia y, finalmente, una parálisis simétrica descendente. Por regla general, la sensibilidad y el sensorio no están afectados. Si no hay intervención, la muerte sobreviene con frecuencia por una insuficiencia de la musculatura respiratoria. El mecanismo de acción de la toxina botulínica es casi lo opuesto al de un agente nervioso. Las convulsiones, la pérdida de conciencia y los calambres y fasciculaciones, típicos de las intoxicaciones por agentes nerviosos, no se observan en el botulismo.

Síndrome respiratorio de aparición súbita: cloro, fosgeno y cianuro

El inicio agudo de síntomas respiratorios al poco tiempo de la exposición debe llevar al clínico a tener en cuenta diversos productos químicos poten-

ciales. Es digno de mención que los agentes nerviosos, ya comentados, pueden afectar a la respiración a través de una hipersecreción bronquial masiva, broncoespasmo y parálisis de músculos respiratorios. No obstante, la víctima del agente nervioso tendrá, probablemente, una afectación muscular generalizada y manifestaciones en el sistema nervioso central. Por otro lado, los inhalantes tóxicos cloro y fosgeno provocan dificultad respiratoria sin afectación neuromuscular.

El **cloro** es un gas denso, acre y amarillo-verdoso más pesado que el aire. Después de una exposición leve o moderada aparece irritación ocular y nasal seguida de tos, sensación de asfixia, broncoespasmo y opresión torácica subesternal. En las exposiciones moderadas o graves se produce edema pulmonar, mediado por la formación de ácido clorhídrico y la generación de radicales libres de oxígeno, en un plazo de 30 minutos a varias horas. La hipoxemia y la hipovolemia secundarias al edema pulmonar son los factores responsables de la muerte cuando esta sobreviene.

El **fosgeno**, como el cloro, es un compuesto industrial corriente que se empleó como arma en los campos de batalla de la Primera Guerra Mundial. Su olor ha sido descrito como parecido al de «heno recién cortado». Al igual que el cloro, se piensa que el fosgeno genera ácido clorhídrico, lo que contribuye especialmente a la irritación de la vía respiratoria superior, nasal y de la conjuntiva. Las reacciones de acilación producidas por los efectos del fosgeno en la membrana alveolocapilar conducen a edema pulmonar. La lesión pulmonar por fosgeno puede estar también mediada, en parte, por una reacción inflamatoria asociada a la síntesis de leucotrienos. Los pacientes con exposición leve o moderada pueden estar asintomáticos, lo que puede llevar a las víctimas a permanecer en una zona contaminada. El edema pulmonar no cardiogénico aparece 4-24 horas después de la exposición y es dependiente de la dosis, con síntomas más precoces en caso de exposiciones más intensas. La disnea puede preceder a los hallazgos radiológicos. En exposiciones graves, el edema pulmonar puede ser tan acusado como para provocar hipovolemia e hipotensión. Como en el caso del cloro, la muerte sobreviene por hipoxemia y asfixia.

El **cianuro** es un veneno celular con manifestaciones muy variables. Inicialmente, sin embargo, es más probable que la toxicidad por cianuro se manifieste con taquipnea e hiperventilación, progresando rápidamente a apnea en casos de exposición importante (v. cap. 77). La eficacia del cianuro como un producto de terrorismo químico está limitada por su volatilidad al aire libre y su letalidad relativamente baja en comparación con los agentes nerviosos. Liberado en una habitación cerrada, sin embargo, puede tener efectos devastadores, tal como se demostró en su utilización en las cámaras de gas nazis durante la Segunda Guerra Mundial. El cianuro inhibe el citocromo a_3 , de modo que interfiere en el metabolismo mitocondrial oxidativo normal y origina anoxia celular y acidosis láctica. Además de la dificultad respiratoria, los hallazgos precoces entre las víctimas de cianuro incluyen taquicardia, sofocos, mareo, cefalea, diaforesis, náuseas y vómitos. Con exposiciones mayores, a los pocos minutos pueden aparecer convulsiones, coma, apnea y parada cardíaca. Típicamente se presenta una acidosis metabólica con hiato aniónico elevado y la disminución de la utilización periférica de oxígeno da lugar a un valor mixto elevado de saturación de oxígeno en sangre venosa.

Síndrome respiratorio de aparición tardía: carbunco, peste, tularemia y ricina

Un comienzo tardío de síntomas respiratorios (días después de la exposición) es característico de varias enfermedades infecciosas y por una toxina que pueden ser utilizadas con fines siniestros por terroristas. Entre las más peligrosas y problemáticas figuran el carbunco, la peste, la tularemia y la ricina; esta última ha acaparado gran parte de la atención de los medios de comunicación recientemente.

El **carbunco** es consecuencia de una infección por el bacilo grampositivo esporulado *Bacillus anthracis*. Su capacidad para formar esporas permite que el bacilo sobreviva durante largos períodos en el medio ambiente y aumenta su potencial como arma.

La inmensa mayoría de los casos de carbunco que aparecen de forma natural son cutáneos, adquiridos por contacto cercano con cueros, lana, hueso y otros derivados de rumiantes (sobre todo vacas, ovejas y cabras) infectados. El carbunco cutáneo es bastante sensible al tratamiento con diversos antibióticos y es rápidamente reconocible por médicos con experiencia en áreas endémicas; por consiguiente, casi nunca es mortal. Aunque es habitual en algunas partes de Asia y África subsahariana, en Estados Unidos solo habían ocurrido dos casos de carbunco en los nueve años anteriores a 2001 (año en que se detectaron once casos). El carbunco digestivo se ha descrito solo una vez en Estados Unidos, y fue en un participante de un círculo con tambores cuyos parches estaban hechos de pieles de animales importadas. Sin embargo, lo habitual del carbunco digestivo es que se produzca por la ingestión de carne contaminada. En el

pasado, el carbunco por inhalación, o **enfermedad de los cardadores de lana**, fue un riesgo laboral en los trabajadores de mataderos e industrias textiles. Eliminado ahora en Estados Unidos como enfermedad de aparición natural, es esta forma de carbunco por inhalación la que representa la mayor amenaza terrorista. Tras una emisión involuntaria en 1979 de una instalación de armas biológicas en Sverdlovsk, en la antigua Unión Soviética, murieron 66 de las 77 víctimas adultas (86%) conocidas por inhalación de carbunco. En los ataques con envíos de correo contaminados en Estados Unidos de 2001, 5 de los 11 (46%) pacientes intoxicados con carbunco por inhalación fallecieron. Se desconoce si los mejores cuidados intensivos, los cambios en la antibioterapia o el diagnóstico precoz justificaron esta mejoría de la mortalidad.

El carbunco por *inhalación* sintomático generalmente comienza a los 1-6 días de la exposición, aunque se han descrito períodos superiores a varias semanas de duración. La enfermedad comienza como una enfermedad seudogripal, caracterizada por fiebre, mialgias, cefalea y tos. A veces sigue un breve periodo de mejoría, pero después aparece un deterioro rápido; fiebre alta, disnea, cianosis y shock caracterizan esta segunda fase. La meningitis hemorrágica sucede en más del 50% de los casos. Las radiografías de tórax obtenidas en el curso tardío de la enfermedad pueden mostrar un ensanchamiento mediastínico o linfadenopatías mediastínicas prominentes; también pueden verse derrames pleurales. A menudo, la bacteriemia es tan intensa que la tinción de Gram de sangre periférica permite demostrar el microorganismo en este estadio. El tratamiento rápido es imprescindible; la muerte acontece en casi el 95% de los casos de carbunco por inhalación si tal tratamiento se empieza más de 48 horas después del comienzo de los síntomas.

Mientras que el carbunco por inhalación es una enfermedad principalmente del tejido linfático del mediastino, la exposición al bacilo de la peste en aerosol generalmente conduce a una neumonía primaria. La **peste** endémica se transmite habitualmente por las picaduras de pulgas y se analiza en el capítulo 230.3. El microorganismo causante de todas las formas de peste humana, *Yersinia pestis*, es un bacilo intracelular facultativo, gramnegativo y de tinción bipolar. La capacidad para sobrevivir dentro de los macrófagos ayuda a su diseminación a sitios distantes tras su inoculación o inhalación. Los «bubones», es decir, ganglios linfáticos regionales notablemente aumentados de tamaño y dolorosos a la palpación en la distribución de la picadura, constituyen el rasgo clave de la peste bubónica. La fiebre y el malestar general se presentan habitualmente y la septicemia se desarrolla a menudo cuando la bacteria obtiene acceso a la circulación. Habitualmente aparecen petequias, púrpura y coagulación intravascular diseminada y el 80% de las víctimas de peste bubónica finalmente tiene hemocultivos positivos. Testimonio de la extrema infecciosidad y letalidad de la peste es el hecho de que la «peste negra» eliminó un tercio de la población de Europa durante la Edad Media.

Es probable que la diseminación intencional en aerosol de *Y. pestis* produzca un predominio de casos de peste neumática. Esta peste también puede surgir, secundariamente, tras la siembra de los pulmones de pacientes septicémicos. Los síntomas consisten en fiebre, escalofríos, malestar general, cefalea y tos. Las radiografías de tórax pueden mostrar una consolidación desigual y el hallazgo clínico clásico es el de un esputo veteado con sangre. La coagulación intravascular diseminada y la septicemia incontrolable generalmente aparecen a medida que progresa la enfermedad. La peste neumática no tratada conlleva una mortalidad cercana al 100%.

La **tularemia** es una enfermedad de alta infecciosidad producida por el cocobacilo gramnegativo *Francisella tularensis*. La forma natural de tularemia se analiza en el capítulo 233. El alto grado de infecciosidad de *F. tularensis* (se cree que son necesarios menos de 10 microorganismos para provocar infección por vía inhalatoria), así como su supervivencia en el medio ambiente, contribuyen a su inclusión en la lista de microorganismos de interés. Se conocen varias formas clínicas de tularemia endémica, pero es probable que la exposición por inhalación como consecuencia de un ataque terrorista origine una neumonía primaria parecida a la de la peste o a una tularemia tifoidea, que se manifiesta con una variedad de síntomas inespecíficos como fiebre, malestar general y dolor abdominal.

La **ricina** es una toxina proteica derivada de la planta del ricino (*Ricinus communis*) que inhibe la síntesis proteica en los ribosomas. En estudios con animales se ha demostrado que es altamente tóxica si se inhala, pudiendo provocar un síndrome de aparición tardía con dificultad respiratoria, edema pulmonar e insuficiencia respiratoria aguda. En la década de 1940 se publicó una serie de casos con ocho personas que sufrieron una enfermedad respiratoria febril tras estar expuestos por vía inhalada. En caso de inyectarse, produce un síndrome semejante a una sepsis que puede acabar en un fallo multiorgánico; su ingestión puede provocar una gastroenteritis grave. En

2004 se enviaron cartas que contenían ricina a una oficina del Senado de Estados Unidos y, posteriormente, en 2013, también las recibieron el presidente Barack Obama y el alcalde de Nueva York, Michael Bloomberg, aunque nadie resultó intoxicado en ninguno de los ataques.

Síndrome dermatológico de aparición intermedia: gas mostaza nitrogenado y lewisita

La aparición de lesiones cutáneas horas o días después de la exposición es característica de los vesicantes químicos. Estos compuestos, denominados a menudo **agentes abrasadores**, son venenos celulares e incluyen el alquilante gas mostaza (sulfuro de dicloroetilo) y el arsénico orgánico lewisita. El daño tisular a las células de división rápida empieza a los pocos minutos del contacto con estos productos. Los efectos clínicos generalmente se hacen evidentes varias horas después de la exposición al gas mostaza, mientras que los pacientes expuestos a lewisita sienten dolor inmediato. Tanto el gas mostaza como la lewisita afectan a los ojos y al aparato respiratorio, y si se ingieren de forma accidental pueden inducir síntomas gastrointestinales significativos. La exposición a gas mostaza puede originar una mielosupresión algunos días después. De manera menos frecuente, el gas mostaza también puede causar un síndrome respiratorio agudo, particularmente afectando las vías respiratorias superiores y presentando laringoespasmo y estridor.

Síndrome dermatológico de aparición tardía: viruela

Es probable que la aparición de un exantema días o semanas después de la exposición sea el rasgo de presentación de la viruela. Producida por la infección por el virus de la viruela, un miembro de la familia de los orthopoxvirus, esta enfermedad tiene un periodo de incubación de 7-17 días. Esto podría permitir la amplia dispersión de personas expuestas asintomáticas, contribuyendo de este modo a la difusión de un brote. Durante el periodo de incubación, el virus se multiplica en el aparato respiratorio superior. A continuación se produce una primera viremia, durante la cual tiene lugar la invasión del hígado y el bazo. Despues se desarrolla una viremia secundaria, con invasión de la piel y aparición del clásico exantema variólico.

Los síntomas de la viruela empiezan bruscamente durante la fase de viremia secundaria y consisten en fiebre, escalofríos, vómitos, cefalea, dolor de espalda y postración intensa. A los 2-4 días aparecen las máculas en la cara y las extremidades que después progresan de forma sínchrona a pápulas, pústulas y, finalmente, costras. Al desprendérse las costras los supervivientes a menudo quedan con cicatrices despigmentadas desfigurantes. La naturaleza sínchrona de la erupción y su distribución centrífuga diferencian la viruela de la varicela, que tiene una distribución centrípeta. En el pasado, la viruela tenía una mortalidad del 30% y la muerte generalmente sobrevenía por la afectación visceral.

DIAGNÓSTICO

En algunos casos, la naturaleza terrorista de un ataque químico o biológico puede resultar obvia, como en un ataque químico en el que las víctimas sucumben en una estrecha proximidad temporal y geográfica ante un dispositivo de dispersión (o si los terroristas anuncian su ataque). En otros casos, sin embargo, puede que el clínico necesite basarse en indicios epidemiológicos para sospechar una liberación intencionada de agentes químicos o biológicos. La presencia de un gran número de víctimas agrupadas en el tiempo y el espacio debe aumentar el índice de sospecha, así como los casos inesperados de muertes o enfermedades graves. Los casos no habituales en un determinado lugar, en un cierto grupo de edad o durante una temporada concreta pueden autorizar, asimismo, una investigación más exhaustiva. Los brotes simultáneos de una enfermedad en zonas no contiguas, así como las epidemias de múltiples enfermedades en la misma área deben hacer pensar en una diseminación intencional (como en el 2001 con los ataques con cartas que transmitían carbunco). Incluso un único caso de una enfermedad rara, como el carbunclo o determinadas fiebres hemorrágicas, será sospechoso, y un único caso de viruela casi con toda probabilidad será debido a una emisión intencionada. Un gran número de animales muertos podría proporcionar pruebas de una emisión en aerosol no natural y demostraría tasas de ataque dispares entre quienes se encuentran en el interior o el exterior de sus casas en un momento determinado.

En un caso de víctimas en masa, el diagnóstico puede basarse, necesariamente, en el contexto clínico. El diagnóstico de intoxicación por un agente nervioso se basa principalmente en el reconocimiento clínico y la respuesta del paciente al tratamiento con el antídoto. Varios dispositivos sencillos de detección rápida, desarrollados para usos militares, son capaces de detectar la presencia de agentes nerviosos en el ambiente. Algunos de ellos ya están registrados comercialmente y están disponibles en determinados servicios

de urgencias y vehículos de protección civil. Las determinaciones de acetilcolinesterasa en plasma o eritrocitos de las víctimas de agentes nerviosos pueden ser útiles en el pronóstico a largo plazo, pero la correlación entre las concentraciones de colinesterasa y los efectos clínicos suele ser escasa, por lo que la prueba no suele estar disponible en caso de urgencia.

El **botulismo** debe sospecharse clínicamente en los pacientes que presentan una parálisis flácida, simétrica y descendente. Aunque el diagnóstico diferencial del botulismo incluye otros trastornos neurológicos poco habituales, como la miastenia grave y el síndrome de Guillain-Barré, la presencia de muchas víctimas con síntomas similares ayudaría en la determinación de un brote de botulismo. La electromiografía es útil para apoyar el diagnóstico.

Inicialmente, el diagnóstico de la **intoxicación por cianuro** también podría realizarse ante la expresión clínica típica del síndrome tóxico. Una acidosis metabólica con un hiato aniónico anormalmente alto y un aumento del ácido láctico en sangre, junto con una concentración de oxígeno en sangre venosa mixta más elevada de la esperada apoya el diagnóstico clínico. Las concentraciones elevadas de cianuro en sangre pueden confirmar la sospecha clínica.

De todos los agentes químicos y biológicos, los únicos para los que la terapia debe ser inmediata y obligatoria, sin esperar un diagnóstico definitivo, ya que puede salvar la vida, son los agentes nerviosos y la intoxicación por cianuro. Si se sospechan estos agentes, deben ser tratados antes de esperar a una mayor certeza diagnóstica, ya que pueden producir la muerte muy rápidamente.

El **carbunco** debe sospecharse al encontrar bacilos grampositivos en la biopsia de piel (en el caso de enfermedad cutánea), el frotis sanguíneo, el líquido pleural o el líquido cefalorraquídeo. Las radiografías de tórax con un mediastino ensanchado en el contexto de fiebre y signos constitucionales y en ausencia de otra explicación obvia (p. ej., traumatismo directo o infección posquirúrgica) también deben llevar a considerar el diagnóstico. La confirmación puede obtenerse por hemocultivos.

El diagnóstico de **peste** puede igualmente sospecharse al observar bacilos en «alfiler» bipolares en las tinciones de Gram o Wayson de esputo o de material aspirado de un ganglio linfático; la confirmación se obtiene cultivando *Y. pestis* en sangre, esputo o aspirado de ganglios linfáticos. El microorganismo crece en agar sangre estándar o en agar MacConkey TRA, pero no suele ser identificado por los sistemas automáticos. *F. tularensis*, el agente causal de la tularemia, crece muy poco en medios estándar; su crecimiento aumenta en un medio con cisteína. Sin embargo, debido a su enorme infecciosidad, muchos laboratorios prefieren hacer un diagnóstico serológico mediante un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas.

La **viruela** puede sospecharse por motivos clínicos y confirmarse mediante cultivo o microscopía electrónica de costras o líquido de vesículas, aunque la manipulación de material clínico de supuestas víctimas de viruela solamente debe efectuarse en laboratorios de salud pública capaces de utilizar las máximas precauciones de contención biológica (nivel de seguridad biológica 4). Deben tomarse precauciones parecidas con las muestras de pacientes con fiebres hemorrágicas diversas.

PREVENCIÓN

Las medidas de prevención pueden considerarse tanto en el contexto preexposición como postexposición. La **protección preexposición** contra un ataque químico o biológico puede consistir en medidas físicas, químicas o inmunológicas. La **protección física** contra un ataque primario suele suponer el uso de máscaras de gas y trajes protectores; este equipamiento lo utilizan los militares y determinados equipos de respuesta a materiales peligrosos, pero no es probable que estén disponibles para la población civil cuando tenga lugar una emisión. Sin embargo, es necesario que el personal médico comprenda los principios de la protección física, así como su aplicación al control de la infección y a la propagación de contaminación.

La peste neumónica se propaga a través de gotitas respiratorias. Las precauciones contra ellas, incluido el uso de simples mascarillas de cirugía, están por tanto justificadas para el personal sanitario cuando se presta asistencia a pacientes con peste. La viruela se transmite por núcleos goticulares. Las precauciones para la transmisión por el aire, tales como (idealmente) una máscara con filtro de alta eficiencia para partículas de aire, están justificadas con víctimas de viruela. Los pacientes con ciertas fiebres virales hemorrágicas, como las causadas por los filovirus (ébola, marburg) y arenavirus, deben ser atendidos utilizando una combinación de las precauciones de contacto y gotas, de manera ideal en una unidad especializada de biocontención. Muchas otras víctimas por agentes biológicos pueden ser atendidas con seguridad utilizando las precauciones estándar. En el caso de productos químicos, la presencia residual de gas mostaza o un agente nervioso en la

piel o la ropa de las víctimas puede representar un riesgo para el personal médico. A tales víctimas, siempre que sea posible, hay que quitarles la ropa y descontaminarlas con cantidades copiosas de agua antes de prestarles un tratamiento médico amplio. Muchos otros agentes químicos son bastante volátiles, por lo que su propagación entre pacientes o de paciente a cuidador es poco probable.

La **profilaxis química preexposición** podría utilizarse basándose en informes creíbles de los servicios de inteligencia. Si los funcionarios consideran que la amenazante liberación de un agente biológico concreto parece inminente podrían distribuirse antibióticos a la población de forma previa a la exposición. Las ocasiones para emplear tal estrategia parecen ser limitadas, si bien las autoridades federales y estatales están revisando varios mecanismos para su utilización. En entornos militares, la piridostigmina está aprobada por la FDA como pretratamiento contra un ataque previsto con agentes nerviosos. No está aprobado para su uso en niños, y no es probable que se recomiende en entornos civiles.

Aunque se han desarrollado vacunas autorizadas (**medidas inmuno-lógicas preexposición**) contra el carbunclo y la viruela, es posible que la utilización generalizada de cualquiera de las dos vacunas sea problemática, especialmente en los niños. La vacuna del carbunclo solo está autorizada en personas de 18 años de edad y mayores y se administra en una serie de cinco dosis durante 18 meses y requiere dosis de refuerzo anuales. Estas consideraciones, junto con un suministro limitado, hacen poco probable el empleo de la vacuna actual del carbunclo a gran escala en la población civil, aunque hay una nueva vacuna recombinante de carbunclo en desarrollo y que se está estudiando como una serie de tres dosis.

También hay obstáculos importantes para el empleo generalizado de la vacuna de la viruela, aunque los especialistas de salud pública han contemplado la reanudación de una campaña de vacunación. Mientras que en el pasado la vacuna de la viruela (preparada a partir del virus vacuna, un orthopoxvirus relacionado con la viruela) fue utilizada con seguridad y éxito incluso en los niños más pequeños, conlleva una tasa relativamente alta de complicaciones en algunos pacientes. Puede producirse una *vaccinia fetal* y sobrevenir la muerte cuando se vacuna a mujeres embarazadas. Asimismo, la *vaccinia gangrenosa*, una complicación frecuentemente mortal, puede aparecer cuando se vacuna a personas inmunodeprimidas. El *eczema vaccinatum* se presenta en caso de dermatosis previas (dermatitis atópica). La encefalitis grave relacionada con la vacuna era bien conocida durante la era de la vacunación generalizada; dado que esto ocurre en las primovacunaciones podría afectar de manera desproporcionada a pacientes pediátricos. La autoinoculación puede suceder cuando el virus presente en

el sitio de vacunación se transmite manualmente a otras zonas de la piel o al ojo. Se supone que los niños más pequeños tienen un mayor riesgo de esta transmisión involuntaria. Se han descrito casos de miocarditis tras la vacunación en reclutas del ejército.

Para controlar estas complicaciones, la inmunoglobulina antivariólica debería estar disponible cuando se emprende una campaña de vacunación. Debe administrarse inmunoglobulina antivariólica (0,6 mg/kg i.m.) a los pacientes vacunados que sufren complicaciones graves o a individuos significativamente inmunodeprimidos expuestos a la viruela y en quienes la vacunación podría ser poco segura. Se está utilizando con éxito un compuesto, el tecovirimat, con un procedimiento de fármaco nuevo en investigación que permite tratar a personas (incluso niños) que presenten complicaciones graves de la vacuna. La vacuna actual, obtenida mediante cultivo (ACAM2000), la inmunoglobulina antivariólica y el tecovirimat pueden obtenerse, si es necesario, tras consultar con las autoridades de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Además de su posible papel en la profilaxis preexposición, se cree que la vacunación puede ser eficaz en la profilaxis postexposición si se administra en los cuatro primeros días tras la exposición.

La vacuna del carbunclo puede emplearse igualmente en el periodo postexposición. Algunas autoridades recomiendan tres dosis de esta vacuna junto con la quimioprofilaxis postexposición después de una exposición documentada a aerosoles de esporas de carbunclo. Sin embargo, la administración postexposición de antibióticos orales constituye el pilar del tratamiento para las víctimas asintomáticas que se cree que han estado expuestas al carbunclo, así como a otras bacterias, como la peste o la tularemia. Los regímenes profilácticos adecuados para varias exposiciones biológicas se resumen en la tabla 741.2.

TRATAMIENTO

Los tratamientos recomendados para las enfermedades manifiestas producidas por varios agentes químicos y biológicos están recogidos en las tablas 741.2, 741.3 y 741.4. Es probable que los médicos que atiendan a las víctimas tengan que tomar decisiones terapéuticas antes de que estén disponibles los resultados de una prueba de confirmación y en situaciones en que el diagnóstico no se conoce con certeza. En concreto, es necesario que el personal hospitalario, llevando los equipos de protección personal adecuados, realice la descontaminación de pacientes expuestos a agentes químicos que no hayan sido correctamente descontaminados antes de llegar al hospital (v. tabla 741.4). En tales casos, resulta útil destacar que muchas enfermedades y síntomas provocados por agentes químicos y biológicos se resolverán

Tabla 741.2 Agentes fundamentales de terrorismo biológico

ENFERMEDAD	HALLAZGOS CLÍNICOS	PERÍODO DE INCUBACIÓN (DÍAS)	PRECAUCIONES DE AISLAMIENTO	TRATAMIENTO INICIAL	PROFILAXIS
Carbunclo (inhalación) Los pacientes que están clínicamente estables después de 14 días pueden cambiarse a un solo fármaco (como se describe en la sección de profilaxis de esta tabla) para completar el ciclo de 60 días*	Pródromos febriles con progresión rápida a linfadenitis mediastínica, sepsis, shock y meningitis	1-5	Estándar	Ver tabla 741.3	Ciprofloxacino 30 mg/kg/día v.o. cada 12 h [†] (máximo 500 mg/dosis) o doxiciclina 4,4 mg/kg v.o. cada 12 h (máximo 100 mg/dosis) o clindamicina 30 mg/kg/día v.o. cada 8 h (máximo 900 mg/dosis) o levofloxacino 16 mg/kg/día v.o. cada 12 h (máximo 250 mg/dosis) o amoxicilina 75 mg/kg/día v.o. cada 8 h [†] (máximo 1 g/dosis) o penicilina VK 50-75 mg/kg/día cada 6-8 h
Peste (neumónica)	Pródromos febriles con progresión rápida a neumonía fulminante, hemoptisis, sepsis, coagulación intravascular diseminada	2-3	Gotitas (los primeros 3 días del tratamiento)	Gentamicina 2,5 mg/kg i.v. cada 8 h o doxiciclina 2,2 mg/kg i.v. cada 12 h o ciprofloxacino 15 mg/kg i.v. cada 12 h	Doxiciclina 2,2 mg/kg v.o. cada 12 h o ciprofloxacino 20 mg/kg v.o. cada 12 h

(Continúa)

Tabla 741.2 Agentes fundamentales de terrorismo biológico (cont.)

ENFERMEDAD	HALLAZGOS CLÍNICOS	PERÍODO DE INCUBACIÓN (DÍAS)	PRECAUCIONES DE AISLAMIENTO	TRATAMIENTO INICIAL	PROFILAXIS
Tularemia	Neumónica: fiebre de comienzo rápido con neumonía fulminante Tifoidea: fiebre, malestar general, dolor abdominal	2-10	Estándar	Igual que la peste	Igual que la peste
Viruela	Pródromos febriles con exantema sincrónico vesiculopustuloso centrífugo	7-17	Transmisión aérea (+ contacto)	Tratamiento de soporte	La vacunación puede ser eficaz si se administra en los primeros días tras la exposición
Botulismo	Afebril: parálisis flácida descendente con parálisis de pares craneales	1-5	Estándar	Tratamiento de soporte, la antitoxina (v. texto) puede parar la progresión de los síntomas pero es improbable que los revierta	Ninguna
Fiebres hemorrágicas víricas	Pródromos febriles con progresión rápida a shock, púrpura y diátesis hemorrágica	4-21	Contacto (considerar transmisión aérea en caso de hemorragia masiva)	Tratamiento de soporte; la ribavirina puede ser beneficiosa en el tratamiento de la fiebre de Lassa, y quizás otras fiebres hemorrágicas por arenavirus	La ribavirina ha demostrado eficacia en la profilaxis postexposición de la fiebre de Lassa

[†]Los fármacos de elección se muestran en negrita.[‡]La penicilina y la amoxicilina solo se deben usar cuando se sepa que la cadena de bacilos de carbunclo es sensible.**Tabla 741.3** Tratamiento del carbunclo inhalado en niños

CUANDO LA MENINGITIS NO SE HA DESCARTADO*	CUANDO LA MENINGITIS SE HA DESCARTADO
<p>1. Una fluoroquinolona bactericida: Ciprofloxacino 30 mg/kg/día i.v. cada 8 h[†] (máximo 400 mg/dosis) o Levofloxacino 16 mg/kg/día i.v. cada 12 h (máximo 250 mg/dosis) o Moxifloxacino 12 mg/kg/día i.v. cada 12 h (máximo 200 mg/dosis; para niños entre 3 meses y 2 años); 10 mg/kg/día i.v. cada 12 h (para niños de 2-5 años); 8 mg/kg/día i.v. cada 12 h (para niños de 6-11 años); 400 mg i.v. cada 12 h (para niños >12 años y >45 kg)</p> <p>2. Un segundo antibiótico bactericida: Meropenem 120 mg (kg/día i.v. cada 8 h (máximo 2 g/dosis) o Imipenem 100 mg/kg/día i.v. cada 6 h (máximo 1 g/dosis) o Doripenem 120 mg/kg/día i.v. cada 8 h (máximo 1 g/dosis) o Vancomicina 60 mg/kg/día i.v. cada 8 h o Penicilina G 400.000 U/kg/día i.v. cada 4 h[‡] (máximo 4 MU/dosis) o Ampicilina 400 mg/kg/día i.v. cada 6 h (máximo 3 g/dosis)</p> <p>3. Un inhibidor de la síntesis proteica Linezolid 30 mg/kg/día i.v. cada 8 h (para niños <12 años); 30 mg/kg/ día i.v. cada 12 h (para niños >12 años; máximo 600 mg/dosis) o Clindamicina 40 mg/kg/día i.v. cada 8 h (máximo 900 mg/dosis) o Rifampicina 20 mg/kg/día i.v. cada 12 h (máximo 300 mg/dosis) o Cloranfenicol 100 mg/kg/día i.v. cada 6 h</p>	<p>1. Una fluoroquinolona bactericida: Ciprofloxacino 30 mg/kg/día i.v. cada 8 h (máximo 400 mg/dosis) o Levofloxacino 20 mg/kg/día i.v. cada 12 h (máximo 250 mg/dosis) o Imipenem 100 mg/kg/día i.v. cada 6 h (máximo 1 g/dosis) o Vancomicina 60 mg/kg/día i.v. cada 8 h o Penicilina G 400.000 U/kg/día i.v. cada 4 h (máximo 4 MU/dosis) o Ampicilina 200 mg/kg/día i.v. cada 6 h (máximo 3 g/dosis)</p> <p>2. Un inhibidor de la síntesis proteica Clindamicina 40 mg/kg/día i.v. cada 8 h (máximo 900 mg/dosis) o Linezolid 30 mg/kg/día i.v. cada 8 h (para niños <12 años); 30 mg/kg/ día i.v. cada 12 h (para niños >12 años; máximo 600 mg/dosis) o Rifampicina 20 mg/kg/día i.v. cada 12 h (máximo 300 mg/dosis) o Doxiciclina 4,4 mg/kg/día i.v. cada 12 h; 200 mg i.v. dosis de carga, seguidos de 100 mg i.v. cada 12 h (para niños >45 kg)</p>

^{*}La meningitis ocurre aproximadamente en el 50% de los pacientes con carbunclo inhalado.[†]Los fármacos de elección se muestran en negrita.[‡]La penicilina y la ampicilina solo se deben usar cuando se sepa que la cadena de bacilos de carbunclo es sensible.

espontáneamente y solo necesitarán tratamiento de soporte. La mayoría de casos de exposiciones a cloro y fosgeno pueden tratarse con éxito prestando una meticulosa atención a la oxigenación y al balance hídrico. Las víctimas por gas mostaza pueden requerir tratamiento de soporte multisistémico, pero no existe un antídoto ni un tratamiento específicos. Muchas enfermedades víricas, como la viruela, muchas fiebres víricas hemorrágicas y las encefalitis equinas pueden controlarse también con tratamiento de soporte.

Además de garantizar la oxigenación, ventilación e hidratación adecuadas es necesario que el médico proporcione tratamientos empíricos específicos urgentemente. La aparición brusca de los síntomas neuromusculares graves puede indicar intoxicación por un agente nervioso y se debería administrar atropina (0,05 mg/kg) con prontitud por sus efectos antimuscarínicos. Aunque la atropina alivia el broncoespasmo y la bradicardia, reduce las secreciones bronquiales y mejora los efectos gastrointestinales de náuseas,

Tabla 741.4 Agentes fundamentales de terrorismo químico					
AGENTE	TOXICIDAD	HALLAZGOS CLÍNICOS	COMIENZO	DESCONTAMINACIÓN*	TRATAMIENTO
NERVIOSOS					
Tabún, sarín, somán, VX	Anticolinesterasa: efectos muscarínicos, nicotínicos y en el SNC	Vapor: miosis, rinorrea, disnea Líquido: diaforesis, vómitos Ambos: coma, parálisis, convulsiones, apnea	Segundos: vapor Minutos-horas: líquido	Vapor: aire fresco, quitar ropa, lavado de pelo Líquido: quitar ropa, lavado abundante de piel y pelo con agua y jabón, irrigación ocular	ABC. Atropina: 0,05 mg/kg i.v. [†] , i.m. [†] (mín. 0,1 mg, máx. 5 mg), repetir cada 2-5 min snec si secreciones o broncoespasmo marcados Pralidoxima: 25 mg/kg i.v., i.m. [§] (máx. 1 g i.v.; 2 g i.m.), puede repetirse en 30-60 min snec, luego otra vez cada 1 h 1 o 2 dosis snec para debilidad persistente o necesidades elevadas de atropina Diazepam: 0,3 mg/kg (máx. 10 mg) i.v.; lorazepam: 0,1 mg/kg i.v., i.m. (máx. 4 mg); midazolam: 0,2 mg/kg (máx. 10 mg) i.m. snec, por convulsiones o exposición grave
VESICANTES					
Gas mostaza	Alquilación	Piel: eritema, vesículas Ojo: inflamación Vía respiratoria: inflamación	Horas	Piel: agua y jabón Ojos: agua (eficaz si se realiza a los pocos minutos de la exposición)	Asistencia sintomática
Lewisita	Arsenical		Dolor inmediato	Piel: Agua y jabón Ojos: agua (efectivo solo si se hace dentro de los primeros minutos tras la exposición)	Possiblemente BAL 3 mg/kg i.m. cada 4-6 h para los efectos sistémicos de lewisita en casos graves
PULMONARES					
Cloro, fosgeno	Liberación de HCl, alquilación	Irritación de ojos, nariz y faringe (sobre todo el cloro) Respiratorio: broncoespasmo, edema pulmonar (sobre todo el fosgeno)	Minutos: irritación de ojos, nariz y faringe, broncoespasmo Horas: edema pulmonar	Aire fresco Piel: agua	Asistencia sintomática (v. texto)
CIANURO					
	Citocromo oxidasa Inhibición: anoxia celular, acidosis láctica	Taquipnea, coma, convulsiones, apnea	Segundos	Aire fresco Piel: agua y jabón Nitrito sódico (3%): dosis (ml/kg) (máx. 10 ml) 0,27 0,33 0,39 Seguido de tiosulfato sódico (25%): 1,65 ml/kg (máx. 50 ml)	ABC, oxígeno al 100% Bicarbonato sódico snec para la acidosis metabólica; hidroxicobalamina 70 mg/kg i.v. (máx. 5 g) o aplicando la pauta siguiente (v. texto): Concentración de Hb estimada (g/dl) 10 12 (estimación promedio en niños) 14

*Descontaminación, especialmente para los pacientes con exposición importante a agente nervioso o vesicante; debe llevarse a cabo por profesionales sanitarios vestidos con el equipamiento adecuado de protección personal. Para el personal de urgencia esto consiste en ropa corporal, botas y guantes resistentes a productos químicos y no encapsulados, con una máscara/capucha purificador de aire de rostro entero.

[†]La vía intraósea es, probablemente, equivalente a la intravenosa.

[‡]La atropina puede tener algún efecto beneficioso a través del tubo endotraqueal, así como el ipratropio en aerosol. Véase también la tabla 741.5.

[§]La pralidoxima se reconstituye a 50 mg/ml (1 g en 20 ml de agua) para administración i.v. y la dosis total se perfunde durante 30 minutos, o puede administrarse en infusión continua (una dosis de carga de 25 mg/kg durante 30 min, después 10 mg/kg/h). Para uso i.m. debe diluirse a una concentración de 300 mg/ml (1 g añadido a 3 ml de agua, por analogía con la concentración del autoinyector Mark 1 del ejército de Estados Unidos) para lograr un volumen aceptable para inyectar. Véase también la tabla 741.5.

ABC, vía respiratoria (Airway), respiración (Breathing) y soporte circulatorio (Circulatory); BAL, antilewisita británica; Hb, hemoglobina; SNC, sistema nervioso central; snec, según necesidades.

Adaptada de Henretig FH, Cieslak TJ, Eitzen EM: Biological and chemical terrorism, J Pediatr 141:311-326, 2002.

Tabla 741.5 Recomendaciones para el empleo de autoinyectores pediátricos para ataques en masa o cuidados prehospitalarios*

TRATAMIENTO CON AUTOINJECTOR DE ATROPINA

EDAD APROXIMADA	PESO APROXIMADO (kg)	TAMAÑO DEL AUTOINJECTOR (mg)
<6 meses	<7,5	0,25
6 meses-4 años	7,5-18	0,5
5-10 años	18-30	1,0
>10 años	>30	2,0

TRATAMIENTO CON AUTOINJECTOR DE PRALIDOXIMA

EDAD APROXIMADA (AÑOS)	PESO APROXIMADO (kg)	NÚMERO DE AUTOINYECTORES	DOSIS DE PRALIDOXIMA (mg/kg)
3-7	13-25	1	24-46
8-14	26-50	2	24-46
>14	>50	3	<35

*Considerar el uso de autoinyectores para ataques en masa cuando el acceso i.v. o cuando la administración i.m. más precisa calculada en mg/kg sea poco práctica, logísticamente hablando. La dosis inicial con autoinyectores de atropina es de un autoinyector de cada tamaño recomendado. La dosis inicial con autoinyectores de pralidoxima es el número recomendado de autoinyectores (con la dosis prevista para adultos, 600 mg). Estos últimos también pueden inyectarse en un vial vacío estéril cuyo contenido se extraerá mediante una aguja con filtro usando una jeringa pequeña, convirtiéndose así en una fuente de solución de pralidoxima concentrada (300 mg/ml) lista para la inyección i.m. a los lactantes. Pueden encontrarse autoinyectores con las dosis para adultos tanto de atropina como de pralidoxima en un mismo inyector; podrían utilizarse en niños ≥3 años en lugar de 2 inyectores individuales con la dosis indicada anteriormente para la pralidoxima.

vómitos y diarrea, no mejora la parálisis muscular esquelética. La pralidoxima (también conocida como 2-PAM) escinde la estructura del organofosfato de la colinesterasa y regenera la enzima intacta si no se ha producido su «envejecimiento». El efecto es más prominente en la unión neuromuscular y mejora la fuerza muscular. Su rápida administración (en dosis de 25 mg/kg) se recomienda como adyuvante de la atropina en todos los casos graves.

Lo ideal es que tanto la atropina como la pralidoxima se administren por vía intravenosa (i.v.) en los casos graves, aunque la vía intraósea puede ser aceptable. Algunos expertos recomiendan que la atropina se administre por vía intramuscular (i.m.) en presencia de hipoxia para evitar las arritmias asociadas a la vía i.v. Muchos equipos médicos de urgencias cuentan ahora con estuches autoinyectores, del tipo que emplean los militares, que contienen atropina y 2-PAM para inyección i.m. Están autorizados los inyectores pediátricos de atropina, aunque los estuches para adultos (con 2 mg de atropina y 600 mg de pralidoxima) pueden utilizarse en niños mayores de 2-3 años (tabla 741.5). Los autoinyectores no se pueden usar tan fácilmente en niños pequeños.

Los estudios en animales respaldan la administración profiláctica sistemática de dosis anticonvulsivantes de benzodiazepinas, incluso en ausencia de actividad convulsiva observable. En la actualidad, la única benzodiazepina aprobada es el diazepam, pero la aprobación por la FDA del midazolam, que muestra una actividad superior contra las convulsiones inducidas por agentes nerviosos en múltiples modelos animales, se prevé en los próximos años.

En el contexto del terrorismo, los **síntomas neuromusculares tardíos** pueden ser debidos a botulismo. El tratamiento de soporte, con atención meticulosa al soporte ventilatorio, es el pilar terapéutico. Dicho soporte puede ser necesario durante varios meses, lo que hace que el manejo de un brote a gran escala sea especialmente problemático en cuanto a recursos médicos. Existe una antitoxina botulínica equina heptavalente autorizada (tipos A-G) disponible a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (1-800-232-4636). Es poco probable que la administración de esta antitoxina haga retroceder la enfermedad en pacientes sintomáticos, pero puede evitar que progrese. Además, un producto de investigación pentavalente (tipos A-E), autorizado para el tratamiento del botulismo de tipo A y B, Botulism Immune Globulin Intravenous (humana), BabyBIG, está disponible a través del California Department of Health Services (1-916-327-1400), específicamente para el tratamiento del botulismo infantil.

La **aparición rápida de síntomas respiratorios** puede indicar una exposición a cloro, fosgeno, cianuro u otros tóxicos químicos industriales. Aunque el pilar del tratamiento, en prácticamente todas estas exposiciones, consiste en el traslado a zonas con aire fresco y el tratamiento intensivo de soporte, la intoxicación por cianuro suele requerir la administración de antídotos específicos.

El antídoto clásico para el cianuro utiliza un nitrito junto a tiosulfato sódico y se administra en dos fases. En primer lugar se administra un producto formador de metahemoglobina, como el nitrito sódico, ya que la metahemoglobina tiene una afinidad alta por el cianuro y provoca su disociación de la citocromo oxidasa. La dosis de nitrito en los niños debe basarse en el

peso corporal para evitar la formación excesiva de metahemoglobina y la hipotensión inducida por nitritos. Por las mismas razones, los nitritos deben infundirse lentamente durante 5-10 minutos. Después se administra un donante de azufre, como el tiosulfato sódico. Este compuesto es utilizado por la enzima hepática rodanasa, que convierte el cianuro en tiocianato, un compuesto menos tóxico que se excreta por la orina. El tratamiento con tiosulfato es eficaz en sí mismo y relativamente benigno y puede utilizarse en monoterapia en casos leves y moderados. El nitrito sódico y el tiosulfato sódico están empaquetados juntos en los estuches estándar de antídotos, junto con nitrito de amilo, un sustituto del nitrito sódico, que puede ser inhalado en contextos prehospitalarios donde no existe acceso i.v.

Otro antídoto que puede obtenerse en Estados Unidos es la hidroxicobalamina, que intercambia su grupo hidroxilo por cianuro formando cianocobalamina (vitamina B₁₂) inocua, que después es excretada por los riñones. El uso de hidroxicobalamina no presenta complicaciones, como la posibilidad de hipotensión inducida por nitritos o metahemoglobinemia, y posee una toxicidad baja. La dosis recomendada es de 5 g en adultos o 70 mg/kg en niños, administrada por vía i.v. durante 15 minutos. Puede repetirse una segunda dosis (2,5-5 g en adultos; 35-70 mg/kg en niños) en pacientes graves. Los efectos secundarios consisten en hipertensión ligera y enrojecimiento de la piel, las mucosas y la orina, que puede durar varios días. Si bien no hay estudios controlados en el ser humano en los que se compare la administración de tratamientos con hidroxicobalamina con nitrito/tiosulfato, muchos autores opinan que el perfil de eficacia y seguridad de la hidroxicobalamina favorece su uso como antídoto de elección para el cianuro, especialmente en niños en el contexto de un ataque en masa. Para utilizar la hidroxicobalamina, sin embargo, debe mezclarse inmediatamente la solución antes de su uso, en el campo si es necesario, por lo que la primera ayuda humanitaria debe estar debidamente capacitada para emplearla.

La investigación con animales indica un pequeño beneficio del tratamiento con esteroides para mitigar la lesión pulmonar después de la inhalación de cloro y, por tanto, se considerará el uso de esteroides en caso de exposición al cloro, en particular como adyuvante de los broncodilatadores en los casos que cursan con broncoespasmo o con antecedentes de asma. Además, se ha descrito el alivio sintomático después de la exposición al cloro con bicarbonato sódico al 3,75% nebulizado, aunque se desconoce el impacto de este régimen en el daño pulmonar. Los modelos con animales también indican el beneficio obtenido con fármacos antiinflamatorios, como el ibuprofeno y la N-acetilcisteína, que parecen mejorar el edema de pulmón provocado por fosgeno, y la utilización de ventilación con volumen corriente bajo (ventilación protectora), aunque los resultados de estas intervenciones aún no se han descrito en estudios clínicos.

En los casos en que el **comienzo tardío de síntomas respiratorios** puede deberse a un ataque terrorista hay que considerar la administración empírica de un antibiótico eficaz contra el carbunclo, la peste y la tularemia. El ciprofloxacino (10-15 mg/kg i.v. cada 12 horas), el levofloxacino (8 mg/kg i.v. cada 12 horas) o la doxiciclina (2,2 mg/kg i.v. cada 12 horas) son elecciones razonables. Aunque las cepas naturales de *B. anthracis* son, generalmente,

bastante sensibles a la penicilina G, se eligen estos fármacos porque existen cepas resistentes a penicilina. Además, el ciprofloxacino y la doxiciclina son eficaces contra casi todas las cepas conocidas de *Y. pestis* y *F. tularensis*. La preocupación sobre la existencia de β-lactamasas inducibles en *B. anthracis* ha llevado a algunos expertos a recomendar uno o dos antibióticos adicionales en pacientes con carbunclo por inhalación. La rifampicina, la vancomicina, la penicilina o la ampicilina, la clindamicina, el imipenem y la claritromicina son elecciones razonables basándose en los datos de sensibilidad *in vitro*. Debido a que *B. anthracis* depende para su virulencia de la síntesis de dos toxinas proteicas, la toxina del edema y la toxina letal, los fármacos que actúan en el ribosoma para interrumpir la síntesis proteica (p. ej., la clindamicina y los macrólidos) proporcionan una ventaja teórica. La frecuente implicación meníngea entre las víctimas de carbunclo inhalado hace que se prefieran fármacos con mayor penetración en el sistema nervioso central. El tratamiento del carbunclo se detalla en la tabla 741.3.

El raxibacumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la unión del antígeno del carbunclo a los receptores celulares, evitando así que las toxinas accedan al interior de las células, está aceptado para tratar la inhalación de carbunclo combinado con antibióticos, como el obiltoximab, que neutraliza las toxinas del carbunclo. La posología en adultos es de 40 mg/kg en infusión i.v. durante 2 horas y 15 minutos. La posología pediátrica depende del peso: para niños que pesen ≤15 kg se administran 80 mg/kg; si el peso es >15-50 kg la dosis es de 60 mg/kg; y si pesan >50 kg se administran 40 mg/kg. Se recomienda premedicar con difenhidramina i.v. o por vía oral (v.o.) 1 hora antes de la infusión.

En los pacientes con diagnóstico confirmado de peste o tularemia, la estreptomicina (15 mg/kg i.m. cada 12 horas) siempre se consideró el fármaco de elección. Como este antibiótico no suele estar disponible, muchos expertos consideran la gentamicina (2,5 mg/kg i.v./i.m. cada 8 horas) como la elección preferida para el tratamiento. Además del ciprofloxacino, el levofloxacino y la doxicilina, también el cloranfenicol (25 mg/kg i.v. cada 6 horas) es una alternativa aceptable que debe utilizarse en el 6% de los casos de peste neumónica con meningitis concomitante. El tratamiento de la peste neumática debe iniciarse en las primeras 24 horas tras el comienzo de los síntomas para que sea eficaz. No existe mucha experiencia clínica con las lesiones pulmonares inducidas por ricina. Se espera que el tratamiento esté basado en las medidas de soporte vital.

El tratamiento de la lesión producida por un agente vesicante es similar al que requieren los quemados y es, en gran parte, sintomático (v. cap. 92). La principal diferencia entre las quemaduras térmicas y las quemaduras vesicantes es que las bajas por quemaduras vesicantes no necesitan los grandes volúmenes de líquido requeridos por las víctimas de quemaduras térmicas, ya que su epidermis permanece intacta. Estos pacientes corren el riesgo de hiperhidratación si son tratados con protocolos de quemadura térmica. Las víctimas de gas mostaza se beneficiarán de la aplicación de lociones balsámicas para la piel, como calamina, y de la administración de analgésicos. La intubación precoz de los pacientes gravemente expuestos está justificada para protegerles del compromiso edematoso de la vía respiratoria. Puede precisarse oxígeno y ventilación mecánica y es de suma importancia una meticulosa atención a la hidratación. Los estudios en curso señalan la posible utilidad de la *N*-acetilcisteína por vía oral para mitigar los daños pulmonares crónicos causados por el gas mostaza. Las víctimas de lewisita pueden ser tratadas, en su mayoría, de la misma manera que las afectadas por gas mostaza. Además, el dimercaprol (antilewisita británica) en aceite de cacahuate, administrado por vía i.m., puede mejorar los efectos sistémicos de la lewisita.

El tratamiento de las víctimas sintomáticas de la viruela es también de soporte en gran parte, siendo de primordial importancia la atención al control del dolor, al estado de hidratación y a la suficiencia respiratoria. El cidofovir, un compuesto antivírico parenteral autorizado para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes infectados por el VIH, tiene eficacia *in vitro* contra la viruela y otros orthopoxvirus. Su utilidad para tratar a víctimas de viruela no está probada. Además, en caso de afrontar un brote importante de enfermedad, el uso parenteral a gran escala de este fármaco podría resultar problemático. El tecovirimat, que se ha comentado anteriormente, ofrece una actividad *in vitro* excelente contra los orthopoxvirus, aunque aún no se ha estudiado su utilidad en el tratamiento de los pacientes con viruela.

En todas las bajas químicas, pero especialmente si se sospecha de un agente líquido como VX o mostaza, la descontaminación es crucial y debe considerarse una intervención médica primaria. Si bien esto ha sido parte de la doctrina de las víctimas en los entornos civiles y militares durante décadas, solo recientemente se ha dispuesto de información para cuantificar su valor. En el trabajo reciente, aún no publicado, financiado por el gobierno de los Estados Unidos y llevado a cabo por Public Health England y la Universidad de Hertfordshire, el quitarse la ropa eliminó el 90% de la contaminación en

los voluntarios normales y, después de esto, el ducharse con agua o jabón y agua eliminó el 99% de la contaminación. Esto tiene enormes implicaciones para el manejo hospitalario de las bajas posiblemente contaminadas, incluidos los niños, y los hospitales deben planear ejecutar la misión de descontaminación a todos los niveles.

Una herramienta de planificación útil para los médicos que se enfrentan a una emergencia química aguda es la página web de la National Library of Medicine, Chemical Emergency Medical Management (<http://chemm.nlm.nih.gov>), que contiene una herramienta rápida que ayuda al médico a realizar una identificación sindrómica similar a la utilizada en este capítulo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 742

Enfermedad psicogénica masiva

Jonathan W. Mink

La *enfermedad psicógena masiva* se refiere a la rápida propagación de los signos y síntomas de una enfermedad que afecta a los miembros de un grupo cohesionado, que se origina a partir de una alteración del sistema nervioso que conlleva excitación, pérdida o alteración de la función, por lo que las quejas físicas que se exhiben inconscientemente no tienen una etiología orgánica correspondiente. La enfermedad psicógena masiva comparte características en común con el trastorno de conversión (v. cap. 35) en que los síntomas no se producen conscientemente y son típicamente de naturaleza sensitivomotora. Los síntomas físicos están asociados con angustia y deterioro significativos; comúnmente interfieren con la actividad en la escuela o en el hogar y afectan a las relaciones con los compañeros. La enfermedad psicógena masiva también se ha denominado en el pasado «histeria colectiva», aunque la mayoría de la comunidad médica se ha alejado del término «histeria». Algunos expertos han argumentado que «funcional» es un término mejor utilizado que «psicógeno», porque no implica etiología y no refuerza el pensamiento dualista acerca de que la mente está separada del cerebro. Sin embargo, la *enfermedad psicógena masiva* es el término más utilizado hoy en día.

Se sabe mucho menos sobre los fundamentos biológicos y las características clínicas de la enfermedad psicógena masiva que sobre el trastorno de conversión y otros trastornos de síntomas somáticos. Sin embargo, hay algunas características importantes en común con el trastorno de conversión. Estas incluyen el inicio repentino y abrupto, la inconsistencia con la anatomía y la fisiología conocidas, las características atípicas y la inconsistencia de los síntomas con el tiempo. Las características específicas de la enfermedad psicógena masiva son la aparición de estos síntomas en un grupo cohesionado; la presencia de mayor ansiedad; la propagación de síntomas a través de la vista, el sonido o la comunicación oral (incluidas las redes sociales); y una elevada proporción mujer:hombre.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Hay muchos ejemplos de enfermedades psicógenas masivas a lo largo de la historia. El más conocido es, quizás, el de las «brujas» de Salem. Los ejemplos más difundidos de enfermedades psicógenas masivas se dan en adultos, pero también hay varios informes en niños. Por ejemplo, en 2004, diez adolescentes de una escuela en la zona rural de Carolina del Norte desarrollaron episodios paroxísticos que se asemejan a la epilepsia o al síncope. Estas chicas pertenecían a un grupo social cohesionado (estudiantes en edad escolar en una escuela pequeña) y tenían síntomas similares. Se demostró que los síntomas no eran consistentes con el síncope o la epilepsia y, finalmente, se resolvieron después de un descanso de vacaciones de dos semanas de la escuela. Otro episodio en Le Roy, Nueva York, fue un brote de una enfermedad «similar a un tic» entre los estudiantes de secundaria. Los síntomas eran atípicos para los tics porque no estaban precedidos por un impulso premonitorio y no podían ser suprimidos con esfuerzo. Además, los síntomas fueron notablemente similares en todos los pacientes afectados. Los síntomas se resolvieron con el tiempo. En el ejemplo de Le Roy,

probablemente hubo un papel exacerbador tanto de las redes sociales como de los medios de comunicación, lo que amplificó la cohesión del grupo.

En un estudio de 280 incidentes químicos ambientales en el Reino Unido entre 2007 y 2008, el 7% se clasificó como enfermedad psicogénea masiva de acuerdo con cinco criterios de diagnóstico: 1) presencia de síntomas somáticos (corporales); 2) conexión social preexistente entre dos o más de las personas afectadas; 3) propagación epidémica de síntomas; 4) atribución de los síntomas por parte de las personas afectadas (o por sus padres o cuidadores) a un agente amenazante externo de naturaleza física (generalmente química, biológica o radiológica) o espiritual; y 5) síntomas y signos que no son compatibles con la exposición ambiental especificada por las personas afectadas ni con ninguna otra exposición ambiental que, razonablemente, podría haber estado presente en el momento (o poco antes) del inicio de los síntomas.

Un estudio ha examinado la enfermedad psicogénea masiva inducida experimentalmente. En un experimento controlado aleatorizado, los participantes fueron asignados a uno de los tres grupos para estudiar los efectos de una amenaza biológica simulada y los elementos del contagio social. Los tres grupos fueron: 1) grupo de control sin intervención; 2) grupo de inducción de enfermedades psicogénas; y 3) grupo de inducción de enfermedades psicogénas más medios de comunicación. A los grupos 2 y 3 se les dijo que el propósito del estudio era evaluar los efectos secundarios de un compuesto adyuvante para un medicamento contra la gripe. Se les dijo que el compuesto no producía efectos secundarios graves, pero se estaba evaluando con respecto a los efectos secundarios leves. En los grupos 2 y 3 se colocaron actores profesionales entre los participantes para fingir una enfermedad durante el estudio con síntomas de náuseas, mareos y dolor de cabeza. Al grupo 3 también se le mostró un documental sobre la pandemia de gripe de 1918. El video contenía entrevistas con los supervivientes e imágenes vívidas de muerte y enfermedad. Los dos grupos de inducción psicogénea tuvieron 11 veces más síntomas que el grupo control. Si un sujeto tenía antecedentes de un evento traumático de depresión, era más probable que tuviera síntomas. La visualización del documental no se asoció con una mayor tasa de síntomas. Este estudio confirmó el papel del «**contagio social**» en la enfermedad psicogénea masiva y proporcionó un modelo para futuros estudios de factores que conducen a dicho contagio.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

La enfermedad psicogénea masiva generalmente es autolimitada, pero el tratamiento requiere tranquilizar a los pacientes y establecer una buena comunicación entre el médico y el paciente. Los modelos de explicación deben comunicarse de manera sensible para no parecer desdenosos con los síntomas. Cuando los médicos y los pacientes no están de acuerdo por lo que hace a la «realidad» de la enfermedad, el pronóstico es peor. Por tanto, la atención de los medios, el desacuerdo médico y científico y los procedimientos legales deben gestionarse de manera que no exacerben los síntomas o la enfermedad.

En la enfermedad de Le Roy descrita anteriormente, el tratamiento variaba de un individuo a otro. Las estrategias de tratamiento incluyeron terapia cognitivo conductual, psicoterapia de apoyo, educación, farmacoterapia para la ansiedad coexistente y alteración del entorno social. Muchos de los pacientes buscaron múltiples opiniones médicas. Hubo frecuentes discusiones entre la salud pública y otros funcionarios médicos y los medios de comunicación locales. Una menor atención de los medios de comunicación pareció conducir a una mejoría más rápida de los síntomas en algunos pacientes.

Es útil para los médicos evitar la dicotomía de acercarse a la enfermedad utilizando un modelo médico en el que las enfermedades se consideran físicas o psicológicas. En contraste, un continuo bioconductual de la enfermedad caracteriza mejor la enfermedad como un espectro que va desde una etiología predominantemente biológica en un extremo, hasta una etiología predominantemente psicosocial en el otro. Es beneficioso para el paciente que el médico que le trata intente cambiar el énfasis desde la comprensión de la etiología hasta un camino hacia la recuperación.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 743

Mordeduras animales y humanas

David A. Hunstad

Además de los perros y los gatos domésticos o callejeros hay muchos otros animales que pueden morder a los humanos. El perfil de estas mordeduras es variable en cada país y región, dependiendo de las condiciones de vida, las especies autóctonas y las posibilidades de que se produzca un encuentro.

EPIDEMIOLOGÍA

En todo el mundo se producen decenas de millones de mordeduras de perro, que causan unas 55.000 muertes anuales por rabia (v. cap. 300). Las **mordeduras de perro** suponen un 80-90% de todas las mordeduras producidas en Estados Unidos; el 5-15% se debe a gatos, el 2-5% se debe a roedores y el resto se debe a conejos, hurones, animales de granja, monos y reptiles. Se estima que cada año 4,5 millones de personas son mordidas por perros en Estados Unidos; aproximadamente 885.000 de ellos acuden al médico. Las mordeduras de perros son las más frecuentes en Bangladesh, India, Pakistán y Myanmar; mientras que en Nepal, más de la mitad de las mordeduras se deben a ganado vacuno y búfalos, seguidos por perros, cerdos y caballos. Alrededor del 1% de las mordeduras de perro y el 6% de las mordeduras de gato ocurridas en Estados Unidos requieren hospitalización. Durante las tres últimas décadas se han producido aproximadamente 20 muertes anuales en Estados Unidos por lesiones originadas por perros; el 65% de ellas sucedieron en niños menores de 11 años. La raza del perro implicado en los ataques a niños fue variada; la **tabla 743.1** describe el índice de riesgo de sufrir una mordedura mortal por razas. En comparación con otras razas, las mordeduras de pit bull ocasionan las mayores tasas de ingreso hospitalario, con una menor puntuación en la escala de Glasgow al ingreso y con un riesgo elevado de mortalidad. Los perros machos no castrados suponen aproximadamente el 75% de los ataques; las hembras lactantes suelen producir daño a los seres humanos cuando los niños intentan tocar a sus cachorros.

La mayoría de los ataques por perros en Estados Unidos ocurren en niños de entre 6 y 11 años, con una leve predilección por los niños sobre las niñas. Aproximadamente el 65% de los ataques ocurren cerca del hogar, el 75% de los animales que muerden son conocidos por los niños y puede decirse que casi el 50% de los ataques no fueron provocados. En Canadá se presentan estadísticas similares, donde el 70% de todas las mordeduras descritas en un estudio se produjeron en niños de 2 y 14 años; el 65% de los perros implicados en las mordeduras eran parte de la familia o de parientes.

De las, aproximadamente, 450.000 **mordeduras de gato** declaradas al año en Estados Unidos, casi todas son producidas por animales domésticos conocidos. Como no se suelen notificar las mordeduras de roedores (ratas, ratones, jirbos) se sabe poco sobre la epidemiología de estas lesiones o la incidencia de infección tras mordeduras o arañazos producidos por éstos.

Existen pocos datos acerca de la incidencia y las características demográficas de las lesiones por **mordedura humana** en pacientes pediátricos; sin embargo, los grupos de edad con mayor riesgo de sufrir una lesión de este tipo parecen ser los de niños en edad preescolar y primaria, y con frecuencia se produce en guarderías o escuelas de enseñanza infantil. En algunas series de casos, la proporción de mordeduras humanas es más alta entre los adolescentes, un grupo de edad en el que cada vez son más frecuentes los puñetazos en la boca durante las peleas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las lesiones por mordedura de perro pueden dividirse en tres categorías cuya incidencia es casi idéntica: abrasiones, heridas perforantes y laceraciones con o sin pérdida de tejido asociada. Las mordeduras de perro también pueden aplastar los tejidos. Por el contrario, el tipo más frecuente de lesión por mordedura de gatos y ratas es la herida perforante. Las mordeduras de gato suelen penetrar en tejidos profundos. Las lesiones por mordedura humana son de dos tipos: una herida por oclusión que se provoca cuando los dientes superiores e inferiores se juntan en una parte del cuerpo y una lesión en el puño cerrado que sucede cuando el puño, generalmente de la mano dominante, golpea los dientes de otro individuo.

Tabla 743.1

Razas de perros involucrados en ataques mortales, registro nacional de datos de 2007 del American Kennel Club, y riesgo relativo de provocar un ataque mortal

RAZA*	NÚMERO DE PERROS IMPLICADOS EN ATAQUES MORTALES	NÚMERO DE PERROS REGISTRADOS CON EL AKC	RIESGO RELATIVO DE ATAQUE MORTAL POR PERRO†
Pit bull‡	113	2.239	2.520
Mastín napolitano	2	357	280
Chow Chow	2	1.567	65
Rottweiler	18	14.211	65
Montaña de los Pirineos	2	1.916	50
Parson Russell terrier	1	1.096	45
Antiguo pastor inglés (Bobtail)	1	1.206	40
Husky siberiano	6	9.048	35
Bull Mastiff	1	3.735	15
Dóberman Pinscher	2	11.381	10
Pastor australiano o cruce	1	6.471	10
Cruce de mastín	1	7.160	5
Pastor alemán	4	43.376	5
Bóxer	1	33.548	1,5
Golden retriever o cruce	1	39.659	1,5
Labrador retriever o cruce	2	114.110	1
Total	158		

AKC, American Kennel Club.

*Solo se presentan los datos de las razas de perros cuya información de registro se encuentra disponible en el American Kennel Club (AKC). El AKC no registra el perro de presa canario, los híbridos de lobo ni los cruces de razas desconocidas.

†Los datos del labrador retriever y de los cruces de labrador están mezclados. El riesgo relativo se ha normalizado para el labrador retriever y para los cruces de labrador.

‡El término pit bull se refiere a perros de las siguientes razas: pit bull terrier americano, Staffordshire terrier americano y Staffordshire bull terrier.

De Bini JK, Cohn SM, Acosta SM, McFarland MJ, Muir MT, Michalek JE; TRISAT Clinical Trials Group: Mortality, mauling, and maiming by vicious dogs, Ann Surg 253(4):791-797, 2011, Table 2.

DIAGNÓSTICO

La atención a la víctima de una mordedura debe comenzar con una anamnesis minuciosa y una exploración física. Debe prestarse atención especial a las circunstancias que rodean a la mordedura (p. ej., especie y número de animales, tipo de animal [doméstico o salvaje], si el ataque fue provocado o no provocado, la localización del ataque), el antecedente de alergias medicamentosas y el estado de vacunación del niño (tétanos) y el animal (rabia). Durante la exploración física debe prestarse una atención meticulosa al tipo, el tamaño y la profundidad de la lesión, la presencia de cualquier material extraño en la herida, el estado de las estructuras subyacentes y, cuando la mordedura está en una extremidad, la localización exacta de la herida, la valoración de las estructuras posiblemente afectadas y el arco de movilidad del área afectada. Debe registrarse un diagrama de la lesión en la historia clínica del paciente. Se valorará la realización de radiografías de la parte afectada si se considera probable que se haya atravesado o fracturado un hueso o una articulación o si hay material extraño en la herida. Hay que considerar la posibilidad de una fractura o de una lesión penetrante del cráneo, sobre todo en lactantes que hayan sufrido lesiones por mordedura de perro en la cara o la cabeza.

COMPLICACIONES

La **infección** es la complicación más frecuente de las lesiones por mordedura, independientemente de la especie del animal. La decisión de obtener material de una herida para cultivo depende de la especie del animal, el tiempo que ha transcurrido desde la lesión, la profundidad de la herida, la presencia de material contaminante en la herida y si hay signos clínicos de infección. Aunque se han aislado bacterias potencialmente patógenas en más del 80% de las heridas por mordedura de perro para las que se solicita atención médica dentro de las 8 horas tras la mordedura, la tasa de infección para las heridas que reciben atención médica en menos de 8 horas es relativamente baja (2,5–20%). Si la mordedura de perro no es profunda y/o extensa y tiene menos de 8 horas de evolución no hace falta tomar muestras para cultivo, a no ser que haya signos precoces de infección o el paciente esté inmunodeprimido. Se ha aislado *Capnocytophaga canimorsus* en, aproximadamente, el 5% de las heridas infectadas en pacientes inmunodeprimidos; este microorganismo puede provocar infecciones sistémicas graves en estos individuos.

La tasa de infección en heridas por **mordedura de gato**, aun recibiendo atención médica temprana, es mayor del 50%; por tanto, resulta prudente obtener material para cultivo de todas las heridas, incluso las más banales, por mordeduras de gatos. Se recomienda tomar muestras para cultivo de las heridas por mordedura del *resto* de animales que no recibieron atención médica antes de 8 horas, con independencia de la especie.

La tasa de infección de las lesiones por **mordedura de roedor** es desconocida. La mayoría de la flora oral de las ratas es similar a la de otros mamíferos; sin embargo, aproximadamente entre el 25% y el 50% de las ratas albergan cepas de *Streptobacillus moniliformis* y *Spirillum minus*, respectivamente, las cuales pueden producir **fiebre por mordedura de rata** (v. cap. 744).

Todas las heridas por **mordedura humana**, independientemente del mecanismo de lesión, deben considerarse con alto riesgo de infección y deberían cultivarse. Debido a la alta incidencia de infección anaerobia tras las heridas por mordedura es importante obtener material para cultivos anaerobios y aerobios.

En la **tabla 743.2** se enumeran las causas más frecuentes de infecciones bacterianas de tejidos blandos por mordeduras de perro, gato u otros animales. Las mordeduras por humanos o gatos, aquellas en las que se demora el tratamiento, las producidas en pacientes inmunodeprimidos y las que se asocian a heridas penetrantes o a un aplastamiento importante conllevan un mayor riesgo de infección. También existe un riesgo elevado de infección si la mordedura afecta a ciertas regiones anatómicas (es decir, manos, pies o genitales) o si ha perforado huesos o tendones.

TRATAMIENTO

En la **tabla 743.3** se describe el tratamiento profiláctico para evitar infecciones en las mordeduras por humanos o animales.

Tras la obtención del material adecuado para cultivo la herida debe ser anestesiada, limpia y irrigada vigorosamente con abundante suero salino estéril. La irrigación con soluciones que contienen antibióticos no proporciona ventajas sobre la irrigación solo con suero salino y puede causar irritación tisular local. Las heridas perforantes deben limpiarse minuciosamente e irrigarse con cuidado con un catéter o una aguja roma; sin embargo, no debe utilizarse la irrigación a alta presión. El tejido desprendido o desvitalizado

Tabla 743.2 Microorganismos asociados con mordeduras

MORDEDURAS DE PERROS	MORDEDURAS DE GATOS	MORDEDURAS DE CERDOS	MORDEDURAS DE PRIMATES
Especies de <i>Staphylococcus</i>	Especies de <i>Pasteurella</i>	<i>Pasteurella aerogenes</i>	Especies de <i>Bacteroides</i>
Especies de <i>Streptococcus</i>	Especies de <i>Actinomyces</i>	<i>Pasteurella multocida</i>	Especies de <i>Fusobacterium</i>
Especies de <i>Eikenella</i>	Especies de <i>Propionibacterium</i>	Especies de <i>Bacteroides</i>	<i>Eikenella corrodens</i>
Especies de <i>Pasteurella</i>	Especies de <i>Bacteroides</i>	Especies de <i>Proteus</i>	Especies de <i>Streptococcus</i>
Especies de <i>Proteus</i>	Especies de <i>Fusobacterium</i>	<i>Actinobacillus suis</i>	Especies de <i>Enterococcus</i>
Especies de <i>Klebsiella</i>	Especies de <i>Clostridium</i>	Especies de <i>Streptococcus</i>	Especies de <i>Staphylococcus</i>
Especies de <i>Haemophilus</i>	Especies de <i>Wolinella</i>	Especies de <i>Flavobacterium</i>	Enterobacteriaceae
Especies de <i>Enterobacter</i>	Especies de <i>Peptostreptococcus</i>	Especies de <i>Mycoplasma</i>	Herpesvirus de simios
<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	Especies de <i>Staphylococcus</i>		
Especies de <i>Bacteroides</i>	Especies de <i>Streptococcus</i>		
Especies de <i>Moraxella</i>			
Especies de <i>Corynebacterium</i>			
Especies de <i>Neisseria</i>			
Especies de <i>Fusobacterium</i>			
Especies de <i>Prevotella</i>			
Especies de <i>Porphyromonas</i>			
MORDEDURAS DE HERBÍVOROS	MORDEDURAS DE ROEDORES: FIEBRE POR MORDEDURA DE RATA	MORDEDURAS DE GRANDES REPTILES (COCODRILo, CAIMÁN)	
<i>Actinobacillus lignieresii</i>	<i>Streptobacillus moniliformis</i>	<i>Aeromonas hydrophila</i>	
<i>Actinobacillus suis</i>	<i>Spirillum minus</i>	<i>Pseudomonas pseudomallei</i>	
<i>Pasteurella multocida</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Pasteurella caballi</i>		Especies de <i>Proteus</i>	
<i>Staphylococcus hyicus subsp. <i>hyicus</i></i>		Especies de <i>Enterococcus</i>	
		Especies de <i>Clostridium</i>	

Adaptada de Perkins Garth A, Harris NS: Animal bites. <http://emedicine.medscape.com/article/768875-overview>. Reimpresa con autorización de eMedicine.com, 2009.

Tabla 743.3 Manejo de las heridas por mordedura**ANAMNESIS**

Mordedura de animal: determinar el tipo de animal, si la mordedura fue provocada o no, y la situación/ambiente en el que ocurrió la mordedura. Siga las guías de la rabia para obtener detalles sobre el manejo de las mordeduras que tienen riesgo de rabia. Paciente: obtener información de alergias a antimicrobianos, medicación actual, esplenectomía, enfermedad hepática o inmunosupresión

EXAMEN FÍSICO

Si es posible, registrar un esquema de la herida con la ubicación, el tipo y la profundidad aproximada de la lesión; rango de movilidad; posibilidad de penetración articular; presencia de edema o lesión por aplastamiento; función nerviosa y tendinosa; signos de infección; y olor del exudado

CULTIVOS

Se debe obtener cultivos aerobios y anaerobios de las heridas infectadas

IRRIGACIÓN

Para la irrigación se debe usar gran cantidad de suero salino fisiológico

DESBRIDAMIENTO

El tejido desvitalizado o necrótico se debe desbridar cuidadosamente

RADIOGRAFÍAS

Se deben obtener radiografías simples si hay penetración ósea, si es posible y proporcionan una imagen basal, para una evaluación futura de la osteomielitis

CURA DE LA HERIDA

No se recomienda generalmente el cierre primario de la herida. El cierre de la herida puede ser necesario para determinadas heridas, frescas y no infectadas, especialmente heridas faciales grandes. Para heridas más grandes, los bordes pueden aproximarse con tiras adhesivas en casos seleccionados

TERAPIA ANTIMICROBIANA

Presentación inicial (no infectada) de la herida: se administra terapia antimicrobiana para: 1) heridas moderadas a graves con menos de 8 horas de evolución, especialmente si están muy edematosas o el aplastamiento de la zona es significativo; 2) penetración del hueso o del espacio articular; 3) heridas profundas en las manos; 4) pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos con mastectomía, enfermedad hepática avanzada, asplenia o terapia con corticoides crónica); 5) heridas adyacentes a una prótesis articular; y 6) heridas próximas al área genital. En la mayoría de los casos, la cobertura debe incluir *Pasteurella* (*Eikenella* en mordeduras humanas), *Staphylococcus*, *Streptococcus*; y anaerobios como *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella* y *Bacteroides* spp

Heridas infectadas: Hay que cubrir *Pasteurella* (*Eikenella* en mordeduras humanas), *Staphylococcus*, *Streptococcus*; y anaerobios como *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella* y *Bacteroides* spp. Se pueden considerar los siguientes antimicrobianos para la mayoría de mordeduras por animales terrestres y humanos. **LAS DOSIS SON PARA ADULTOS**

- Primera elección: Amoxicilina/ácido clavulánico.
- Si alergia a la penicilina: No se ha establecido un tratamiento alternativo para las mordeduras de animales en los pacientes alérgicos a la penicilina. Se pueden considerar las siguientes pautas:
 - Clindamicina 300 mg v.o. cada 8 horas más ciprofloxacino 500 mg v.o. cada 12 horas o levofloxacino 500 mg v.o. diario o trimetoprima-sulfametoazol un comprimido forte v.o. cada 12 horas
 - Doxiciclina 100 mg v.o. cada 12 horas
 - Moxifloxacino 400 mg v.o. diario
 - En pacientes altamente alérgicos a la penicilina se han utilizado los macrólidos, pero debido a su pobre cobertura antimicrobiana contra los patógenos anaerobios, las heridas deben seguirse muy de cerca
- En los casos en que se consideren necesarios antibióticos intravenosos, las opciones antimicrobianas únicas pueden incluir ampicilina/sulbactam, cefoxitina, ertapenem o moxifloxacina.
- Las pautas empíricas para las infecciones adquiridas en el mar o en el agua dulce deben cubrir *Vibrio* y *Aeromonas* spp., respectivamente, con fármacos como las cefalosporinas de tercera generación (p. ej., cefotaxima) y fluoroquinolonas

HOSPITALIZACIÓN

Las indicaciones son signos y síntomas de infección sistémica y empeoramiento de la infección

INMUNIZACIONES

Si está indicada, se administrará la vacuna contra el tétanos y la rabia

ELEVACIÓN

Se debe realizar elevación si existe edema. La falta de elevación es una causa común del fallo terapéutico

INMOVILIZACIÓN

Para heridas importante, se inmovilizará la extremidad, especialmente las manos, con una férula

SEGUIMIENTO

Se debe recordar a los pacientes realizar una visita de control a las 48 horas o antes si la infección empeora o no se resuelve y presenta dolor continuo

INFORME

Se debe realizar un informe al departamento local de salud

debe desbridarse, y en cualquier área fluctuante ha de realizarse una incisión y drenarse.

No existen suficientes datos para establecer si las heridas por mordedura tienen que someterse a una sutura primaria, primaria diferida (3-5 días) o por segunda intención. Los factores que hay que tener en cuenta son: el tipo, el tamaño y la profundidad de la herida; la localización anatómica; la presencia de infección; el tiempo transcurrido desde la agresión; y la posibilidad de desfiguración estética. Debe hacerse una consulta quirúrgica adecuada (p. ej., cirujano plástico pediátrico; cirujano plástico, de la mano o traumatólogo) en todos los pacientes con heridas profundas o extensas, heridas que afectan las manos, la cara, huesos y articulaciones y heridas infectadas que requieren drenaje abierto. Aunque hay acuerdo generalizado en que las heridas visiblemente infectadas y aquellas con más de 24 horas de evolución no deben suturarse, existe una gran variedad en la práctica sobre la eficacia y la seguridad de suturar heridas de menos de 8 horas de evolución sin signos de infección. Debido a que todas las **heridas en la mano** tienen alto riesgo de infección, especialmente en caso de lesión de tendones o penetración de huesos, casi siempre está indicada una interconsulta al cirujano, y se recomienda la sutura primaria diferida de muchas lesiones de las manos. Las **laceraciones faciales** presentan un menor riesgo de infección secundaria debido a la irrigación más abundante de esta región. Por este hecho, y por motivos cosméticos, muchos cirujanos plásticos son partidarios de la sutura primaria de las heridas faciales por mordedura atendidas en las 6 horas siguientes tras una irrigación y un desbridamiento minuciosos.

También existen pocos estudios acerca de la eficacia y la selección de antibióticos para la **profilaxis** de las lesiones por mordedura. La bacteriología de las infecciones de heridas por mordeduras es, ante todo, un reflejo de la flora oral del animal que muerde más que de la flora de la piel de la víctima (v. tabla 743.2). La mayoría de las infecciones de heridas por mordeduras son polimicrobianas, ya que muchas de las diversas especies bacterianas aerobias y anaerobias que colonizan la cavidad oral del animal que muerde tienen capacidad de invadir tejido local, multiplicarse y producir destrucción tisular.

A pesar del importante grado de homología en la flora bacteriana de la cavidad oral entre seres humanos, perros y gatos, existen diferencias importantes entre las especies que muerden que se reflejan en el tipo de infecciones de las heridas. Las especies bacterianas predominantes, aisladas de heridas infectadas por mordeduras de perro, son *Staphylococcus aureus* (20-30%), *Pasteurella multocida* (20-30%), *Staphylococcus intermedius* (25%) y *C. canimorsus*; aproximadamente la mitad de las heridas infectadas por mordedura de perro contienen además diversos anaerobios. Se han aislado especies similares en las heridas infectadas por mordeduras de gato; sin embargo, *P. multocida* es la especie predominante en, al menos, el 50% de ellas. Por lo menos el 50% de las ratas albergan especies de *S. moniliformis* en la orofaringe y el 25% *Spirillum minor*, un microorganismo aerobio gram-negativo. En las heridas por mordedura humana las especies predominantes son: cepas no tipificables de *Haemophilus influenzae*, *Eikenella corrodens*, *S. aureus*, estreptococo α-hemolítico y aerobios productores de β-lactamasa (aproximadamente el 50%). Las lesiones del puño cerrado son especialmente propensas a la infección por *Eikenella* (25%) y bacterias anaerobias (50%).

La elección entre antibióticos orales y parenterales debe basarse en la gravedad de la herida, la presencia y grado de infección, los signos de toxicidad sistémica y el estado inmunitario del paciente. La amoxicilina-ácido clavulánico es una elección excelente para el tratamiento oral empírico de heridas por mordedura humana y animal debido a su actividad contra la mayoría de las bacterias que se aíslan de las mordeduras infectadas. De igual forma, la piperacilina-tazobactam o la ampicilina-sulbactam son las preferidas en los pacientes que requieren tratamiento parenteral empírico. La penicilina G continúa siendo el fármaco de elección para la profilaxis y el tratamiento de las lesiones producidas por ratas, ya que presenta una excelente actividad frente a *S. moniliformis* y *S. minor*. Debido a que las cefalosporinas de primera generación tienen actividad limitada contra *P. multocida* y *E. corrodens*, no deben utilizarse para la profilaxis o el tratamiento inicial empírico de heridas por mordedura infectadas. Las alternativas terapéuticas para los pacientes alérgicos a la penicilina son limitadas debido a que los fármacos alternativos tradicionales generalmente son inactivos contra uno o más de los múltiples patógenos que producen infecciones de heridas por mordeduras. La combinación de clindamicina con trimetoprima-sulfametoaxazol es el régimen más recomendado para estos pacientes. Las tetraciclinas son el fármaco de elección en los pacientes alérgicos a penicilina que han sufrido lesiones por mordedura de rata.

Aunque la aparición de **tétanos** después de lesiones por mordedura humana y animal es extremadamente rara, es importante obtener unos antecedentes de vacunación meticulosos y administrar toxoide tetánico a todos los pacientes que no estén completamente vacunados o si han transcurrido más de cinco años desde la última vacunación contra el tétanos. La necesidad de la vacuna **antirrábica** postexposición en víctimas de mor-

Tabla 743.4 Medidas para prevenir mordeduras de perro

- Evaluar de manera realista el medio ambiente y el estilo de vida y consultar con un profesional (p. ej., veterinario, especialista en conducta animal o criador) para determinar las razas de perros adecuadas que deben considerarse
- Los perros con antecedentes de agresión no son adecuados en hogares con niños
- Ser sensible para darse cuenta de que un niño es temeroso o aprehensivo con un perro y, si es así, retrasar la adquisición del perro
- Pasar tiempo con el perro antes de comprarlo o adoptarlo
- Esterilizar/castrar prácticamente a todos los perros (esto generalmente reduce conductas agresivas)
- Nunca deje a bebés o niños pequeños a solas con un perro
- Socializar y entrenar adecuadamente a cualquier perro que entre en el hogar. Enseñar al perro comportamientos sumisos (p. ej., girarse para mostrar el abdomen y renunciar a la comida sin gruñir)
- Busque consejo profesional inmediatamente (p. ej., de veterinarios, especialistas en conducta animal o criadores) si el perro desarrolla conductas agresivas o indeseables
- No juegue a juegos agresivos con su perro (p. ej., lucha)
- Enseñar a los niños seguridad básica sobre perros y hacerles recordatorios:
 - No acercarse nunca a un perro desconocido
 - Nunca gritar ni escapar de un perro
 - Permanecer inmóvil cuando se aproxime un perro desconocido
 - Si un perro te derriba, enróllate como una pelota y permanece tumbado
 - No jugar nunca con un perro si no hay un adulto vigilando
 - Comunicar inmediatamente a un adulto los perros que están perdidos o perros que manifiestan un comportamiento anormal
 - No mirar directamente a los ojos del perro
 - No molestar a un perro que está durmiendo, comiendo o cuidando de sus cachorros
 - No acariciar a un perro sin que nos vea y nos huela primero
 - En caso de ser mordido, comunicar inmediatamente la mordedura a un adulto

De Centers for Disease Control and Prevention: Dog bite-related fatalities—United States, 1995-1996, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 46:463-467, 1997.

deduras de perro y gato depende de si el animal es conocido, si ha sido vacunado y, lo más importante, de la experiencia local con animales rabiosos en la comunidad. Se debe considerar que las mordeduras de murciélagos, zorros, mofetas y mapaches comportan un riesgo alto de rabia, por lo que está indicada la profilaxis postexposición. En el caso de perros, gatos y otros animales conocidos o capturados se recomienda la observación durante 7-10 días por parte del departamento local de sanidad animal. En caso de mordedura por un perro o gato que ha escapado, la decisión sobre la profilaxis contra la rabia se fundamentará en las circunstancias que hayan rodeado a la mordedura y en las recomendaciones de los especialistas locales en enfermedades infecciosas y/o las autoridades sanitarias. Cada año, las mordeduras y contactos con animales provocan en todo el mundo más de 10 millones de ciclos de tratamientos postexposición. Debe considerarse la profilaxis postexposición contra la hepatitis B en el caso excepcional de un individuo susceptible que ha sufrido una mordedura humana por parte de un sujeto con alto riesgo de hepatitis B.

PREVENCIÓN

No es posible prevenir las lesiones por mordedura de animales; sin embargo, es posible reducir el riesgo de lesión con unos consejos previos (tabla 743.4). Hay que aconsejar a los padres, de forma sistemática, durante las visitas prenatales y los exámenes de salud habituales sobre los riesgos de tener en casa mascotas que pueden morder. Todos los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo de albergar animales exóticos como mascotas. Además, los padres tienen que ser conscientes de la propensión de ciertas razas de perros a causar lesiones graves y de los instintos de protección de las madres lactantes. Hay que vigilar estrechamente a los niños pequeños, especialmente en presencia de animales y, desde temprana edad, enseñarles a respetar a los animales y hacer que sean conscientes de que pueden causar daño. La reducción de la tasa de lesiones por mordedura humana, especialmente en guarderías y escuelas, puede conseguirse con una buena vigilancia de los niños y una ratio adecuada de niños por cada maestro.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 744

Fiebre por mordedura de rata

David A. Hunstad

ETIOLOGÍA

El término genérico *fiebre por mordedura de rata* se ha aplicado, al menos, a dos síndromes clínicos distintos causados por microbios diferentes. La fiebre por mordedura de rata debida a *Streptobacillus moniliformis* se describe con mayor frecuencia en Estados Unidos y también en Brasil, Canadá, México, Paraguay, Gran Bretaña y Francia, y se ha identificado en otras zonas de Europa y Australia. *S. moniliformis* es un bacilo gramnegativo presente en la flora nasofaríngea de muchas de las ratas de laboratorio y salvajes. La infección con *S. moniliformis* aparece principalmente después de la mordedura de una rata, aunque la infección también se ha descrito en personas que han sufrido arañazos por ratas, que manipulan ratas muertas o que han ingerido leche contaminada con la bacteria (la denominada **fiebre de Haverhill**). La fiebre por mordedura de rata también puede transmitirse por las mordeduras de ratones salvajes. La fiebre por mordedura de rata causada por *Spirillum minus*, que se conoce como **sodoku**, es la variante más frecuente descrita en Asia. *S. minus* es un pequeño microorganismo espiral gramnegativo. Las publicaciones sobre fiebre por mordedura de rata en África son escasas, lo que sugiere su escaso reconocimiento más que la ausencia de enfermedad.

CURSO CLÍNICO

El periodo de incubación de la forma estreptobacilar de la fiebre por mordedura de rata es variable y oscila entre 3 a 10 días. La enfermedad se caracteriza por una fiebre de hasta 41 °C (la fiebre se presenta en más del 90% de los casos descritos) de comienzo brusco, cefalea grave punzante, mialgia intensa, escalofríos y vómitos. En prácticamente todos los casos, una vez curada la lesión por la inoculación cutánea, aparecen los síntomas sistémicos. Poco después del comienzo de la fiebre se produce una erupción polimórfica cutánea en más del 75% de los pacientes. En la mayoría de los pacientes, la erupción consiste en lesiones maculopapulares rojas que, con frecuencia, tienen un componente petequial; la distribución de la erupción es variable, pero suele ser más densa en las extremidades (fig. 744.1A y B). Las vesículas hemorrágicas pueden desarrollarse en manos y pies y son muy sensibles a la palpación (fig. 744.2).

El 50% de los pacientes tendrán artritis, que empieza a manifestarse hacia el final de la primera semana de enfermedad; en un primer momento, la artritis puede ser migratoria. Si no se tratan, la fiebre, la erupción y la artritis duran entre 14-21 días, a menudo con un modelo bifásico para la fiebre y la artritis. Se ha comunicado una amplia variedad de complicaciones en pacientes con fiebre por mordedura de rata, las más frecuentes son neumonía, artritis persistente, abscesos cerebrales y de tejidos blandos y, menos frecuentemente, miocarditis o endocarditis. Se calcula que la tasa de mortalidad de la fiebre por mordedura de rata es de, aproximadamente, el 13%.

El periodo de incubación del sodoku es más largo (14-21 días) que el de la forma estreptobacilar de la enfermedad. El sello de la enfermedad producida por *Spirillum* es la fiebre asociada con una lesión indurada, con frecuencia supurada, no cicatrizada en el sitio de la mordedura. Hay linfadenitis y linfadenopatía invariablemente en los ganglios regionales que drenan el sitio de la mordedura, y muchos pacientes tienen una erupción macular generalizada que es más marcada cuando hay fiebre. Si los pacientes no se tratan, el sodoku tiene un ciclo de recaídas y remisiones alternantes; los síntomas disminuyen después de 5-7 días de fiebre y escalofríos, pero se repiten 7-10 días más tarde. Puede haber múltiples ciclos si no se diagnostica y se trata la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la forma estreptobacilar de la fiebre por mordedura de rata es difícil, porque la enfermedad es poco común y puede confundirse con la fiebre de las Montañas Rocosas o (menos comúnmente) con meningococcemia. Además, *S. moniliformis* es difícil tanto de aislar como de identificar con las técnicas bacteriológicas clásicas. El microorganismo es exigente, necesita medio enriquecido para su crecimiento, y se inhibe por



Fig. 744.1 Exantema morbiliforme en las manos/palmas (A) y pies (B) de un paciente con fiebre por mordedura de rata. (De Vetter NM, Feder Jr HM, Ratzan RM: Rat bite fever caused by a kiss, Am J Emer Med 34(6):1190.e3-1190.e4, 2015. Figs. 1 y 3.)



Fig. 744.2 Vesículas hemorrágicas en el dedo gordo y el tercer dedo del pie de un paciente con fiebre por mordedura de rata avanzada. (De Elliott SP: Rat bite fever and *Streptobacillus moniliformis*, Clin Microbiol Rev 20:13-22, 2007, Fig. 3.)

polianetolsulfonato de sodio, un aditivo presente en muchos de los frascos de hemocultivo comerciales. El diagnóstico definitivo se hace cuando se recupera el microorganismo de la sangre o de líquido articular o se identifica en muestras humanas con técnicas moleculares, como el análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa, que se ha utilizado con éxito en humanos y en animales de laboratorio.

El diagnóstico del sodoku se hace sobre consideraciones clínicas, porque no hay pruebas serológicas de diagnóstico y *S. minus* no se ha cultivado en medios artificiales. Pocas veces el microorganismo puede identificarse en frotis con tinción de Gram en pus procedente del sitio de inoculación. Aproximadamente el 50% son falsos positivos a VDRL.

TRATAMIENTO

La penicilina es el fármaco de elección para ambas formas de fiebre por mordedura de rata. Se recomienda penicilina G intravenosa o penicilina G procaína intramuscular durante 7-10 días; también se ha utilizado el régimen de penicilina G intravenosa durante 5-7 días seguida de penicilina V oral durante 7 días más. La doxiciclina, la gentamicina o la estreptomicina son alternativas eficaces para pacientes alérgicos a la penicilina. Los pacientes con endocarditis por *S. moniliformis* necesitan dosis altas de penicilina G durante 4 semanas; en ocasiones es útil añadir estreptomicina o gentamicina.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 745

Viruela de los simios

David A. Hunstad

ETIOLOGÍA

Desde la erradicación de la viruela, el virus de la viruela de los simios, que causa esta enfermedad, se ha convertido, para los humanos, en el miembro más importante del género *Orthopoxvirus*. Los simios son el huésped predominante para el virus; sin embargo, puede ser endémico en ardillas indígenas de la selva tropical africana y aparece en ratas africanas, ratones, cerdos domésticos, erizos y zarigüeyas. También se ha identificado y transmitido por los perros de las praderas en Estados Unidos y ha afectado a elefantes en zoológicos. La gravedad de la infección varía en función de la cepa vírica y el huésped; por ejemplo, la enfermedad es relativamente leve en macacos *cynomolgus*, pero es grave en orangutanes.

El virus de la viruela de los simios se observó por vez primera en personas de África Oriental y Central en la década de 1970, en un momento en el que la viruela había sido erradicada de la zona. En aquel momento, la tasa de ataque secundario fue del 3% (en marcado contraste con el 80% observado en los contactos no vacunados de viruela). En los dos decenios siguientes, se observaron algunos casos, si bien en la década de 1990 se produjo un nuevo brote, en un momento en que la inmunidad frente a la viruela ya no era prevalente en la población, con una tasa de ataque secundario mayor del 75%. Se han descrito brotes de viruela de simios en Sudán. El virus de la viruela de los simios fue introducido por accidente en Estados Unidos en 2003, presumiblemente a través de roedores procedentes de Ghana que infectaron a perros de las praderas que fueron distribuidos como mascotas; este brote afectó a más de 70 personas. La transmisión primaria de la enfermedad desde el animal infectado al hombre tiene lugar por la mordedura o por el contacto del hombre con la sangre, las secreciones u otros líquidos corporales del animal infectado. La transmisión de persona a persona es infrecuente, pero se cree que ha sido una fuente importante de transmisión de casos nuevos durante el brote de Estados Unidos.

CURSO CLÍNICO

Los signos clínicos, los síntomas y el curso clínico de la viruela de los simios son parecidos a los de la viruela, aunque generalmente más suaves. Después de un período de incubación de 10-14 días, durante el que el virus se replica en los tejidos linfáticos, los seres humanos sufren un comienzo brusco de

malestar, fiebre, mialgia, cefalea y dolor de espalda grave. Puede presentarse tos no productiva, náuseas, vómitos y dolor abdominal. La linfadenopatía generalizada, un hallazgo raro en la viruela, está presente invariablemente durante las fases agudas de la viruela de los simios. Después de 2-4 días de pródromos aparece un exantema de progresión céfalocaudal. A medida que progresa la erupción, la fiebre empieza a disminuir. La erupción empieza consistiendo en máculas, pero en pocas horas se transforman en pápulas sólidas que, rápidamente, se hacen vesículas y se convierten en pústulas durante 2 o 3 días. Las lesiones de la viruela de los simios son similares a las lesiones de la varicela y tienden a presentarse en brotes (fig. 745.1). A finales de la segunda semana de enfermedad, las lesiones empiezan a desecarse, a formar costras y a desprenderse.

Debe sospecharse la viruela de los simios en cualquier niño que tiene el pródromo característico asociado con una forma atípica de varicela y una historia de contacto con perros de las praderas o mamíferos exóticos como las ratas de Gambia y las ardillas arborícolas. El diagnóstico se establece mediante el aislamiento del virus en cultivo, por demostración por reacción en cadena de la polimerasa de ADN vírico en una muestra clínica, o por la visualización microscópica de un orthopoxvirus en una muestra clínica, en ausencia de exposición a otros orthopoxvirus.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento eficaz probado para la viruela de los simios. A pesar de que hay pruebas de que la administración previa de la vacuna de la viruela es eficaz en un 85% para prevenir o atenuar la viruela de los simios, la rareza de la infección no justifica la vacunación universal. En casos de exposición conocida o en situaciones de brotes puede haber una indicación para administrar la vacuna de la viruela. Debe considerarse la vacunación de familiares próximos y trabajadores sanitarios que proporcionan asistencia sanitaria a individuos afectados. Se dice que la vacuna es preventiva si se administra dentro de las dos semanas de exposición. Tampoco deben recibir la vacuna de la viruela los individuos inmunodeprimidos y aquellos que han tenido alergias con riesgo vital al látex o a la vacuna de la viruela o a alguno de sus componentes (polimixina B, estreptomicina, tetraciclina, neomicina).

Aunque algunos datos indican que el cidofovir posee actividad *in vitro* frente al virus de la viruela de los simios, y ha sido eficaz en la prevención de esta enfermedad en animales, no hay datos que apoyen su eficacia en humanos. Se debe prestar especial atención a la higiene de la piel, mantener una nutrición e hidratación adecuadas y aplicar terapia local o sistémica en caso de infección bacteriana secundaria. Para prevenir la propagación de la enfermedad entre seres humanos debe aplicarse una combinación de procedimientos para el control de infecciones por gotitas y transmisión aérea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.



Fig. 745.1 A, Piernas y pies de un paciente con viruela de los simios. B, Piernas y pies de un paciente con viruela en una fase similar de la erupción (pústulas). (A, por cortesía de Joseph M. Harvey, doctor en Medicina; B, por cortesía de J. Nobel, Jr, doctor en Medicina, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.)

Capítulo 746

Envenenamientos

Sing-Yi Feng y Collin S. Goto

Los envenenamientos debidos a serpientes, arañas, escorpiones y otros animales venenosos pueden causar una morbilidad y mortalidad significativas, aunque la mayoría solo causan dolor e hinchazón localizados. En el informe de 2014 de la American Association of Poison Control Centers, aproximadamente 55.000 de 2,3 millones de consultas telefónicas estaban relacionadas con mordeduras y picaduras de varias criaturas, afectando aproximadamente a 18.000 niños de <19 años de edad. Hubo seis muertes, una muerte pediátrica por un envenenamiento por crótalo, cuatro muertes adultas por envenenamientos por crótalo y una muerte adulta por una picadura de himenópteros.

No todas las mordeduras de un animal venenoso son nocivas. En muchos casos no se inyecta veneno; si es así, se conocen como mordeduras secas. La mordedura seca se produce por muchos motivos, como el fallo del mecanismo de liberación del veneno o el agotamiento del veneno. Hasta el 20% de las mordeduras de Crotalidae o víboras punteadas, el 80% de las mordeduras de las serpientes coral y el 50% de todas las mordeduras de serpientes venenosas son secas.

ABORDAJE GENERAL DEL NIÑO ENVENENADO

Los niños pueden ser mordidos o picados cuando juegan y exploran el entorno. La evaluación puede ser difícil por una historia poco clara de las circunstancias y del posible organismo agresor, en particular si el niño aún no habla. Los efectos de algunas picaduras y mordeduras venenosas pueden ser relativamente más graves en niños que en adultos, ya que los niños reciben del animal agresor una carga de veneno parecida a la del adulto, pero con un menor volumen sanguíneo circulante para diluir su efecto.

Tratamiento general

La mayoría de los envenenamientos requiere el cuidado local de la herida, control del dolor y calma. Sin embargo, el niño envenenado grave puede requerir soporte avanzado como intubación intratraqueal y ventilación mecánica. Se debe obtener un acceso i.v. adecuado en una extremidad no afectada, si es posible (v. caps. 69 y 70) para proporcionar líquidos intravenosos y vasoconstrictores como sea necesario. La hipotensión precoz se debe generalmente a la vasodilatación, y debería tratarse con expansión de volumen usando un método de infusión adecuado de líquidos cristaloideos (bolos de solución salina normal de 20 ml/kg, que se repetirá hasta tres veces si es necesario). Un shock que no responda a la repleción de volumen puede requerir la adición de un fármaco vasopresivo, como epinefrina o norepinefrina (además de un antídoto del veneno, si procede). Si existe sospecha de una reacción anafiláctica al veneno se debe instaurar el tratamiento (como la administración de adrenalina) lo antes posible (v. cap. 174), junto con el antídoto.

La parte afectada del cuerpo debe quedar inmovilizada en una posición funcional y se marcarán, medirán y vigilarán las áreas de edema. Si existe un antídoto para el veneno, se iniciarán los trámites para localizar y garantizar la cantidad adecuada que necesite el paciente. En Estados Unidos, los centros regionales de toxicología, que están disponibles llamando al teléfono 1-800-222-1222, pueden facilitar los trámites, especialmente cuando la especie agresora es exótica. Las normas para administrar el antídoto deben obtenerse de un toxicólogo especializado a través del centro regional de toxicología.

Cuidado general de la herida

Las picaduras y mordeduras requieren un cuidado básico de la herida con irrigación con abundante agua corriente o solución salina normal a presión, cuando sea posible. Esto es poco práctico, en las pequeñas heridas punzantes, pero aun así deben lavarse cuidadosamente con agua y jabón. La vacunación para el tétanos se debe actualizar si fuera necesario. Las ampollas que están intactas se dejarán actuar como un vendaje natural para ayudar a prevenir la infección, mientras que las ampollas que hayan reventado deben ser desbridadas. El tejido expuesto deberá cubrirse con vendajes húmedos o secos. Las heridas necróticas, como las que se ven en algunas mordeduras de serpientes o arañas, deben desbridarse con cuidado, retirando solo el tejido claramente necrótico. Puede ser necesaria la cirugía reconstructiva en una fecha posterior con injertos de piel o injertos de músculo o tendón. No son normalmente necesarios los antibióticos profilácticos porque el veneno es

bacteriostático. Los antibióticos se reservarán para los casos de infección secundaria demostrada.

MORDEDURAS DE SERPIENTE

La mayoría de las mordeduras de serpiente son producidas por especies no venenosas y no tienen más consecuencias que las de una herida punzante potencialmente contaminada (fig. 746.1). La mayoría de las serpientes venenosas de trascendencia médica en Estados Unidos pertenecen a una de estas dos familias: Crotalinae y Elapidae (tabla 746.1). La mayor parte de las mordeduras de serpiente ocurren de abril a septiembre, cuando las serpientes están más activas. Los varones presentan el 75% de las mordeduras y los niños <5 años de edad cuentan con el 10-15%. Las mordeduras se localizan, generalmente, en las extremidades, aunque también se han descrito en otras partes del cuerpo. En Estados Unidos, aproximadamente el 98% de las mordeduras de serpientes venenosas se deben a víboras punteadas (Crotalinae). Una pequeña parte se debe a serpientes coral (Elapidae) en el sur y sudoeste, y por serpientes exóticas importadas.

Venenos y sus efectos

Los venenos de serpiente son mezclas complejas de proteínas, como enzimas que provocan la destrucción local de los tejidos y otras enzimas que pueden provocar efectos sistémicos más letales, como coagulopatía y neurotoxicidad. Los síntomas y la intensidad del envenenamiento varían en función del tipo de serpiente, de la cantidad de veneno inyectado y de la localización de la mordedura. Aproximadamente el 25% de las mordeduras de serpiente son «mordeduras secas», donde el paciente tiene la marca de los colmillos y heridas punzantes, pero no siente dolor; el edema o los efectos sistémicos no ocurren hasta que se inyecta el veneno. La mayoría de las mordeduras de víbora provocan un dolor local intenso, tumefacción y equimosis, dando lugar a una necrosis de la extremidad afectada (fig. 746.2). El dolor y la tumefacción comienzan rápidamente después de la mordedura y pueden evolucionar en horas o días. Los envenenamientos graves pueden desembocar en una coagulopatía de consumo, hipotensión y dificultad respiratoria. Por el contrario, los venenos de las Elapidae son neurotóxicos, con poco o ningún daño tisular local. Esas mordeduras causan dolor local de intensidad variable y el inicio de los efectos sistémicos puede retrasarse durante horas. Por lo general, las manifestaciones de la neurotoxicidad se deben a un bloqueo semejante al que produce el curare en la unión neuromuscular. Los síntomas suelen comenzar con la parálisis de pares craneales, como ptosis, disartria y disfagia, y pueden evolucionar a insuficiencia respiratoria y parálisis completa. Hay algunas excepciones; la mayoría de las víboras punteadas, incluyendo la serpiente de cascabel del Pacífico Sur (*Crotalus oreganus helleri*), la serpiente de cascabel diamantada del oeste (*Crotalus atrox*), la serpiente de cascabel de madera (*Crotalus horridus horridus*) y la serpiente de cascabel del Mojave (*Crotalus scutulatus*), pueden causar una neurotoxicidad intensa, como las Elapidae. Se debe consultar de forma precoz a los centros regionales de toxicología y a toxicólogos durante el curso del tratamiento.

Tratamiento

La asistencia prehospitalaria se centrará en el transporte rápido al servicio de urgencias mientras se administra tratamiento de soporte. Se retirarán las ropas apretadas, las joyas y el reloj, y la parte dañada del cuerpo se inmovilizará en una postura funcional a nivel del corazón. Muchos de los procedimientos popularizados para el tratamiento de las mordeduras de serpiente sobre el terreno, como los torniquetes, el hielo, la descarga eléctrica, la incisión y la succión, han probado ser ineficaces o dañinas.

En el hospital, el tratamiento de soporte debe continuarse mientras se hace todo lo posible para identificar la serpiente agresora y se busca el antídoto apropiado. En los envenenamientos graves, se puede necesitar un soporte respiratorio avanzado, incluyendo intubación intratraqueal y ventilación mecánica. Se establecerá un acceso intravenoso en una extremidad no afectada, se administrarán líquidos intravenosos según las necesidades y se obtendrán muestras para analítica habitual, con hemograma completo, estudios de coagulación, concentración de fibrinógeno y química sérica con creatina cinasa total. Los análisis de laboratorio se deben repetir inicialmente cada 4-6 horas para monitorizar el progreso del paciente y la respuesta al tratamiento. Si los torniquetes se ponen sobre el terreno, se quitarán con cuidado cuando se haya obtenido el acceso venoso debido a los posibles acontecimientos adversos que puedan surgir como consecuencia de una embolada súbita de veneno que se dirige hacia la circulación sistémica. La extremidad mordida se marcará en el extremo final del edema y el eritema, y se realizará una monitorización de la progresión del edema.

Es fundamental valorar la gravedad del envenenamiento, tanto en el lugar del suceso como en el hospital, para determinar el antídoto apropiado para la víctima de la mordedura de serpiente (tabla 746.2). Los antídotos son

Tabla 746.1

Principales familias de serpientes venenosas en Estados Unidos

FAMILIA	EJEMPLOS	EFFECTOS DE LA TOXINA Y OTROS COMENTARIOS	ANTÍDOTO
Crotalinae (víboras punteadas)	Cascabel (<i>Crotalus</i> y <i>Sistrurus</i> spp.), moccasin y cabeza de cobre (<i>Agiistrodon</i> spp.)	«Fosita» para detección del calor entre cada ojo y orificio nasal La toxina causa daño tisular, coagulopatía, colapso cardiovascular Excepción: serpiente de cascabel de Mojave (<i>Crotalus scutulatus</i>): veneno neurotóxico	<i>Crotalidae polyvalent immune Fab</i>
Elapidae	Serpientes coral (<i>Micruurus</i> spp.)	El veneno es neurotóxico	Antídoto (<i>Micruurus fulvius</i>)

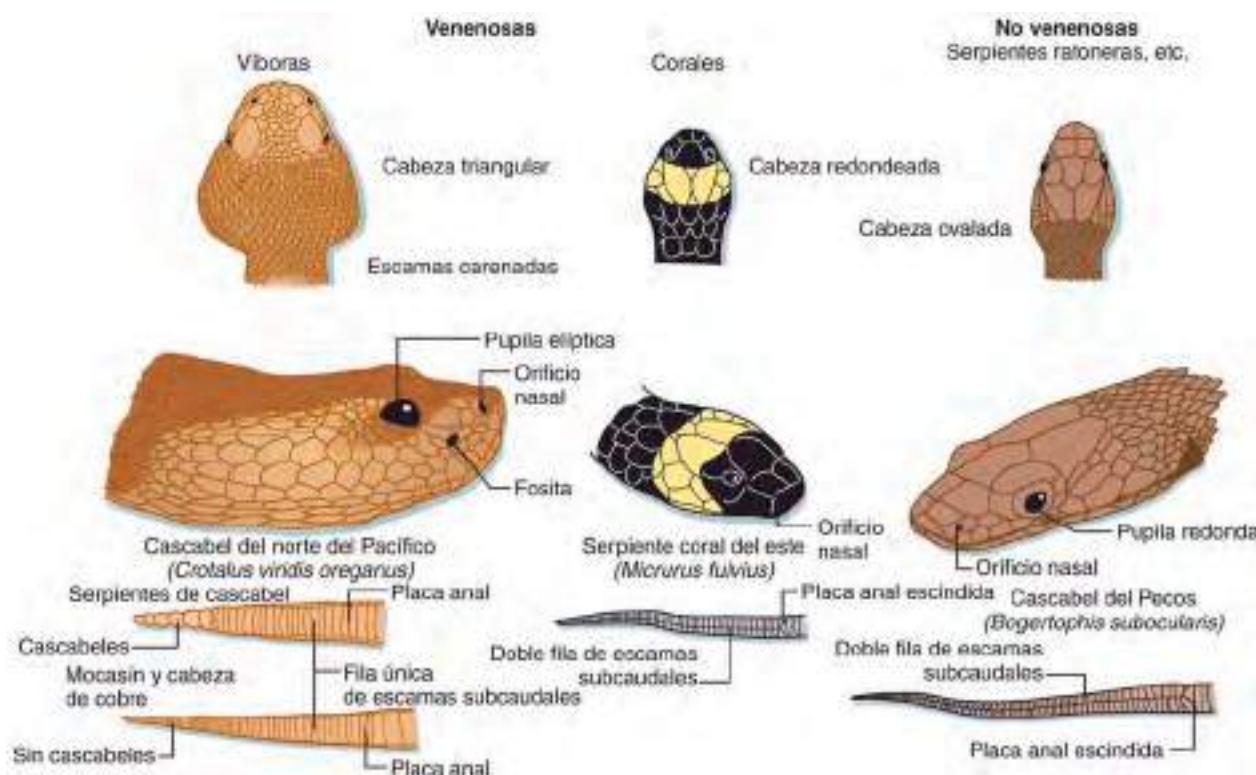


Fig. 746.1 Comparación anatómica de víboras, serpientes coral y serpientes no venenosas de Estados Unidos. (Modificada de Adams JG et al, editors: Emergency medicine, Philadelphia, 2008, WB Saunders. Dibujo de Marlin Sawyer.)



Fig. 746.2 Mordedura de una serpiente de cascabel del sur del Pacífico (*Crotalus oreganus helleri*) en un niño de 2 años. Obsérvese las marcas de los colmillos, la tumefacción y el hematoma de los tejidos (fotografía obtenida 2 horas después de la mordedura). (Por cortesía de Sean Bush, MD.)

relativamente específicos del género de la serpiente contra la que fueron diseñados. Si se determinase que el paciente requiere un antídoto, la búsqueda del antídoto apropiado comenzará tan pronto como sea posible, consultando en la farmacia hospitalaria, el centro regional de toxicología y quizás en los zoológicos y museos de la localidad que tengan serpientes cautivas, porque ahí normalmente almacenan antídotos para serpientes exóticas.

Las indicaciones para administrar el antídoto pueden consultarse en la tabla 746.3. En octubre de 2000, la Food and Drug Administration (FDA) autorizó el uso de un antídoto *Crotalidae polyvalent immune Fab* (FabAV), conocido como CroFab, para casos de envenenamiento por crótalos. El FabAV se obtiene a partir de anticuerpos ovinos al veneno de los crótalos y sustituye al antídoto anterior, a partir de inmunoglobulina completa equina. La principal ventaja de este antídoto radica en que presenta menos reacciones de hipersensibilidad, tanto inmediata como retardada. Esto es debido a que el fragmento Fab es más pequeño y, por tanto, considerablemente menos antigeno que la inmunoglobulina completa.

El FabAV se genera a partir de cuatro serpientes, tres de ellas pertenecientes al género *Crotalus* (la serpiente de cascabel diamantada del este, la serpiente de cascabel diamantada del oeste y la serpiente de cascabel del Mojave) y una del género *Agiistrodon* (serpiente moccasin de agua o boca de algodón). Es eficaz frente al veneno de todos los crótalos que pueden encontrarse en Estados Unidos. Existe reactividad cruzada del FabAV contra el veneno de las serpientes cabeza de cobre (*Agiistrodon contortrix*),

Tabla 746.2 Puntuación de la gravedad de la mordedura de serpiente e indicación del antídoto Fab para crótales (FabAV)

PUNTUACIÓN POR GRAVEDAD	CLASIFICACIÓN	SÍGNOS Y SÍNTOMAS	FabAV
0	No envenenamiento	Marcas de los colmillos, mínimo dolor	—
1	Mínimo envenenamiento	Marcas de los colmillos, dolor, 2,5-15 cm de edema, eritema en las primeras 12 horas, no síntomas sistémicos	±
2	Envenenamiento moderado	Marcas de los colmillos, 15-30 cm de edema, eritema en las primeras 12 horas, síntomas sistémicos que se pueden presentar a lo largo del tiempo con rápida progresión desde grado 1; se puede visualizar supuración sanguinolenta del sitio de la mordedura	+
3	Envenenamiento grave	Marcas de los colmillos, dolor, edema mayor de 30 cm, síntomas sistémicos, incluyendo defectos de la coagulación después de la mordedura de la víbora punteada; signos de los grados 1 y 2 con rápida progresión, con signos y síntomas inmediatos	++
4	Envenenamiento muy grave	La reacción local evoluciona rápidamente; el edema puede afectar al tronco ipsilateral; equimosis, necrosis y se desarrollan vesículas y ampollas; debido a la restricción de los planos musculares, la presión puede ser lo suficientemente grande como para restringir el flujo arterial	+++

Adaptada de Dart RC, Hurlbut KM, Garcia R, Boren J: Validation of a Severity Score for the Assessment of Crotalid Snakebite, Ann Emerg Med 27(3):321-326, 1996.

Tabla 746.3 Guía de dosificación del antídoto Fab de crótales

DOSIS	RECOMENDACIONES
Dosis inicial: 4-6 viales i.v.	<ul style="list-style-type: none"> Reconstituir cada vial de FabAV en 10 ml de agua estéril para la inyección y mezclarlo agitando cuidadosamente Diluir los 4-6 viales de FabAV reconstituidos en 250 ml de suero fisiológico Infundir FabAV i.v. durante 1 h Empezar con un ritmo de infusión lento de 25-50 ml/h durante 10 min Si no sucede ninguna reacción alérgica aguda, aumentar el ritmo a 250 ml/h hasta completar la infusión Observar durante 1 h después de la dosis inicial para control del envenenamiento Repetir los 4-6 viales de FabAV tantas veces como sea necesario hasta alcanzar el control inicial
Dosis de mantenimiento: 2 viales i.v. cada 6 h x 3 dosis	<ul style="list-style-type: none"> Monitorizar la toxicidad tardía o recurrente que requiera más FavAV Las dosis de antídoto requeridas dependen de la respuesta individual del paciente y del curso clínico Puede ser que los pacientes con envenenamiento leve no requieran dosis de mantenimiento tras la dosis inicial

Adaptada de Goto CS, Feng SY: Crotalidae polyvalent immune Fab for the treatment of pediatric crotaline envenomations, Ped Emerg Care 25(4):273-279, 2009.

ya que suelen provocar pocos síntomas sistémicos y menos gravedad del daño tisular local. La mayoría de los envenenamientos por estas serpientes solo producen inflamación tisular, equimosis y dolor local y, por lo general, evolucionan favorablemente con un buen tratamiento de soporte y control del dolor. Cualquier niño con signos de toxicidad sistémica debe ser tratado con FabAV.

La dosis inicial del FabAV pretende el control de los síntomas (edema tisular progresivo, trombocitopenia, coagulopatía, neurotoxicidad o toxicidad sistémica). La dosis se repite hasta que se alcanza el control inicial de la toxicidad (tabla 746.3). Se deberán necesitar dosis siguientes de mantenimiento para prevenir o tratar la recurrencia de los efectos del veneno, ya que, debido a su pequeño tamaño molecular, la semivida del FabAV es sustancialmente más corta que la de los componentes del veneno de los crótales. Los pacientes que hayan sufrido un envenenamiento grave deben ser vigilados a largo plazo para descartar la aparición de alteraciones hematológicas tardías (coagulopatía), que pueden aparecer hasta dos semanas des-

Tabla 746.4 Indicaciones para la administración de dosis adicionales de antídoto en pacientes con coagulopatía o trombocitopenia recurrente tras el control inicial

- Indicios de hemorragia clínicamente significativa
- Recuento de plaquetas por debajo de 25.000/mm³
- Razón normalizada internacional (INR) >3
- Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) >50 segundos
- Fibrinógeno <50 mg/dl
- Presencia de coagulopatía multifactorial
- Tendencia a empeorar en un paciente con una coagulopatía grave previa
- Conducta con riesgo elevado de traumatismos
- Ciertas comorbilidades (p. ej., vasculitis sistémicas, trastornos que cursan con convulsiones, accidente cerebrovascular previo)

De Norris RL, Bush SP, Smith J: Bites by venomous reptiles in Canada, the U.S. and Mexico. En Auerbach PS, editor: *Wilderness medicine*, ed 6, Philadelphia, 2012, Elsevier.

pués de la mordedura. Aunque normalmente se trata de coagulopatías leves, solo identificables por la analítica y sin hemorragias clínicas, se han descrito algunos casos de hemorragias graves diferidas. Se valorará la administración de dosis adicionales de antídoto en caso de coagulopatía de aparición tardía o recurrente, como se esquematiza en la tabla 746.4.

El envenenamiento de las extremidades puede simular un síndrome compartimental, con dolor y edema graves. Es importante tratar a estos pacientes de forma intensiva con FabAV y opioides para controlar el dolor y el edema tan grave. Aunque se propuso en alguna ocasión la fasciotomía para el tratamiento de las mordeduras por crótales en las extremidades, es ahora un tratamiento de último recurso, solo empleado si la terapia intensiva con FabAV no es capaz de parar la progresión del dolor y el edema y se diagnostica un verdadero síndrome compartimental con la medición de la presión intracompartimental.

Se ha recomendado el antídoto (*Micrurus fulvius*) para el tratamiento del envenenamiento por la serpiente coral oriental (*Micrurus fulvius*) y la serpiente coral de Texas (*Micrurus tener*). Las indicaciones para este antídoto incluyen parestesias, arrastrar las palabras, dificultad respiratoria, debilidad muscular y fasciculaciones. Sin embargo, el antídoto puede no estar disponible desde que el fabricante paró la producción temporalmente. No se sabe cuándo estará disponible un nuevo suministro. El tratamiento de soporte respiratorio, que incluye intubación intratraqueal y ventilación mecánica para la insuficiencia respiratoria, permanece como el pilar del tratamiento.

Destino del paciente

Si, después de una observación de 6-8 horas, el niño solo presenta una herida punzante producida por colmillos y sin síntomas locales o sistémicos, las heridas se pueden considerar mordeduras secas y se puede dar el alta al niño



Fig. 746.3 Araña viuda negra hembra (*Latrodectus mactans*). Obsérvese la marca en forma de reloj de arena localizada en la parte inferior del abdomen. (De los Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, Image #5449.)



Fig. 746.4 Araña reclusa macho (*Loxosceles* spp.). Obsérvese la marca distintiva con forma de violín en el dorso del céfalo-tórax. (Por cortesía de Michael Cardwell/Extreme Wildlife Photography.)

de forma segura. Los pacientes con toxicidad significativa, y aquellos que requieren tratamiento con el antídoto, se deben ingresar en el hospital. Los pacientes con antecedente de mordedura de serpiente coral oriental se deben ingresar para monitorizarlos durante 24 horas y observar si hay toxicidad neurológica, para administrar soporte respiratorio si fuera necesario. Los niños se deben ingresar en la unidad de cuidados intensivos si desarrollan una toxicidad tisular local grave y progresiva o evidencia de toxicidad sistémica como coagulopatía, neurotoxicidad, inestabilidad hemodinámica o dificultad respiratoria.

PICADURAS DE ARÁCNIDOS

En Estados Unidos se han identificado 18 géneros de arañas que pueden causar un envenenamiento significativo. Las arañas con importancia en Estados Unidos son las especies de *Latrodectus* (araña viuda negra) y las especies de *Loxosceles* (araña reclusa parda o con lomo de violín).

Arañas *Latrodecus*

Las especies de *Latrodectus* se encuentran por todo Estados Unidos y son *L. mactans*, fig. 746.9 (araña viuda negra), *L. hesperus* (viuda negra del oeste), *L. bishop* (araña viuda roja), *L. variolus* y *L. geometricus* (araña viuda marrón). Son autóctonas de cada estado, excepto Alaska. La clásica marca en forma de reloj de arena se encuentra solamente en *L. mactans*. Les gusta vivir cerca del suelo, en áreas apartadas y débilmente iluminadas como graneros, cobertizos y garajes.

Venenos y efectos

Las arañas *Latrodectus* poseen venenos que actúan en las sinapsis del sistema nervioso neuromuscular y autónomo, provocando una liberación excesiva de neurotransmisores. Todas las arañas viudas poseen venenos muy parecidos y la neurotoxina α -latrotoxina es la más importante.

Las picaduras de las arañas neurotóxicas tienden a ser muy dolorosas y a menudo se ha podido ver a la araña agresora. Los efectos sistémicos consisten en hipotensión, taquicardia, bradicardia, hipersalivación, diaforesis y espasmos musculares difusos. Las náuseas, los vómitos, el dolor abdominal, y el abdomen en tabla pueden simular una apendicitis u otra urgencia abdominal aguda.

Tratamiento

El tratamiento del envenenamiento por una araña neurotóxica se centra en las medidas sintomáticas apropiadas. Se deben utilizar dosis elevadas de analgésicos opioides y benzodiacepinas para aliviar el dolor grave y los espasmos musculares. El antídoto para *Latrodectus* (Wyeth) es derivado del caballo y se considera que revierte los efectos sistémicos graves del envenenamiento por arañas viudas. Aunque es efectiva, se asocia con anafilaxia, enfermedad del suero y reacciones anafilácticas, por lo que solo se reserva para pacientes de alto riesgo como las embarazadas con riesgo de aborto espontáneo debido a la gravedad del dolor. La eficacia se aprecia en la hora siguiente a la administración, con reversión de la toxicidad sistémica y alivio del dolor. En ocasiones, es necesario usar un segundo vial. Debido a la posibilidad de reacciones graves potencialmente mortales, se deben considerar cuidadosamente

los riesgos y beneficios y se debe infundir el antídoto despacio con una monitorización continua y estando preparado para tratar la anafilaxia que pudiera ocurrir.

Arañas *Loxosceles* Venenos y sus efectos

Las arañas que son más llamativas, por su potencial dermonecrótico, son las arañas reclusas del género *Loxosceles*. El miembro mejor conocido de este género es la reclusa parda (*Loxosceles reclusa*; fig. 746.4), muy extendida en las zonas del medio oeste y sur de Estados Unidos. El veneno de las arañas *Loxosceles* contiene una fosfolipasa, la esfingomielinasa D, así como una hialuronidasa. La hialuronidasa hace que se difunda el factor que permite al veneno penetrar en los tejidos, pero no induce el daño tisular. La esfingomielinasa D provoca necrosis, hemólisis de los glóbulos rojos y liberación serotoninérgica de las plaquetas. La picadura de esta araña es normalmente indolora y pasa inicialmente desapercibida. Unas horas más tarde, el área comienza a ampollararse, a sangrar y a doler. En un día o dos, el área se ulcerá y desarrolla una necrosis violácea con equimosis circundante y un borde de isquemia pálida (reacción «roja, blanca y azul»). La lesión puede expandirse poco a poco en días o semanas sucesivos hasta que el tejido necrótico se desprende y comienza la cicatrización (fig. 746.5).

Los casos raros de aracnidismo sistémico son más frecuentes en niños pequeños. Los pacientes acuden con toxicidad sistémica, con fiebre, náuseas, malestar, erupción macular difusa y petequias; y puede asociarse a hemólisis, coagulopatía o insuficiencia renal.

En el caso de lesiones dermatológicas necróticas sin identificar a una araña como culpable, se debe realizar un exhaustivo diagnóstico diferencial para garantizar que se trata correctamente la auténtica causa. El diagnóstico diferencial incluye las infecciones cutáneas (sobre todo las producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; v. cap. 208), el pioderma gangrenoso y el ectima gangrenoso.

Tratamiento

El tratamiento de las picaduras por arañas necrotizantes consiste en un buen cuidado de la herida, actualizar el estado vacunal del témanos y administrar antibióticos si se sospecha una infección bacteriana secundaria. Debe realizarse limpieza diaria de la herida y entabillado de la zona afectada hasta la cicatrización.

No hay un tratamiento de eficacia demostrada para limitar la extensión de la necrosis después de la picadura de una araña reclusa, incluyendo esteroides, dapsona, colchicina, ciproheptadina, nitroglicerina, oxígeno hiperbárico y escisión del tejido. El pilar principal del tratamiento es el cuidado meticoloso de la herida; las lesiones grandes pueden requerir un cierre secundario posterior con injertos cutáneos después de limpiar los bordes.

Los niños con signos y síntomas de loxocelismo sistémico deben ser ingresados en el hospital para tratamiento de soporte de la hipovolemia, coagulopatía, hemólisis e insuficiencia renal aguda. No existe un antídoto comercializado en Estados Unidos para el tratamiento de picaduras de arañas necrotizantes como las de la especie *Loxosceles*.



Fig. 746.5 Progresión del loxoscelismo cutáneo en un paciente brasileño que sufrió una picadura dentro de su casa mientras se ponía una camiseta. Ulceración y necrosis en el primer día (A), a los 9 días (B), a los 16 días (C) y a los 25 días (D). (De Isbister G, Fan HW: Spider bite, Lancet 378:2039-2046, 2011, Fig. 3. Fotografías de Ceila MS Malaque.)

Destino del paciente

Las víctimas de picaduras con lesiones cutáneas necrosantes precisan vigilancia frecuente ambulatoria de la herida para determinar la progresión de la lesión. Los niños con una dermonecrosis rápidamente progresiva o toxicidad sistémica deben ingresar en el hospital para terapia de soporte, que puede incluir ingreso en la unidad de cuidados intensivos para el tratamiento de la hemólisis, coagulopatía, insuficiencia renal o hipotensión.

PICADURAS DE ESCORPIONES

Hay más de 650 especies de escorpiones en todo el mundo, algunas de las cuales son capaces de causar envenenamientos graves o letales. En Estados Unidos, hay dos escorpiones de importancia médica: *Centruroides exilicauda* (escorpión de corteza) y *Centruroides vittatus*. La mayoría de los envenenamientos por escorpión ocurren en el sudoeste de Estados Unidos, y la muerte es rara. En otras regiones del mundo, especialmente Latinoamérica, África, Oriente Medio y Asia, hay varios escorpiones que han causado víctimas mortales.

Venenos y sus efectos

El veneno de los escorpiones *Centruroides* contienen fosfolipasa, acetilcolinesterasa, hialuronidasa, serotonina y neurotoxinas, que provocan un dolor grave y parestesias, así como síntomas sistémicos de una excesiva despolarización nerviosa y liberación de acetilcolina y catecolaminas. Las manifestaciones de las picaduras de escorpión en los niños pueden ser leves o graves y pueden producir una toxicidad autonómica y somática. La toxicidad autonómica incluye hipertensión, taquicardia, hipersalivación, emesis, diaforesis y broncoconstricción, aunque la insuficiencia respiratoria es rara. La toxicidad somática motora produce ataxia, fasciculaciones, mioclonias y opsoclonías. Los pacientes normalmente están inquietos y agitados, y puede ocurrir una disfunción de pares craneales.

Tratamiento

La mayoría de las picaduras por escorpión no producen efectos graves y solo requieren cuidado de la herida y analgésicos administrados por vía oral. Sin embargo, los pacientes con síntomas más graves pueden requerir opioides intravenosos para analgesia y benzodiacepinas para espasmos o grave agitación muscular.

En agosto de 2011, la FDA aprobó un antídoto específico de escorpión de corteza, Anascorp (Bioclon, México). Este antídoto se recomienda para

pacientes críticos con neurotoxicidad u otros síntomas graves, incluido el dolor intratable que no responde a las dosis adecuadas de analgésicos opioides. Los niños pequeños tienen más probabilidades que los adultos de desarrollar estos síntomas tan graves. Es mejor discutir la administración del antídoto con el centro regional de control de toxicología para obtener orientación.

Destino del paciente

Los pacientes que han tenido picaduras leves de escorpión, con efectos locales solamente, pueden ser dados de alta de forma segura con instrucciones del cuidado de las heridas, analgésicos y seguimiento ambulatorio cercano. Los pacientes con síntomas evolutivos, dolor intratable, neurotoxicidad u otra toxicidad sistémica deben ser ingresados en el hospital, especialmente si se considera el antídoto de escorpión. Las personas con toxicidad grave deben ser ingresadas en una unidad de cuidados intensivos.

PICADURAS DE HIMENÓPTEROS

Entre los insectos del orden de los himenópteros se engloba a hormigas que pican, abejas y avispas, que se caracterizan por la existencia de un ovípositor modificado (aguijón) en el extremo del abdomen a través del cual inyectan el veneno. Se pueden localizar varios miembros de este orden por todo el mundo.

Venenos y sus efectos

Los venenos de los himenópteros son una combinación compleja de proteínas, enzimas y sustancias vasoactivas, que pueden provocar daño tisular local e inflamación. La mayoría de las picaduras solo causan dolor, enrojecimiento y tumefacción locales, seguidos por prurito y resolución del cuadro. Algunos pacientes presentan una extensa reacción local en la cual la tumefacción avanza más allá del lugar de la picadura, afectando incluso a toda la extremidad. Entre el 0,4% y el 0,8% de los niños y el 3% de los adultos tienen riesgo de sufrir reacciones alérgicas agudas potencialmente mortales por sensibilidad al veneno de himenópteros. Las muertes por veneno de himenópteros debidas a anafilaxis, han sido una importante causa de mortalidad; sin embargo, desde 2008 a 2011 solo se ha informado de dos muertes debido al veneno de los himenópteros en los centros toxicológicos de control en Estados Unidos (v. cap. 171). Después de las picaduras de himenópteros se han descrito algunos casos raros de enfermedad del suero diferida (v. cap. 175). Las abejas africanizadas (*Apis mellifera scutellata*), un

híbrido agresivo de especies de abejas occidentales con especies de abeja de África, pueden causar episodios de picaduras masivas con toxicidad sistémica del veneno con hipotensión, insuficiencia respiratoria, shock, hemólisis e insuficiencia renal.

Tratamiento

Los niños que presentan reacciones locales típicas pueden tratarse con tratamiento de soporte, que incluye analgésicos y antihistamínicos según necesidades. Los niños que presentan reacciones locales más extensas deberían recibir un ciclo de corticoides orales; se les entregará una prescripción de un estuche de autoinyector de epinefrina con las instrucciones de uso pertinentes antes del alta. Los pacientes que acudan con urticaria, angioedema, sibilancias o hipotensión deben recibir tratamiento de soporte intensivo incluyendo la terapia estándar para la anafilaxia con epinefrina intramuscular, corticoides, antihistamínicos, líquidos intravenosos, oxígeno y manejo de la vía aérea según necesidades (v. cap. 174). Los niños que presenten episodios de picaduras masivas pueden necesitar reanimación en cuidados intensivos.

Destino del paciente

Los niños que presenten reacciones locales pueden ser dados de alta con cuidados continuados ambulatorios con analgésicos y antihistamínicos. Las decisiones de alta más difíciles tienen que ver con los niños que presentan manifestaciones sistémicas. Los niños que presenten solo urticaria difusa, y estén estables después de un período de observación, pueden ser dados de alta continuando con un ciclo corto de antihistamínicos y esteroides, y llevarán el kit para autoadministración de epinefrina. Estos niños presentan un riesgo bajo de progresión a anafilaxia sistémica con picaduras futuras. Los niños que presenten más que una simple urticaria (p. ej., sibilancias, signos de edema laríngeo o inestabilidad cardiovascular) deberán ser tratados de forma intensiva y quedar ingresados durante al menos 24 horas de observación. Deben ser derivados a un alergólogo para las pruebas de sensibilidad/alergia a venenos de himenópteros y posible immunoterapia. La inmunoterapia reduce el riesgo de anafilaxia sistémica por picaduras futuras en pacientes de alto riesgo desde un 30-60% hasta <5%.

ENVENENAMIENTO POR ANIMALES MARINOS

Las clases de animales marinos venenosos que causan la mayor morbilidad y mortalidad en humanos son la Cnidaria (incluyendo la medusa, la carabela portuguesa, la botella azul del Pacífico, la coral de fuego, las ortigas de mar, las anémonas y otros), moluscos (el pulpo de anillos azules y los caracoles cónicos), Chondrichthyes (la pastinaca) y los miembros de la familia Scorpaeidae (el pez león, el pez escorpión y el pez piedra).

Venenos y sus efectos

Todos los miembros de Cnidaria tienen unas células especiales que producen picor, llamadas nematocistos. Estas células contienen un túbulo muy plegado que descarga cuando entra en contacto con algo, penetra la piel e inyecta el veneno. El veneno es antigenético y puede producir necrosis dérmica, hemólisis, cardiotoxicidad o neuropatía, según la especie. La avispa de mar del Pacífico (*Chironex fleckeri*), cuyo veneno es cardiotóxico, causa picaduras que son rápidamente mortales debido a que produce una parada cardiaca y edema pulmonar. Aunque se han registrado anafilaxias graves por picaduras de medusas en aguas costeras de Estados Unidos, estos hechos son raros. Para los médicos del continente americano, lo más importante en los casos de envenenamiento por Cnidaria es el dolor localizado, que puede estar asociado con parestesias y prurito. Ocasionalmente, las víctimas pueden tener síntomas sistémicos como náuseas, vómitos, cefalea y escalofríos.

El phylum Mollusca incluye pulpos y caracoles cónicos (*Conus sp.*). El pulpo con importancia toxicológica es la *Hapalochlaena maculosa* (pulpo de anillos azules), que se encuentra principalmente en aguas australianas. El pulpo de anillos azules secreta tetrodotoxina (la misma toxina que se encuentra en el pez globo) en su glándula salival. La picadura del pulpo perfora la piel y libera la tetrodotoxina. La tetrodotoxina bloquea los canales de sodio en las neuronas, lo que lleva a la parálisis. El veneno también contiene otras toxinas, incluidos agentes vasoactivos y enzimas que causan daño tisular local. Los caracoles cónicos tienen una trompa hueca con un diente que se puede extender para inyectar veneno en la víctima. El veneno de la especie

Conus contiene conotoxinas que se dirigen a múltiples receptores, incluidos los receptores de voltaje, de unión y los mediados por G. Las conotoxinas causan una variedad de síntomas que incluyen dolor intenso, debilidad, isquemia tisular, cianosis y entumecimiento. Los síntomas sistémicos suelen ser neurológicos e incluyen afonía, afasia, debilidad, parálisis, insuficiencia respiratoria, colapso cardiovascular y, en última instancia, la muerte.

La **pastinaca** tiene una espina afilada con sierra hacia atrás y una glándula con veneno asociada a ella en la base de su cola. El envenenamiento ocurre normalmente cuando la víctima pisa al animal, oculto bajo la arena, y su cola se gira para perforar la extremidad inferior. Las lesiones consisten en laceraciones dentadas provocadas por la espina, a menudo con retención de restos (fragmentos de espina, tejido glandular y arena). El veneno tiene propiedades vasoconstrictoras que pueden dar lugar a necrosis tisular y problemas de cicatrización de la herida. Hay que destacar que los envenenamientos por pastinaca producen dolor inmediato e intenso en el sitio de la lesión durante 24-48 horas. Algunos pacientes también tienen náuseas, vómitos y calambres musculares. Rara vez ocurre hipotensión o convulsiones.

Los Scorpaeidae presentan espinas con veneno dorsales, pélvicas y anales que se erizan cuando el animal se siente amenazado. Las glándulas venenosas asociadas a esas espinas contienen múltiples toxinas, enzimas y sustancias vasoconstrictoras. El envenenamiento produce dolor intenso inmediato, que puede persistir durante horas o días. Las víctimas pueden sufrir destrucción intensa del tejido local, y son frecuentes las sobreinfecciones. Los síntomas generales incluyen diaforesis, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, calambres musculares y cefalea. En casos graves, se ha descrito que puede ocurrir parálisis, insuficiencia respiratoria, hipotensión, arritmias y colapso cardiovascular.

Tratamiento

El tratamiento de las picaduras por Cnidaria debe comenzar inmediatamente tras el envenenamiento. Empapar el sitio de la picadura con vinagre ha demostrado inhibir la descarga de los nematocistos. Los trozos de tentáculo visibles se deben extraer con una mano enguantada o con pinzas, y los fragmentos microscópicos pueden eliminarse rasurando suavemente la zona afectada. Los remedios populares, tales como frotar la picadura con arena y aplicar orina, no son útiles y pueden producir más irritación. La aplicación de productos blandidores de carne generalmente no es eficaz. Los antihistamínicos y los corticoides están indicados para la tumefacción y la urticaria. En caso de una anafilaxia aguda se debe administrar adrenalina intramuscular. Los antibióticos no son necesarios normalmente.

Los pacientes que han sido envenenados por Mollusca deben recibir tratamiento de soporte. No hay antídotos disponibles ni para el pulpo de anillos azules ni para los caracoles cónicos. Se debe proporcionar un control adecuado del dolor según sea necesario. Es posible que se requiera apoyo cardiovascular y la toxicidad neurológica grave, como la insuficiencia respiratoria, se debe controlar mediante el manejo de las vías respiratorias y la ventilación mecánica.

El tratamiento de las picaduras de pastinaca y Scorpaeidae es similar. Esas toxinas son termolábiles y la inmersión en agua caliente (42 °C aproximadamente) durante 30-60 minutos desnaturaliza los componentes proteicos y disminuye el dolor de forma significativa. Las heridas deben limpiarse bien y explorarse con anestesia local o regional para descartar la retención de la espina o los fragmentos del tegumento. Las espinas de la pastinaca son radiopacas y pueden verse en las radiografías o también pueden identificarse mediante ecografías. Las laceraciones se tratarán con cierre primario diferido o se permitirá cicatrizar por segunda intención. La analgesia sistémica se administrará si es necesario. El umbral para administrar antibióticos profilácticos que cubran estafilococos, estreptococos y vibrios debe ser bajo, debido al riesgo de infección bacteriana secundaria, y las heridas se revisarán diariamente durante varios días. Hay disponible un antídoto Fab equino para el pez piedra para los envenenamientos graves con toxicidad sistémica o dolor refractario al tratamiento.

Destino del paciente

Después de atender la herida y administrar una analgesia efectiva, la mayoría de las víctimas pueden ser dadas de alta. Si hay efectos sistémicos, el paciente quedará ingresado para vigilancia y tratamiento si procede.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Medicina de laboratorio

Capítulo 747

Pruebas de laboratorio en lactantes y niños

Stanley F. Lo

Los «valores normales» (**intervalos de referencia**) son difíciles de establecer en la población pediátrica. Las diferencias en composición genética, desarrollo fisiológico, influencias medioambientales y enfermedades subclínicas son variables que hay que tener en cuenta a la hora de determinar esos intervalos. Otro factor a considerar es la división de la población por sexos y por edades. El intervalo de referencia más utilizado se expresa como la **media** de la población de referencia ± 2 desviaciones estándar (DE). Esto es aceptable cuando la distribución de los resultados para la población investigada es esencialmente gaussiana (normal). La natremia en niños, bajo un control estricto por parte de mecanismos fisiológicos, presenta una distribución prácticamente gaussiana, y el valor medio ± 2 DE da un intervalo muy cercano al que realmente se observa en el 95% de los niños (tabla 747.1). Sin embargo, no todos los analitos presentan una distribución gaussiana. El nivel plasmático de creatina cinasa, que está sujeto a diferentes factores y no controlado de forma estricta por ningún mecanismo fisiológico, no la presenta, como se puede comprobar por el hecho de que el intervalo realmente observado no coincide con el que cabría prever a partir del valor medio ± 2 DE. En estos casos se suele emplear un intervalo de referencia que defina los percentiles 2,5-97,5.

Los **límites de referencia** se suelen establecer a partir de grandes estudios con grandes poblaciones. Algunos ejemplos de estos límites de referencia son los establecidos para el colesterol, las lipoproteínas y la bilirrubina neonatal. Los pacientes que presenten valores fuera de estos límites tienen más riesgo de padecer futuras enfermedades. Una última modificación a la hora de informar de los intervalos normales es en cuanto a los estadios de maduración sexual de Tanner (escala de valoración de la madurez sexual), algo especialmente útil en la evaluación de la función gonadal e hipofisaria.

El establecimiento de intervalos de referencia comunes sigue siendo un objetivo complejo. Aunque los resultados de algunos pacientes son directamente comparables entre laboratorios y métodos, la mayoría no lo son. La interpretación de los resultados debe tener en cuenta cuándo se realizó el análisis y con qué métodos. Se siguen desarrollando lentamente **métodos de más alto nivel**, más precisos y exactos, que serán fundamentales para la estandarización de los análisis y el establecimiento de intervalos de referencia comunes.

PRECISIÓN Y FIABILIDAD DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

La precisión técnica, o fidelidad, es un factor importante que debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados de estas pruebas. Dados los avances que se han producido en los métodos analíticos y en la eliminación de artefactos, la precisión está limitada fundamentalmente por su fiabilidad. La **precisión** es el grado en el cual el resultado de la prueba se aproxima al valor real, mientras que la **fiabilidad** es el grado de reproducibilidad de un resultado. Ninguna prueba de laboratorio puede tener mayor validez que fiabilidad. El análisis de la fiabilidad mediante medidas repetidas de una sola muestra da lugar a una distribución gaussiana con una media y una DE. Se calcula mediante el coeficiente de variación (CV):

$$CV = \frac{DE}{\text{media}} \times 100$$

No es probable que el CV sea un valor constante a lo largo del intervalo de valores obtenidos en una prueba clínica, pero es aproximadamente el 5% en el intervalo normal. Generalmente no se informa del CV en los resultados, pero el laboratorio conoce siempre este valor. Es especialmente importan-

te para determinar el significado de los cambios en los resultados de las pruebas. Por ejemplo, es frecuente en la práctica clínica tener que valorar la hepatotoxicidad producida por un determinado tratamiento farmacológico en función de los valores plasmáticos de alanina transaminasa (aminotransferasa) (ALT). Si el nivel plasmático de ALT aumenta de 25 unidades/l a 40 unidades/l, ¿se trata de un cambio significativo? El CV para la ALT es del 7%. Utilizando el valor obtenido $\pm 2 \times CV$ para calcular los extremos de la imprecisión, es improbable que un valor de 25 unidades/l se corresponda con una concentración real >29 unidades/l, y que es improbable que un valor de 40 unidades/l corresponda a una concentración real <34 unidades/l. Por tanto, el cambio observado en el valor obtenido en la prueba probablemente corresponda a un cambio real en los niveles circulantes de ALT. Estaría indicado el seguimiento de estos niveles aunque ambos valores estuviesen dentro de los límites normales. *Probablemente* es solo eso: una probabilidad. La variabilidad biológica implica que los resultados obtenidos dos veces consecutivas en una misma prueba de laboratorio pueden indicar una tendencia que luego desaparecerá al repetir la prueba una tercera vez.

La fiabilidad de una prueba de laboratorio puede también informarse dando los *límites de confianza* de un determinado resultado. Generalmente se utilizan intervalos de confianza al 95%, lo que quiere decir que existe una probabilidad del 95% de que el resultado obtenido esté dentro de los dos límites del intervalo informado. Los límites del intervalo de confianza se calculan utilizando la media y la DE obtenidas a partir de las repeticiones de una misma prueba:

$$\text{Límites del intervalo de confianza al } 95\% = \text{media} \pm t \times \text{DE}$$

donde t es una constante derivada del número de veces que se ha realizado la prueba. En la mayoría de los casos $t = 2$.

La precisión se expresa determinando la diferencia, o **sesgo**, entre los resultados a partir de un estudio comparativo y un método de **referencia** o **definitivo**. Éste proporciona resultados de mayor exactitud y precisión que los del laboratorio clínico. Cuando se aplican estos métodos, junto con materiales de gran nivel de purificación (p. ej., Standard Reference Materials del National Institute of Standards and Technology) para establecer los valores de los calibradores de los análisis empleados en el laboratorio clínico, mejora la precisión de los resultados de los pacientes. Algunos ejemplos de análisis que han mejorado su precisión son los de la creatinina, la hemoglobina A_{1c} y la bilirrubina neonatal.

SENSIBILIDAD, VALIDEZ Y OBJETIVO DE LA PRUEBA

Hay casos en los que la sensibilidad y la validez de una prueba de laboratorio aumentan o disminuyen en función del objetivo clínico de la prueba. Por ejemplo, la cromatografía de intercambio de iones de aminoácidos plasmáticos para el diagnóstico de metabolopatía congénita se realiza generalmente con una sensibilidad que permite la medición de todos los aminoácidos con un único procedimiento estándar. El intervalo de valores es de aproximadamente 20-800 $\mu\text{mol/l}$ y la validez de la prueba es mala, con valores $\leq 20 \mu\text{mol/l}$. La detección de homocisteína en esta prueba es sugestiva de una metabolopatía congénita que afecta al metabolismo de la metionina. Cuando se ajusta el análisis para lograr una mayor sensibilidad se puede medir exactamente la homocisteína en el plasma normal (3-12 $\mu\text{mol/l}$). Esta prueba más sensible se utiliza para evaluar el estado de la cobalamina y en el análisis de los factores de riesgo de aterosclerosis.

VALOR PREDICTIVO DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

El valor predictivo (VP) se refiere a la utilidad de una prueba en función de su **sensibilidad** (capacidad de detectar una enfermedad) y su **especificidad** (capacidad para detectar la ausencia)

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Número de resultados positivos en la prueba}}{\text{Número total de sujetos que sufren la enfermedad}} \times 100$$

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Número de resultados negativos en la prueba}}{\text{Número total de sujetos sin la enfermedad}} \times 100$$

Tabla 747.1

Valores de laboratorio gaussianos y no gaussianos en 458 escolares sanos con edades comprendidas entre 7 y 14 años

	SODIO SÉRICO (mmol/l)	CREATINA CINASA sérica (U/l)
Media	141	68
DE	1,7	34
Media ±2 DE	138-144	0-136
Intervalo del 95% real	137-144	24-162

DE, desviación estándar.

$$\text{VP de un resultado positivo} = \frac{\text{Resultados positivos verdaderos}}{\text{Número total de resultados positivos}} \times 100$$

$$\text{VP de un resultado negativo} = \frac{\text{Resultados negativos verdaderos}}{\text{Número total de resultados negativos}} \times 100$$

Los problemas que se plantean a la hora de determinar el VP de una prueba son los resultados falsos positivos y falsos negativos. Este tipo de resultados es de gran importancia a la hora de interpretar los resultados de las pruebas de detección selectiva (*screening*) en general y, específicamente, de las pruebas de detección selectiva en neonatos.

La prueba para la determinación de la seropositividad del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un buen ejemplo. Si partimos de los supuestos de que aproximadamente 1.100.000 de los 284.000.000 de personas que viven en EE.UU. están infectadas por VIH (prevalencia = 0,39%) y de que el 90% de los sujetos infectados tiene anticuerpos para el VIH, podemos considerar, en principio, que la prueba es útil si tiene una sensibilidad del 99% y una especificidad del 99,5% (v. cap. 302). Si toda la población de EE.UU. se sometiera a la prueba sería posible detectar a la mayoría de las personas infectadas por VIH.

$$1.100.000 \times 0,9 \times 0,99 = 980.100 (89,1\%)$$

Sin embargo, habría 119.900 resultados falsos negativos. Incluso con una especificidad del 99,5% el número de resultados falsos positivos sería mayor que el número de resultados positivos verdaderos:

$$284.000.000 \times 0,005 = 1.420.000$$

Además habría 281.480.000 resultados negativos verdaderos.

$$\text{VP de un resultado positivo} = \frac{980.100}{(980.100 + 1.420.000)} \times 100 = 41\%$$

$$\text{VP de un resultado negativo} = \frac{281.480.000}{(281.480.000 + 119.900)} \times 100 = 99,96\%$$

Si tenemos en cuenta el elevado coste económico que conlleva el seguimiento de los sujetos que han dado un resultado falso positivo, la angustia producida en el individuo por este tipo de resultado y la falta de una terapia eficaz para la enfermedad, es fácil comprender por qué se concedió tan poca importancia a las pruebas de detección selectiva del VIH en la población general cuando se descubrió el SIDA.

Sucede lo contrario si consideramos ahora la detección selectiva del VIH en una población de 100.000 individuos pertenecientes a grupos de riesgo elevado, en los que la prevalencia de la infección es del 10%, sin cambiar ninguno de los supuestos del ejemplo anterior.

$$\text{Resultados positivos verdaderos} = 0,9 \times 0,99 \times 10.000 = 8.910$$

$$\text{Resultados falsos positivos} = 0,005 \times 90.000 = 450$$

$$\text{Resultados falsos negativos} = 10.000 - 8.910 = 1.090$$

$$\text{VP de un resultado positivo en la prueba} = \frac{8.910}{(8.910 + 450)} \times 100 = 95\%$$

$$\text{VP de un resultado negativo en la prueba} = \frac{89.500}{(89.500 + 1.090)} \times 100 = 99\%$$

Estas dos situaciones hipotéticas demuestran que la eficacia diagnóstica de una prueba de laboratorio depende en gran medida de la prevalencia de la enfermedad que se intenta detectar mediante dicha prueba, incluso si ésta es mejor, como en el caso de la prueba de los anticuerpos VIH. Dado que el

tratamiento de las mujeres embarazadas infectadas por VIH es eficaz para prevenir la transmisión vertical de la infección, actualmente las pruebas de detección selectiva se realizan a todas las mujeres gestantes. La eficacia demostrada por las terapias actuales para prevenir la infección neonatal ha hecho aconsejable la realización de la prueba en los primeros meses del embarazo.

Sin embargo, debido a que el tiempo necesario para analizar los anticuerpos anti-VIH es prolongado, era difícil realizar la detección en mujeres durante el parto y aplicar el tratamiento necesario. Se han aprobado procedimientos rápidos de análisis de estos anticuerpos que usan una punción en el dedo o venosa para obtener sangre completa, plasma o suero, así como análisis que emplean líquido oral (tabla 747.2). Los resultados de los análisis de VIH suelen obtenerse en menos de 20 minutos. La recogida de muestras de fluidos orales ofrece una alternativa para las personas que rehusan las pruebas de VIH por su aversión a los pinchazos de agujas. Los análisis de VIH que utilizan sangre completa o líquidos orales se clasifican como pruebas exentas según las *Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA)*, y estas pruebas están autorizadas en un contexto de diagnóstico analítico inmediato. Las pruebas exentas son procedimientos de laboratorio sencillos que emplean metodologías tan simples y precisas que la probabilidad de que su usuario obtenga un resultado erróneo es inapreciable. Un resultado positivo de un análisis rápido de VIH se confirma a continuación mediante inmunotransferencia de Western o con un análisis de inmunofluorescencia.

Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), en EE.UU. el año 2014 nacieron 174 lactantes con VIH. Los análisis rápidos de VIH durante el parto permiten aplicar el tratamiento antirretroviral en las mujeres infectadas por el virus y que no se han sometido antes a análisis o que ignoran su estado de VIH. El inicio del tratamiento en el momento del parto o en las primeras 12 horas del nacimiento del lactante reduce de forma significativa el riesgo de transmisión madre-hijo. En la intervención rápida en la madre y el hijo en un estudio realizado en el periodo del parto, se demostró que la sensibilidad y la especificidad de un análisis rápido de VIH realizado en sangre completa durante el parto fueron, respectivamente, del 100% y del 99,9%, con un VP positivo del 90%. La mediana del tiempo necesario para obtener los resultados desde la recogida de la muestra hasta la notificación al paciente fue de solo 66 minutos. El rendimiento del análisis rápido de sangre fue mejor que el del inmunoanálisis enzimático estándar de VIH, que tenía una sensibilidad y una especificidad del 100% y del 99,8%, respectivamente, y un VP positivo del 76%. Además, la mediana del tiempo necesario para obtener los resultados desde la recogida de la muestra hasta la notificación al paciente fue de 28 horas. Por consiguiente, en la actualidad el análisis rápido de VIH realizado en sangre completa es ahora el estándar de asistencia para las mujeres durante el parto que no conoczan su estatus serológico respecto al VIH.

El análisis rápido del VIH también puede utilizarse en países en vías de desarrollo. En medios con pocos recursos, debido a la falta de laboratorios adecuadamente equipados, de técnicos experimentados y de recursos básicos, como electricidad y agua, estas pruebas de VIH inmediatas e independientes son muy atractivas. En determinadas áreas de Asia y África donde el VIH es epidémico, la detección selectiva de las mujeres embarazadas mediante análisis rápidos de VIH y la aplicación de tratamiento antirretroviral puede reducir de forma significativa la transmisión del virus a cientos de miles de niños.

PRUEBAS DE DETECCIÓN SELECTIVA EN NEONATOS

Casi todas las enfermedades que se detectan en los programas de detección selectiva en neonatos tienen una prevalencia muy baja, y la mayoría de las pruebas de laboratorio utilizadas dan resultados *cualitativos* en vez de cuantitativos. En general, la estrategia consiste en utilizar la prueba inicial de detección selectiva para localizar a un grupo de individuos en los cuales la sospecha de la enfermedad es alta (es decir, aumentar la prevalencia) y, a continuación, realizar un seguimiento estricto de estos sujetos. Dos estrategias habituales son empleadas para la detección del hipotiroidismo congénito (v. cap. 581), cuya prevalencia es de 25 casos por 100.000 recién nacidos vivos, una usa la tirotropina para el cribado inicial y la otra la tiroxina. En esta última, la prueba inicial es la determinación de la concentración sanguínea de tiroxina. Se consideran sospechosos el 10% de los neonatos que obtienen los resultados más bajos en esta prueba. Si en este grupo estuviesen todos los sujetos con hipotiroidismo, la prevalencia de la enfermedad en dicho grupo sería de 250 por cada 100.000 recién nacidos vivos. Las muestras de sujetos obtenidas del grupo de sospecha elevada son sometidas de nuevo a la prueba de la tiroxina y, además, se les realiza la prueba de la tirotropina. Esta segunda fase de pruebas se lleva a cabo en un grupo ya más reducido de sujetos en los que la sospecha es aún más elevada, compuesto por el 0,1% de todos los individuos sometidos a la prueba inicial de detección selectiva del hipotiroidismo. En este grupo la prevalencia de la enfermedad es de 25.000 casos por cada 100.000 recién nacidos vivos. Este conjunto de individuos es seguido de forma aún más estricta, y se realizan

Tabla 747.2 | Pruebas rápidas de anticuerpos anti-VIH y situación respecto a la CLIA

PRUEBA RÁPIDA DE VIH	TIPO DE MUESTRA	CATEGORÍA CLIA	TIEMPO PARA REALIZAR LA PRUEBA	TIEMPO DE ESPERA PARA LEER LOS RESULTADOS	FABRICANTE
Prueba de detección de anticuerpos de VIH-1/2 OraQuick ADVANCE Rapid	Líquido oral Sangre completa (punción en un dedo o venosa) Plasma	Exenta Exenta Complejidad moderada	<5 min	20-40 min	OraSure Technologies www.orasure.com
Uni-Gold Recombigen VIH-1	Sangre completa (punción en un dedo o venosa) Suero y plasma	Exenta Complejidad moderada	<5 min	10-12 min	Trinity Biotech www.trinitybiotech.com/es/
Prueba de detección de anticuerpos de VIH-1 Reveal G-4 Rapid	Suero y plasma	Complejidad moderada	<5 min	Lectura inmediata del resultado	MedMira www.medmira.com
Prueba de detección de anticuerpos de VIH-1/ VIH-2 MultiSpot Rapid	Suero y plasma	Complejidad moderada	10-15 min	El resultado puede leerse de inmediato o hasta 4 horas después	BioRad Laboratories www.bio-rad.com
Clearview HIV 1/2 STAT-PAK y Clearview COMPLETE HIV 1/2	Sangre completa (punción en un dedo o venosa) Suero y plasma	Exenta Exenta	5 min 5 min	15-20 min 15-20 min	Alere www.alere.com Alere
Clearview 2 Ag/Ab Combo	Sangre completa (punción en un dedo o venosa) Suero y plasma	Exenta Exenta	5 min 5 min	20 min 20 min	Alere Chembio Diagnostic Systems; distribuida por Alere

Ag/Ab, Antígeno/anticuerpo; CLIA, Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

nuevas pruebas o se instituye el tratamiento adecuado. Incluso con una prevalencia del hipotiroidismo 1.000 veces mayor, el 75% de la población a la que se le realiza la prueba daría resultados negativos. La justificación del programa de detección selectiva de esta enfermedad es que el tratamiento es sencillo y eficaz y que la alternativa «no detectado inicialmente y no tratado» da lugar a un tratamiento posterior a largo plazo que es caro e insatisfactorio.

Inicialmente las pruebas de detección selectivas en neonatos se realizaban para los diagnósticos de enfermedades genéticas cuyas manifestaciones clínicas aparecían después del nacimiento, como la fenilcetonuria, la galactosemia y el hipotiroidismo. Las enfermedades seleccionadas para el cribado tenían que cumplir determinados criterios. La prevalencia debía alcanzar un mínimo, en general 1:100.000, y la enfermedad debía demostrar una disminución de la morbilidad y la mortalidad en el periodo neonatal. En el proceso de selección también se tenían en cuenta el coste del cribado y la disponibilidad de pruebas de laboratorio, así como la existencia de tratamientos eficaces.

Las enfermedades más frecuentes también se han convertido en objetivo de los programas de diagnóstico selectivo neonatal. La **drepanocitosis** (v. cap. 489.1), fácil de detectar mediante cromatografía líquida o enfoque isoelectrónico, puede tratarse con más eficacia si se diagnostica antes de la aparición de los signos clínicos. Además, los resultados de la detección selectiva neonatal de la **fibrosis quística** (FQ; v. cap. 432) muestran que el diagnóstico preclínico se asocia a beneficios claros, pero también a algunas dificultades inherentes relacionadas con la detección de enfermedades autosómicas recesivas complejas frecuentes y que están causadas por un número bastante grande de mutaciones (> 1.500) de un único gen. La prueba diagnóstica definitiva para la FQ es la medición de las concentraciones de cloruro en el sudor, una prueba que no es práctica durante la primera semana de vida. Los recién nacidos con FQ suelen tener elevaciones del tripsinógeno en sangre completa. Este análisis permite identificar a un grupo de recién nacidos de riesgo para la FQ. Por desgracia, el tripsinógeno como análisis de cribado inicial presenta una alta tasa de falsos positivos, una característica desfavorable que crea una ansiedad innecesaria en los familiares del neonato, y además es costoso por el tiempo y los gastos asociados al seguimiento. La realización de un análisis de ADN para mutaciones frecuentes que provocan FQ reduce el tamaño del grupo sospechoso e identifica a los recién nacidos con una mayor probabilidad de presentar la enfermedad. Esta estrategia en 2 fases identifica a un número manejable de recién nacidos en quienes realizar la prueba del sudor. Algunos de los problemas que pueden encontrarse son los siguientes: 1) las mutaciones infrecuentes no se incluyen en el panel de detección selectiva (por lo que pueden pasarse por alto los casos de FQ provocados por estas mutaciones), 2) las mutaciones frecuentes que provocan unas elevaciones no peligrosas

desde el punto de vista clínico del tripsinógeno en sangre completa en recién nacidos heterocigotos dan lugar a hallazgos falsos positivos potencialmente alarmantes y 3) la FQ es infrecuente en los pacientes con resultados normales en la prueba del sudor, pero es probable que se pase por alto.

La **espectrometría de masas en tandem (EM/EM)** es un método técnicamente avanzado en el que inicialmente se separan y fragmentan muchos compuestos en función de su peso molecular. Cada uno de estos compuestos es luego fragmentado de nuevo. La identificación de los mismos se basa en las características del resultante. Se tarda aproximadamente 2 minutos por cada muestra y se pueden detectar más de 20 metabolopatías congénitas. Factores como la prematuridad, las patologías del recién nacido y los efectos del tratamiento neonatal intensivo sobre los metabolitos de la sangre complican la interpretación de los resultados. El VP de un resultado positivo probablemente es inferior al 10%; es decir, el 90% de los resultados positivos no son indicativos de la existencia de una alteración genética del metabolismo. Sin embargo, la EM/EM permite que el diagnóstico se realice antes de que aparezca la enfermedad y ha revolucionado la finalidad y capacidades del cribado neonatal. La EM/EM no se utiliza solo para la detección de enfermedades que actualmente tienen tratamiento, sino para todas las enfermedades que puede hallar esta técnica.

La **EM/EM con ionización por electroaerosol** permite la detección de errores congénitos raros del metabolismo y se ha introducido como herramienta de detección selectiva neonatal en todo el mundo. Desde 1998, año en el que se implantó esta prueba en Australia, la tasa de detección por 100.000 nacimientos ha sido de 15,7, una cifra significativamente mayor que la tasa de 8,6-9,5 de los seis períodos precedentes de 4 años. La mayor parte del aumento de los diagnósticos se debió a los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, en especial de la acil coenzima A deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media (v. cap. 104). Los programas ampliados de detección neonatal que utilizan la EM/EM aumentan la detección de trastornos metabólicos hereditarios. Todos los estados de EE.UU. utilizan la EM/EM en sus programas de detección selectiva neonatal; los trastornos metabólicos detectados varían de 31 a más de 50.

Para intentar estandarizar los programas de detección selectiva neonatal, el American College of Medical Genetics (ACMG) recomienda que todos los bebés nacidos en EE.UU. sean sometidos a un panel básico de detección de 29 trastornos (tabla 747.3). Se recomendó la inclusión de otras 25 enfermedades como objetivos secundarios, ya que pueden identificarse mientras se analizan los trastornos del panel básico. La March of Dimes y la Academia Americana de Pediatría también respaldan las recomendaciones de la ACMG. Sin embargo, la ampliación del menú de análisis de detección selectiva suscita varios problemas. El coste de aplicación puede ser muy elevado, porque muchos

Tabla 747.3

Panel básico de detección del American College of Medical Genetics de pruebas de cribado neonatal

Acidemia isovalérica
Aciduria glutárica de tipo 1
Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica
Deficiencia múltiple de CoA carboxilasa
Acidemia metilmalónica (deficiencia de mutasa)
Deficiencia de 3-metilcrotonil CoA carboxilasa
Acidemia metilmalónica (Cbl A,B)
Acidemia propiónica
Deficiencia de β-cetotiolasa
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga
Deficiencia de l-3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga
Deficiencia de proteína trifuncional
Deficiencia de captación de carnitina
Fenilcetonuria
Enfermedad de la orina del jarabe de arce
Homocistinuria (por deficiencia de CBS)
Citrulinemia
Aciduria argininosuccínica
Tirosinemia tipo 1
Anemia de células falciformes (hemoglobinopatía SS)
Talasemia Hb S/β
Hemoglobinopatía S/C
Hipotiroidismo congénito
Deficiencia de biotinidasa
Hiperplasia suprarrenal congénita (deficiencia de 21-hidroxilasa)
Galactosemia clásica
Deficiencia auditiva
Fibrosis quística

estados requerirán múltiples sistemas de EM/EM. Dotar a los laboratorios con personal técnico cualificado para manejar los sistemas de EM/EM y de científicos clínicos cualificados para interpretar los resultados puede ser complejo. Además, estos programas ofrecerán una serie de resultados falsos positivos. Muchos de estos hallazgos se deben al uso de nutrición parenteral, a la variación biológica o al tratamiento y no proceden de un error congénito del metabolismo. Por tanto, será necesario contar con personal cualificado para asegurarse de que se contacta con los pacientes que tienen resultados anómalos y que se someten a pruebas de seguimiento, además de recibir consejo si es preciso. Incluso a pesar de estas preocupaciones, el informe del ACMG es un paso en la dirección adecuada hacia la estandarización de las directrices de los programas estatales de detección selectiva neonatal.

PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El uso de pruebas de laboratorio para el diagnóstico diferencial satisface los criterios de la teoría del VP porque un diagnóstico diferencial correcto debe dar lugar a una prevalencia relativamente elevada de la enfermedad. Un ejemplo del uso de pruebas de laboratorio para el diagnóstico diferencial es la determinación del nivel de ácido vanililmandélico (AVM) en la orina para el diagnóstico del **neuroblastoma** (v. cap. 525). Generalmente, esta prueba no es útil cuando se realiza en un número tomado al azar de sujetos en el marco de un programa de pruebas de detección selectiva, ya que la prevalencia del neuroblastoma es baja (3 casos por cada 100.000 habitantes) y, además, la prueba tiene escasa sensibilidad (69%). Aun en el caso de que la especificidad de la prueba de la determinación de la concentración de AVM en la orina fuese del 99,6%, la aplicación de la prueba a 100.000 niños daría 2 resultados positivos verdaderos, 400 resultados falsos positivos y 1 resultado falso negativo. En este caso el VP de un resultado positivo sería del 0,5% y el VP de un resultado negativo del 99,99%, lo que en realidad no difiere mucho de partir del supuesto de que ninguno de estos 100.000 niños tiene un neuroblastoma. Por el contrario, la prueba del AVM en la orina en un niño de 3 años en el que se detecta una masa en el abdomen es útil porque la prevalencia de neuroblastoma en niños de 3 años con masa abdominal es como mínimo del 50%. Si se realiza la prueba en 100 niños de 3 años con masa abdominal, partiendo del supuesto de que la prevalencia de neuroblastoma es en estas circunstancias del 50%, se obtiene un VP satisfactorio.

$$\text{VP de un resultado positivo en la prueba} = \frac{0,69 \times 50}{0,69 \times 50 + (0,004 \times 50)} \times 100 = 99\%$$

$$\text{VP de un resultado negativo en la prueba} = \frac{0,996 \times 50}{0,996 \times 50 + (0,31 \times 50)} \times 100 = 76\%$$

En este caso una prueba de laboratorio con una sensibilidad baja es útil para el diagnóstico diferencial porque el VP de un resultado positivo es de casi el 100% cuando la prueba se realiza en una población con prevalencia elevada de la enfermedad.

Pruebas serológicas

El uso de pruebas de laboratorio para el diagnóstico diferencial es a veces problemático. Un ejemplo de esto es la **enfermedad de Lyme**, una enfermedad infecciosa causada por *Borrelia burgdorferi* y transmitida por garrapatas, y que presenta diferentes manifestaciones clínicas tanto en las fases iniciales como tardías (v. cap. 249). La demostración directa del microorganismo es difícil, y las pruebas serológicas dan resultados positivos poco fiables en pacientes jóvenes que presentan eritema crónico migratorio. La prueba da resultados positivos a las pocas semanas de la infección y los resultados pueden seguir siendo positivos durante años. En una población de personas adultas o mayores con enfermedad de Lyme en estadio tardío algunos individuos se habrán recuperado de la infección clínica o subclínica, mientras que otros tendrán enfermedad activa, y ambos grupos darán resultados verdaderos positivos en las pruebas serológicas. De entre los sujetos sin enfermedad de Lyme algunos darán resultados verdaderos negativos, sin embargo, un porcentaje significativo tendrá anticuerpos para diferentes microorganismos que pueden reactivarse con los antígenos de *B. burgdorferi*.

Todo esto ocasiona una serie de problemas. En primer lugar, la naturaleza cambiante de la enfermedad de Lyme hace que sea difícil asegurar que la prevalencia de la enfermedad sea elevada en el grupo de personas que se va a analizar. En segundo lugar, no se sabe aún bien cuáles son los anticuerpos más apropiados para ser detectados, lo que conlleva la necesidad de emplear un gran número de pruebas que presentan tasas variables de falsos negativos y falsos positivos. En tercer lugar, la historia natural de la respuesta de los anticuerpos a la infección y la dificultad para demostrar directamente el microorganismo causal convierten el diagnóstico precoz de la enfermedad de Lyme en una tarea difícil. Por último, las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la enfermedad en sus fases tardías en ancianos suelen dar resultados positivos que inducen a error (bien falsos positivos, bien verdaderos positivos, pero clínicamente irrelevantes). En estos casos la prueba inicial suele ser un análisis de absorción ligada a enzimas (ELISA), en el que se utiliza la totalidad del microorganismo causal. Una revisión de 788 pacientes referidos a una clínica especializada con el diagnóstico de enfermedad de Lyme demostró que 180 pacientes estaban correctamente diagnosticados, mientras que 156 pacientes tenían seropositividad verdadera sin enfermedad activa y que 452 nunca habían sufrido la enfermedad de Lyme, a pesar de que el 45% de ellos era seropositivo, según los resultados de al menos una prueba realizada antes de ser referidos a la clínica especializada.

Normalmente se utiliza un procedimiento en dos pasos, similar al de las pruebas para VIH: 1) se realiza una prueba de detección selectiva con sensibilidad elevada (p. ej., ELISA) y un buen VP negativo, y 2) a continuación se lleva a cabo una prueba para confirmar los resultados positivos de la primera. Esta segunda prueba es muy específica (p. ej., inmunotransferencia para la detección de anticuerpos para determinados antígenos). Cuando el sujeto da negativo en ambas pruebas se informa un resultado negativo y cuando da positivo también en la prueba de confirmación se informa un resultado positivo. Sin embargo, en EE.UU. es difícil conseguir la estandarización de estas pruebas, a pesar de que en este país se ha encontrado solo una cepa patógena de *B. burgdorferi*, y es más difícil aún en otros lugares del hemisferio norte, en los que hay hasta tres cepas patógenas distintas de este microorganismo. La identificación del ADN de la bacteria causal mediante la reacción en cadena de la polimerasa es una prueba definitiva pero molesta para el paciente.

Pruebas de detección selectiva

Los perfiles de laboratorio se utilizan para una revisión del paciente por sistemas orgánicos o para establecer una serie de valores iniciales (basales), o para la asistencia médica en situaciones específicas, como las siguientes: 1) el paciente sin duda sufre una enfermedad pero el diagnóstico es difícil; 2) el paciente necesita cuidados intensivos; 3) está indicado el tratamiento con un medicamento nuevo que aún está en fase de evaluación poscomercialización, y 4) cuando se emplea un medicamento que se sabe produce efectos adversos sistémicos. Estas pruebas de detección selectiva se deben emplear con un objetivo concreto para complementar, y no suplantar, a una anamnesis y a una exploración física completa (tabla 747.4).

Tabla 747.4 Perfil de laboratorio para la revisión por sistemas

PRUEBA DE LABORATORIO	FUNCIÓN
Hemograma completo y recuento plaquetario	Estado nutricional, estado de los elementos formes de la sangre
Análisis de orina completo	Función renal/inflamación en el aparato genitourinario
Albúmina y colesterol	Estado nutricional
ALT, bilirrubina, GGT	Función hepática
BUN, creatinina	Función renal, estado nutricional
Sodio, potasio, cloruro, bicarbonato	Equilibrio hidroelectrolítico
Calcio y fósforo	Homeostasis del calcio

ALT, alanina transaminasa; BUN, nitrógeno ureico en sangre; GGT, γ -glutamiltransferasa.

Tabla 748.1 Prefijos de los factores decimales en la tabla 748.5

PREFIJO	SÍMBOLO	FACTOR
Mega-	M	10^6
Kilo-	k	10^3
Hecto-	h	10^2
Deca-	da	10^1
Deci-	d	10^{-1}
Centi-	c	10^{-2}
Mili-	m	10^{-3}
Micro-	μ	10^{-6}
Nano-	n	10^{-9}
Pico-	p	10^{-12}
Femto-	f	10^{-15}

Bibliografía

- American Academy of Pediatrics: American Thyroid Association: newborn screening for congenital hypothyroidism, *Pediatrics* 80:745-749, 1987.
- Bulterys M, Jamieson DJ, O'Sullivan MJ, et al: Rapid HIV-1 testing during labor: a multicenter study, *JAMA* 292:219-223, 2004.
- Clayton EW: Issues in state newborn screening programs, *Pediatrics* 90:641-646, 1992.
- Farrell PM, Kosrok MR, Rock MJ, et al: Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth, *Pediatrics* 107:1-13, 2001.
- Galen RS, Gambino SR: *Beyond normality*, New York, 1975, Academic Press.
- Hu LT, Klempner MS: Update on the prevention, diagnosis, and treatment of Lyme disease, *Adv Intern Med* 46:247-275, 2001.
- Minamitani K, Inomata H: Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Japan, *Pediatr Endocrinol Rev* 10(Suppl 1):79-88, 2012.
- National Newborn Screening and Genetics Resource Center: Newborn screening information, <http://genes-r-us.uthscsa.edu>.
- Rinaldo P, Tortorelli S, Matern D: Recent developments and new applications of tandem mass spectrometry in newborn screening, *Curr Opin Pediatr* 16:427-433, 2004.
- Steere AC, Taylor E, McHugh GL, et al: The overdiagnosis of Lyme disease, *JAMA* 269:1812-1826, 1993.
- Sun A, Lam C, Wong DA: Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism: overview and outcomes, *Adv Pediatr* 59(1):209-245, 2012.
- Watson MS, Mann MJ, Lloyd-Puryear MA, et al: Newborn screening: towards a uniform screening panel and system, *Genet Med* 8(Suppl):S12-S252, 2006.
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, et al: Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry, *N Engl J Med* 348:2304-2312, 2003.
- Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, et al: Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program, *Clin Chem* 47:1945-1955, 2001.

Capítulo 748

Valores de referencia para las pruebas de laboratorio

Stanley F. Lo

Cuando ha sido posible, los valores de referencia que aparecen en las tablas 748.1 a 748.5 se han dado por separado para lactantes, niños y adolescentes. Hay muchas pruebas en las que no es posible distinguir entre los valores de referencia para niños y adolescentes. Cuando se quiere interpretar el resultado de una prueba debe utilizarse siempre el intervalo de referencia proporcionado por el laboratorio que la ha realizado. Las figuras 748.1

Tabla 748.2 Siglas y abreviaturas usadas en la tabla 748.5

a	Año, años	MB	Isoenzima cardíaca de la creatina cinasa
Ab	Absorbancia	mEq/l	Miliequivalentes por litro
BB	Isoenzima cerebral de la creatina cinasa	min	Minuto, minutos
cap	Capilar	mm ³	Milímetro cúbico, microlitro (μ l)
cga	Campo de gran aumento	mmHg	Milímetros de mercurio
CH ₅₀	Dilución necesaria para lisar el 50% de los eritrocitos indicadores; señala la actividad del complemento	mmol	Milimol
		mol	Mol
		mOsm	Milosmosol
Cr	Creatinina	nm	Nanómetro (longitud de onda)
d	Día, días	OMS	Organización Mundial de la Salud
DT, DE	Desviación típica, desviación estándar	Pa	Pascal(es)
Er	Eritrocitos	PMR	Peso molecular relativo
g	Gramo, gramos	pp	Posprandial
G6PD	Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa	sem	Semana, semanas
h	Hora, horas	TA	Temperatura ambiente
Hb	Hemoglobina	U	Unidad internacional de actividad enzimática
HbCO	Carboxihemoglobina	UA	Unidad arbitraria
l	Litro	UI	Unidad internacional de actividad hormonal
LCR	Líquido cefalorraquídeo	v	Volumen
Le	Leucocitos	V	Varones
m	Mes, meses		
M	Mujeres		

Tabla 748.3

Abreviaturas para las muestras de la tabla 748.5

S	Suero	(C)	Citrato
P	Plasma	(O)	Oxalato
(H)	Heparina	S(t)	Sangre (total)
(LiH)	Heparina de litio	(NH ₄ H)	Heparinato de amonio
(E)	Ácido edético (EDTA)		

Tabla 748.4

Claves utilizadas en la columna de comentarios de la tabla 748.5

30 °C, 37 °C	Temperatura del análisis enzimático (Celsius)	k	Inmunoanálisis amplificado con enzimas
a	Los valores obtenidos dependen significativamente del método utilizado	l	Método fluorométrico
b	Los valores obtenidos en varones de más edad son más altos que los obtenidos en hembras de más edad	m	Clasificación de células activadas mediante fluorescencia (CCAF)
c	Los valores obtenidos en hembras de más edad son más altos que los obtenidos en varones de más edad	n	Fluoroinmunoanálisis de polarización
d	Absorción atómica	o	Cromatografía de gases
e	Cromatografía de afinidad al borato	p	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento (CLAR)
f	Cromatografía de intercambio de cationes	q	Fluoroinmunoanálisis indirecto de anticuerpos (FIAC)
g	Vitros, marca comercial del sistema de análisis de Ortho Clinical Diagnostics	r	Electrodo selectivo de ion
i	Electroforesis	s	Nefelometría
j	Análisis enzimático	t	Densidad óptica
		u	Inmunodifusión radial (IDR)
		v	Radioinmunoanálisis (RIA)
		w	Espectrofotometría

Tabla 748.5

Valores de referencia*

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.) [†]	FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI) [†]	COMENTARIOS
HEMOGRAMA COMPLETO					
Hematocrito (Hto)	S(t)(E)	% del concentrado de eritrocitos (v de eritrocitos/v de células en sangre total × 100)		Fracción del volumen (v de eritrocitos/v de sangre total)	
Calculado a partir del volumen corpuscular medio (VCM) y del recuento eritrocítico (desplazamiento electrónico o láser)	0-30 d 1-23 m 2-9 a 10-17 a V M >18-99 a V M	44-70% 32-42% 33-43% 36-47% 35-45% 42-52% 37-47%	×0,01	0,44-0,70 0,32-0,42 0,33-0,43 0,36-0,47 0,35-0,45 0,42-0,52 0,37-0,47	
Hemoglobina (Hb)	S(t)(E)	g/dl 0-30 d 1-23 m 2-9 a 10-17 a V M >18-99 a V M	×0,155	mmol/l 2,32-3,72 1,63-2,17 1,78-2,25 1,93-2,50 1,86-2,32 2,09-2,79 1,93-2,48	PMR Hb = 64.500
	P(H)	Véase Elementos químicos			
Índices eritrocíticos					
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	S(t)(E)	pg/célula 0-30 d 1-23 m 2-9 a 10-17 a V M >18-99 a V M	×0,0155	fmol/célula 0,51-0,60 0,37-0,46 0,39-0,48 0,26-0,32 0,26-0,32 0,27-0,31 0,27-0,31	

Tabla 748.5 | Valores de referencia* (cont.)

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.) [†]	FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI) [†]	COMENTARIOS	
Concentración media de hemoglobina corporcular (CMHC)	S(t)(E)	% Hb/célula o g Hb/dl Er 32-36	×0,155	mmol Hb/l Er 4,96-5,58		
Volumen corporcular medio (VCM)	S(t)(E)	μm ³ 0-30 d 1-23 m 2-9 a 10-17 a >18-99 a	99-115 72-88 76-90 78-95 78-100	×1	fL 99-115 72-88 76-90 78-95 78-100	
Número de leucocitos	S(t)(E)	×1.000 células/mm ³ (μl) 0-30 d 1-23 m 2-9 a 10-17 a >18-99 a	9,1-34,0 6,0-14,0 4,0-12,0 4,0-10,5 4,0-10,5	×1	×10 ⁹ células/l 9,1-34,0 6,0-14,0 4,0-12,0 4,0-10,5 4,0-10,5	
Fórmula leucocítica	S(t)(E)	%			Fracción numérica	
Mielocitos		0	×0,01	0		
Neutrófilos (cayados)		3-5		0,03-0,05		
Neutrófilos (segmentados)		54-62		0,54-0,62		
Linfocitos		25-33		0,25-0,33		
Monocitos		3-7		0,03-0,07		
Eosinófilos		1-3		0,01-0,03		
Basófilos		0-0,75 Células/mm ³ (μl)		0-0,0075 ×10 ⁶ células/l		
Mielocitos		0	×1	0		
Neutrófilos (cayados)		150-400		150-400		
Neutrófilos (segmentados)		3.000-5.800		3.000-5.800		
Linfocitos		1.500-3.000		1.500-3.000		
Monocitos		285-500		285-500		
Eosinófilos		50-250		50-250		
Basófilos		15-50		15-50		
Recuento plaquetario	S(t)(E)	×10 ³ /mm ³ (μl) Neonatos 84-478 (a la semana, igual que en adultos) Adultos 150-400	×10 ⁶	×10 ³ /l 84-478 150-400	(Buck, 1996)	
Número de reticulocitos	S(t)(E,H,O)	Adultos 0,5-1,5% de eritrocitos o 25.000-75.000/mm ³ (μl)	×0,01 ×10 ⁶	0,005-0,015 (fracción numérica) o 25.000-75.000 × 10 ⁶ /l		
	S(t)(cap)	% 1 d 7 d 1-4 sem 5-6 sem 7-8 sem 9-10 sem 11-12 sem	0,4-6,0 <0,1-1,3 <1,0-1,2 <0,1-2,4 0,1-2,9 <0,1-2,6 0,1-1,3	×0,01	Fracción numérica 0,004-0,060 <0,001-0,013 <0,001-0,012 <0,001-0,024 0,001-0,029 <0,001-0,026 0,001-0,013	
Ácido úrico	S	mg/dl 1-3 a 4-6 a 7-9 a 10-11 a V 10-11 a M 12-13 a V 14-15 a V 12-15 a M 16-19 a V 16-19 a M	1,8-5,0 2,2-4,7 2,0-5,0 2,3-5,4 3,0-4,7 2,7-6,7 2,4-7,8 3,0-5,8 4,0-8,6 3,0-5,9	×59,48	μmol/l 100-300 130-280 120-295 135-320 180-280 160-400 140-465 180-345 235-510 180-350	(Lockitch, Halstead, Albersheim, 1988)

Tabla 748.5 Valores de referencia* (cont.)

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.) [†]	FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI) [†]	COMENTARIOS
Alanina transaminasa (aminotransferasa) (ALT, SGPT)	S	0-7 d 8-30 d V M 1-12 m 1-19 a	6-40 U/l 10-40 8-32 12-45 5-45	×1	6-40 U/l 10-40 8-32 12-45 5-45
					37 °C, bgw (Soldin, Savvoir, Guo, 1997; Lockitch, Halstead, Albersheim, 1988)
					g (Meites, 1989; Soldin y Morse, 1998; Lockitch, Halstead, Albersheim, 1988)
Albúmina	P	Prematuros 1 d A término <6 d 8 d-1 a 1-3 a 4-19 a	1,8-3,0 g/dl 2,5-3,4 1,9-4,9 3,4-4,2 3,5-5,6	×10	18-30 g/l 25-34 19-49 34-42 35-56
Amilasa	S, P	1-19 a	30-100 U/l % fracción pancreática	×1	30-100 U/l % fracción pancreática
Amilasa, isoenzimas	S, P(H)	Cordón-8 m 9 m-4 a 5-19 a	0-34 5-56 23-59	×0,01	0-0,34 0,05-0,56 0,23-0,59
Amoníaco	P		11-35 μmol/l	×1	11-35 μmol/l
Antidesoxi-ribonucleasa B, valor (título de anti-ADNasa B)	S	Edad 4-6 a 7-12 a	Límite superior 240-480 U 480-800 U	×1	Límite superior 240-480 U 480-800 U
Antiestreptolisina O, título	S	Edad 2-5 a 6-9 a 10-12 a	Límite superior 120-160 U Todd 240 U Todd 320 U Todd	×1	Límite superior 120-160 U Todd 240 U Todd 320 U Todd
Aspartato transaminasa (aminotransferasa) (AST, SGOT)	S	0-7 d V M 8-30 d 1-12 m 1-3 a 3-9 a 10-15 a 16-19 a V M	U/l 30-100 24-95 22-71 22-63 20-60 15-50 10-40 15-45 5-30	×1	U/l 30-100 24-95 22-71 22-63 20-60 15-50 10-40 15-45 5-30
Bicarbonato	S, P	Arterial Venoso	mmol/l 21-28 22-29	×1	mmol/l 21-28 22-29
Bilirrubina, total	S	Neonatos 1 m-adulto	mg/dl Véase nomograma de Bhutani (fig. 748.3) <1,0	×17,1	μmol/l <17
Bishop, modificada		Adultos 3,4-8,0 U/g Hb 98,6-232 U/10 ¹² Er 1,16-2,72 U/ml Er Neonatos: 50% más elevado		×0,0645 ×10 - 3 ×1	Adultos 0,22-0,52 mU/mol Hb 0,10-0,23 nU/10 ⁶ Er 1,16-2,72 kU/l Er Neonatos: 50% más elevado
Calcio, ionizado (Ca)	S, P(H), S(t)(H)	Cordón umbilical Neonatos, 3-24 h 24-48 h En adelante o	mg/dl 5,0-6,0 4,3-5,1 4,0-4,7 4,8-4,92 2,24-2,46 mEq/l	×0,25 ×0,5	mmol/l 1,25-1,50 1,07-1,27 1,00-1,17 1,12-1,23 1,12-1,23
Calcio, total	S	Cordón umbilical Neonatos, 3-24 h 24-48 h 4-7 d Niños En adelante	mg/dl 9,0-11,5 9,0-10,6 7,0-12,0 9,0-10,9 8,8-10,8 8,4-10,2	×0,25	mmol/l 2,25-2,88 2,30-2,65 1,75-3,0 2,25-2,73 2,20-2,70 2,10-2,55

Tabla 748.5 | Valores de referencia* (cont.)

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.) [†]	FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI) [†]	COMENTARIOS
Captación tiroidea de ^{99m} Tc	Actividad sobre la glándula tiroidea	Después de 24 h 0,4-3,0%	×0,01	Captación fraccional 0,004-0,03	
Captación tiroidea de yodo radiactivo	Actividad sobre la glándula tiroidea	2 h 6 h 24 h <6% 3-20% 8-30%	×0,01	2 h <0,06 6 h 0,03-0,20 24 h 0,08-0,30	
Cloruro	S, P(H)	Cordón umbilical Neonatos En adelante 96-104 mmol/l 97-110 98-106	×1	96-104 mmol/l 97-110 98-106	
Cloruro, sudor	Sudor	mmol/l 0-5 m ≤29 30-59 ≥60 ≥6 m ≤39 40-60 ≥60	FQ improbable Intermedio Indicativo de FQ FQ improbable Intermedio Indicativo de FQ		(Farrell y cols., 2008)
Cortisol	S,P(H)	μg/dl Neonatos Adultos, a las 8 h A las 16 h A las 20 h 1-24 5-23 3-15 <50% de las 8 h	×27,59	nmol/l 28-662 138-635 82-413 Fracción de las 8 h ≤0,50	
Creatina cinasa	S	Cordón umbilical 5-8 h 24-33 h 72-100 h Adulto 70-380 U/l 214-1.175 130-1.200 87-725 5-130	×1	70-380 U/l 214-1.175 130-1.200 87-725 5-130	30 °C, b (Jedeikin y cols., 1982)
Creatina cinasa, isoenzimas	S	% MB Cordón umbilical 5-8 h 24-33 h 72-100 h Adulto 0,3-3,1 1,7-7,9 1,8-5,0 1,4-5,4 0-2	% BB 0,3-10,5 3,6-13,4 2,3-8,6 5,1-13,3 0		
Creatinina (IDMS)					
Enzimática	S,P	mg/dl 0-4 a 4-7 a 7-10 a 10-14 a >14 a 0,03-0,50 0,03-0,59 0,22-0,59 0,31-0,88 0,50-1,06	×88,4	~mol/l 2,65-44,2 2,65-52,2 19,4-52,2 27,4-77,8 44,2-93,7	g
Creatinina, aclaramiento (endógeno)	S, P, U	Neonatos 40-65 ml/min/1,73 m ² <40 a, V 97-137 M 88-128 Disminuye <6,5 ml/min/cada 10 años			
Dióxido de carbono, presión parcial (PCO ₂)	S(t)(H)	mmHg Neonatos Lactantes En adelante V M 27-40 27-41 35-48 32-45	×0,1333	kPa 3,6-5,3 3,6-5,5 4,7-6,4 4,3-6,0	
Exceso de base	S(t)(H)	mmol/l Neonatos Lactantes Niños En adelante (-10)-(-2) (-7)-(-1) (-4)-(+2) (-3)-(+3)	×1	mmol/l (-10)-(-2) (-7)-(-1) (-4)-(+2) (-3)-(+3)	
Ferritina	S	ng/ml 0-6 sem 7 sem-365 d 1-9 a 10-18 a V M 0-400 10-95 10-60 10-300 10-70	×1	μg/l 0-400 10-95 10-60 10-300 10-70	

Tabla 748.5 Valores de referencia* (cont.)

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.) [†]	FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI) [†]	COMENTARIOS
Folato	S	Neonatos 7,0-32 ng/ml En adelante 1,8-9,0	$\times 2,265$	15,9-72,4 nmol/l 4,1-20,4	37 °C aw
	S(t)(E)	150-450 ng/ml Er		340-1.020 nmol/l células	
Fosfatasa, alcalina	S	U/l		U/l	
	1-9 a	145-420	$\times 1$	145-420	
	10-11 a	140-560		140-560	
	V	M		V	
	12-13 a	200-495	105-420	200-495	105-420
	14-15 a	130-525	70-230	130-525	70-230
	16-19 a	65-260	50-130	65-260	50-130
Fósforo, inorgánico	S,P(H)	mg/dl		mmol/l	
	0-5 d	4,8-8,2	$\times 0,3229$	1,55-2,65	w (Meites, 1989)
	1-3 a	3,8-6,5		1,25-2,10	
	4-11 a	3,7-5,6		1,20-1,80	
	12-15 a	2,9-5,4		0,95-1,75	
	16-19 a	2,7-4,7		0,90-1,50	
Globulina de unión a la tiroxina (TBG)	S	mg/dl	$\times 10$	mg/l	
	Cordón umbilical	1,4-9,4		14-94	
	1-4 sem	1,0-9,0		10-90	
	1-12 m	2,0-7,6		20-76	
	1-5 a	2,9-5,4		29-54	
	5-10 a	2,5-5,0		25-50	
	10-15 a	2,1-4,6		21-46	
	Adultos	1,5-3,4		15-34	
Glucosa	S	mg/dl		mmol/l	
	Cordón umbilical	45-96	$\times 0,0555$	2,5-5,3	
	Prematuros	20-60		1,1-3,3	
	Neonatos prematuros	30-60		1,7-3,3	
	Neonatos				
	1 d	40-60		2,2-3,3	
	>1 d	50-90		2,8-5,0	
	Niños	60-100		3,3-5,5	
	Adultos	70-105		3,9-5,8	
	S(t)(H)	65-95		3,6-5,3	
Glucosa, 2 h posprandial	S	<120		<6,7	
Glucosa, prueba de tolerancia a la glucosa (v. cap. 607)	S	mg/dl		mmol/l	
Dosis oral Adultos: 75 g Niños: 1,75 g/kg de peso ideal hasta un máximo de 75 g	Normal	Diabéti- cos		Normal	Diabé- ticos
	En ayunas	70-105	≥ 126	$\times 0,0555$	$\geq 7,0$
	120 min	70-120	≥ 200		≥ 11
					(Diabetes Care, 2010)
G6PD eritrocítica	S(t)(E,H,C)				
γ-Glutamil (GGT)	S	U/l		U/l	
	Cordón umbilical	37-193	$\times 1$	37-193	37 °C, b (Knight y Haymond, 1981)
	0-1 m	13-147		13-147	
	1-2 m	12-123		12-123	
	2-4 m	8-90		8-90	
	4 m-10 a	5-32		5-32	
	10-15 a	5-24		5-24	
Hiato aniónico (sodio - [cloruro + bicarbonato])	P(H)	7-16 mEq/l	$\times 1$	7-16 mEq/l	
Hierro	P	Todas las edades	22-184 µg/dl	$\times 0,1791$	4-33 µmol/l
Hierro, capacidad de unión, total	S	Lactantes		$\times 0,179$	17,90-71,60 µmol/l
		100-400 µg/dl			(Lockitch, Halstead, Wadsworth, 1988)
		Mayores			
		250-400 µg/dl			
					44,75-71,60 ~mol/l

Tabla 748.5 | Valores de referencia* (cont.)

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.) [†]	FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI) [†]	COMENTARIOS
Hormona antidiurética (ADH, vasopresina)	P(E)	Osmolaridad plasma (mOsm/kg) 270-280 280-285 285-290 290-295 295-300	ADH plasma (pg/ml) <1,5 <2,5 1-5 2-7 4-12	×1	ADH plasma (ng/l) <1,5 <2,5 1-5 2-7 4-12
Inmunoglobulina A (IgA)	S	Cordón umbilical 1-3 m 4-6 m 7 m-1 a 2-5 a 6-10 a Adultos	mg/dl 1,4-3,6 1,3-53 4,4-84 11-106 14-159 33-236 70-312	×10	mg/l 14-36 13-530 44-840 110-1.060 140-1.590 330-2.360 700-3.120
Inmunoglobulina D (IgD)	S	Neonato: no se detectan En adelante: 0-8 mg/dl		×10	No se detectan 0-80 mg/l
Inmunoglobulina E (IgE)	S	V 0-230 UI/ml M 0-170 UI/ml		×1	0-230 kUI/l 0-170 kUI/l
Inmunoglobulina G (IgG)	S	Cordón umbilical 1 m 2-4 m 5-12 m 1-5 a 6-10 a Adultos	mg/dl 636-1.606 251-906 176-601 172-1.069 345-1.236 608-1.572 639-1.349	×0,01	g/l 6,36-16,06 2,51-9,06 1,76-6,01 1,72-10,69 3,45-12,36 6,08-15,72 6,39-13,49
Inmunoglobulina M (IgM)	S	Cordón umbilical 1-4 m 5-9 m 10 m-1 a 2-8 a 9-10 a Adultos	mg/dl 6,3-25 17-105 33-126 41-173 43-207 52-242 56-352	×10	mg/l 63-250 170-1.050 330-1.260 410-1.730 430-2.070 520-2.420 560-3.520
D-lactato	P(H)	6 m-3 a	0,0-0,3 mmol/l	×1	0,0-0,3 mmol/l
L-lactato	S(t)	1-12 m 1-7 a 7-15 a	mg/dl 10-21 7-14 5-8	×1	mmol/l 1,1-2,3 0,8-1,5 0,6-0,9
Lactato deshidrogenasa (LDH)	S	<1 a 1-9 a 10-19 a	U/l 170-580 150-500 120-330	×1	U/l 170-580 150-500 120-330
Lactato deshidrogenasa, isoenzimas	S	LD1 LD2 LD3 LD4 LD5	% de actividad total 1-6 a 7-19 a 20-38 20-35 27-38 31-38 16-26 19-28 5-16 7-13 3-13 5-12		37 °C, a (Meites, 1989)
Lipasa	P,S	1-18 a	145-216 U/l	×1	145-216 U/l
Magnesio	P(H)	0-6 d 7 d-2 a 2-14 a	mg/dl 1,2-2,6 1,6-2,6 1,5-2,3	×0,411	mmol/l 0,48-1,05 0,65-1,05 0,60-0,95
Metahemoglobina (MetHb)	S(t)(E,H,C)		0,06-0,24 g/dl 0,78 ± 0,37% de la Hb total	×155 ×0,01	9,3-37,2 mmol/l 0,0078 ± 0,0037 (fracción de masa)

Tabla 748.5 Valores de referencia* (cont.)

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.) [†]	FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI) [†]	COMENTARIOS
Monóxido de carbono (carboxihemoglobina)	S(t)(E)	No fumadores Fumadores Mortal	<2% HbCO <10% >50%	×0,01	Fracción de HbCO <0,02 <0,10 >0,5
Nitrógeno ureico	S,P	Cordón umbilical Prematuros (1 sem) Neonatos Lactantes/niños En adelante	mg/dl 21-40 3-25 3-12 5-18 7-18	×0,357	mmol/l 7,5-14,3 1,1-9,0 1,1-4,3 1,8-6,4 2,5-6,4
Osmolalidad	S	Niños, adultos 275-295 mOsm/kg H ₂ O			
Piruvato (ácido perclórico)	S(t)	7-17 a	0,076 ± 0,026 mmol/l	×1	0,076 ± 0,026 mmol/l (Pianosi y cols., 1995)
Plomo	S(t)(H)	Niños Tóxico	µg/dl <5 ≥70	×0,0483	mmol/l <0,0024 ≥3,38
Potasio	S P(H)	0-1 sem 1 sem-1 m 1-6 m 6 m-1 a >1 a	mmol/l 3,2-5,5 3,4-6,0 3,5-5,6 3,5-6,1 3,3-4,6 3,5-4,5	×1	mmol/l 3,2-5,5 3,4-6,0 3,5-5,6 3,5-6,1 3,3-4,6 3,5-4,5 (Greeley y cols., 1993) Aumenta con la hemólisis, los valores séricos son sistemáticamente más elevados que los valores plasmáticos
Preálbumina (transtiretina)	S	0-5 d 1-5 a 6-9 a 10-13 a 14-19 a	mg/dl 6,0-21,0 14,0-30,0 15,0-30,0 20,0-36,0 22,0-45,0	×10	mg/l 60-210 140-300 150-300 200-360 220-450 s (Lockitch, Halstead, Quigley, 1988)
Proteína C reactiva (alta sensibilidad)	S	V (mg/dl) 0-90 d 91 d-12 m 13 m-3 a 4-10 a 11-14 a 15-18 a	M (mg/dl) 0,08-1,58 0,08-1,12 0,08-1,12 0,06-0,79 0,08-0,76 0,04-0,79	×10	V (mg/l) 0,8-15,8 0,8-11,2 0,8-11,2 0,6-7,9 0,8-7,6 0,4-7,9 M (mg/l) 0,9-15,8 0,5-7,9 0,8-7,9 0,5-10,0 0,6-8,1 0,6-7,9 (Soldin y cols., 2004)
Proteínas, total	S	Prematuros Neonatos 1-7 a 8-12 a 13-19 a	g/dl 4,3-7,6 4,6-7,4 6,1-7,9 6,4-8,1 6,6-8,2	×10	g/l 43-76 46-74 61-79 64-81 66-82 (Meites, 1989)
Sodio	S,P(LiH,NH ₄ H)	Neonatos Lactantes Niños Mayores	mmol/l 133-146 134-144 134-143 135-145	×1	mmol/l 133-146 134-144 134-143 135-145 g (Greely, y cols., 1993)
Tiroliberina (TRH)	P	5-60 pg/ml		×2,759	14-165 pmol/l
Tirotropina (TSH)	S	0-3 d 3-30 d 1-5 m 6 m-18 a	µIU/l 1,00-20,00 0,5-6,5 0,5-6,0 0,5-4,5	×1	µIU/l 1,00-20,00 0,50-6,50 0,5-6,0 0,5-4,5 g (Dugaw, y cols., 2001)

(Continúa)

Tabla 748.5 Valores de referencia* (cont.)

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.) [†]	FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI) [†]	COMENTARIOS
Tiroxina, libre	S	0-3 d	ng/dl	pmol/l	g (Dugaw, y cols., 2001)
		3-30 d	2,00-5,00	×12,9	
		31 d-18 a	0,90-2,20	11,6-28,3	
Tiroxina (T_4), total	S	0-3 d	0,7-2,00	9,0-25,7	g (Dugaw, y cols., 2001)
		3-30 d	8,0-20,0	×12,9	
		31-365 d	5,0-15,0	103-258	
		1-5 a	6,0-14,0	64-193	
		6-18 a	4,5-11,0	77-180	
	S(t)	Detección sistemática en neonatos (papel de filtro)	4,5-10,0	58-142	g (Dugaw, y cols., 2001)
		6,2-22,0 $\mu\text{g}/\text{dl}$	×12,9	58-129	
Triyodotironina (T_3), libre	S	Cordón umbilical	pg/dl	nmol/l	g (Dugaw, y cols., 2001)
		1-3 d	20-240	0,3-3,7	
		6 sem	200-610	3,1-9,4	
		Adultos (20-50 a)	240-560	3,7-8,6	
Triyodotironina, total	S	Adultos (20-50 a)	230-660	3,5-10,0	g (Dugaw, y cols., 2001)
		0-3 d	ng/dl	nmol/l	
		4-365 d	60-300	0,9-4,7	
		1-6 a	90-260	1,4-4,0	
		7-11 a	90-240	1,4-3,7	
		12-18 a	90-230	1,4-3,6	
			100-210	1,5-3,3	

*En la preparación de los listados de intervalos de referencia se han empleado abreviaturas, símbolos y códigos (v. tabla 748.2).

[†]Los valores de referencia se indican en unidades SI (unidades del sistema internacional) y unidades estadounidenses (unidades tradicionales).

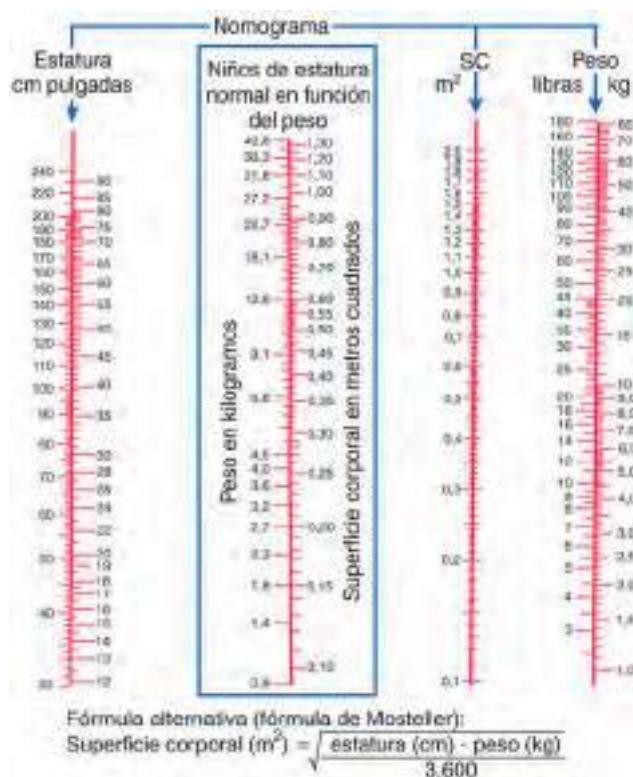


Fig. 748.1 Nomograma para el cálculo de la superficie corporal. Ésta se obtiene uniendo con una línea recta el valor correspondiente de las columnas de estatura y peso. También puede obtenerse únicamente a partir del peso (rectángulo del centro de la figura) cuando el paciente está aproximadamente en la media de estatura y peso. (Nomograma modificado a partir de los datos de E. Boyd de C.D. West. V. también Briars GL, Bailey BJ: Surface area estimation: pocket calculator v nomogram, Arch Dis Child 70:246-247, 1994.)

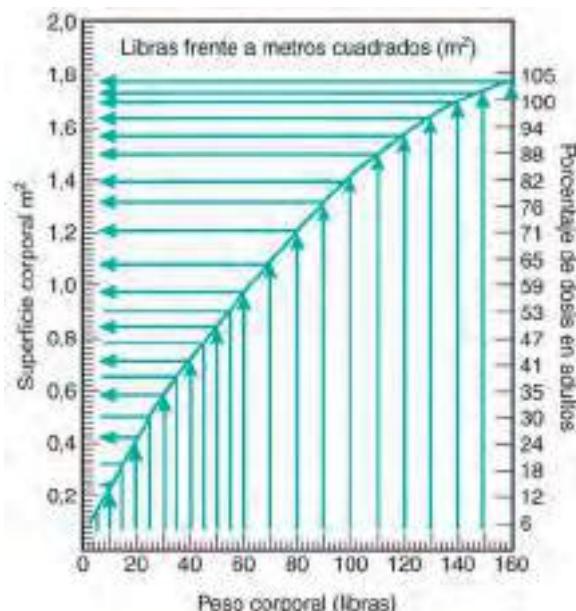


Fig. 748.2 Relaciones entre peso corporal (libras), superficie corporal y porcentaje de dosis en adultos. Los valores de la superficie corporal se corresponden con los establecidos por Crawford JD, Terry ME, Rourke GM: Simplification of drug dosage calculation by application of the surface area principle, *Pediatrics* 1950;5:783-790. Obsérvese que el equivalente al 100% del adulto correspondería a un paciente pediátrico que pesase unas 140 libras (70 kg) y tuviese una superficie corporal de aproximadamente 1,7 m². (De Talbot NB, Richie RH, Crawford JH: Metabolic homeostasis: a syllabus for those concerned with the care of patients, Cambridge, MA, 1959, Harvard University Press.)

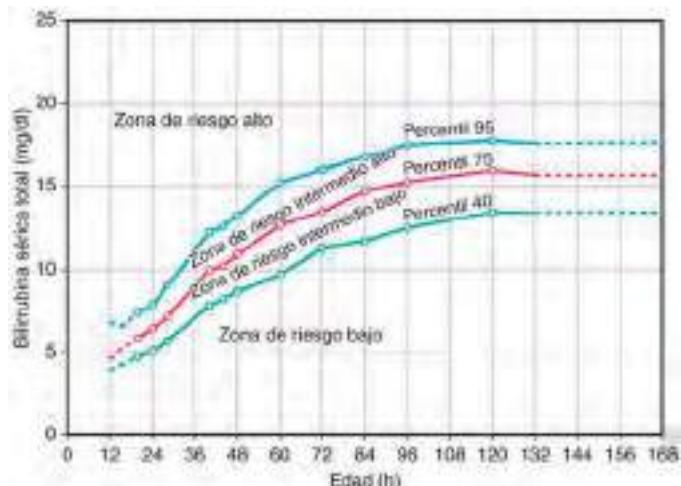


Fig. 748.3 Nomograma para la valoración del riesgo de hiperbilirrubinemia. (De Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM: Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns, *Pediatrics* 103:6-14, 1999, Fig 2.)

y 748.2 muestran los cálculos referidos a las dosis. La figura 748.3 es un nomograma para valorar el riesgo de hiperbilirrubinemia.

Bibliografía de la tabla 748.5

- American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care* 33:562-569, 2010.
 Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM: Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns, *Pediatrics* 103:6-14, 1999.
 Bonnefont JP, Specola NB, Vassault A, et al: The fasting test in children: application to the diagnosis of pathological hypo- and hyperketotic state, *Eur J Pediatr* 150: 80-85, 1990.
 Buck ML: Anticoagulation with warfarin in infants and children, *Ann Pharmacother* 30:1316-1322, 1996.
 Diaz J, Tornel PL, Martinez P: Reference intervals for blood ammonia in healthy subjects, determined by microdiffusion, *Clin Chem* 41:1048, 1995.
 Dugay KA, Jack RM, Rutledge J: Pediatric reference ranges for TSH, free T₄, total T₄, total T₃ and T₃ uptake on the VitrosECi analyzer, *Clin Chem* 47:A108, 2001.
 Esoterix Endocrinology, Calabasas Hills, CA 91301.
 Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al: Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report, *J Pediatr* 153:S4-S14, 2008.
 Ghoshal A, Soldin S: Evaluation of the Dade Behring dimension R × L: integrated chemistry system, pediatric reference ranges, *Clin Chim Acta* 331:135-146, 2003.
 Gillard BK, Simbala JA, Goodlick L: Reference intervals for amylase isoenzymes in serum and plasma of infants and children, *Clin Chem* 29:1119-1123, 1983.
 Greeley C, Snell J, Colaco A, et al: Pediatric reference ranges for electrolytes and creatinine, *Clin Chem* 39:1172, 1993.
 Jedeikin R, Makela SK, Shennan AT, et al: Creatine kinase isoenzymes in serum from cord blood and the blood of healthy full-term infants during the first three postnatal days, *Clin Chem* 28:317-322, 1982.
 Kaplan EL, Rothermel CD, Johnson DR: Antistreptolysin O and anti-deoxyribonuclease B titers: normal values for children ages 2 to 12 in the United States, *Pediatrics* 101:86-88, 1998.
 Knight JA, Haymond RE: γ -Glutamyltransferase and alkaline phosphatase activities compared in serum of normal children and children with liver disease, *Clin Chem* 27:48-51, 1981.
 Lockitch G, Halstead AC, Albersheim S, et al: Age- and sex-specific pediatric reference intervals for biochemistry analytes as measured with the Ektachem-700 analyzer, *Clin Chem* 34:1622-1625, 1988.
 Lockitch G, Halstead AC, Quigley G, et al: Age- and sex-specific pediatric reference intervals: study design and methods illustrated by measurement of serum proteins with the behring LN nephelometer, *Clin Chem* 34:1618-1621, 1988.
 Lockitch G, Halstead AC, Wadsworth L, et al: Age- and sex-specific pediatric reference intervals and correlations for zinc, copper, selenium, iron, vitamins A and E, and related proteins, *Clin Chem* 34:1625-1628, 1988.
 Meites S, editor: *Pediatric clinical chemistry: reference (normal) values*, ed 3, Washington, DC, 1989, American Association for Clinical Chemistry.
 Muntau A, Streiter M, Kappler M, et al: Age-related reference values for serum selenium concentrations in infants and children, *Clin Chem* 48:555-560, 2002.
 Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA 92675.
 Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, et al: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence: elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases, *Acta Paediatr* 93:603-607, 2004.
 Pianosi P, Seager L, Haworth JC: Blood lactate and pyruvate concentrations, and their ratio during exercise in healthy children: developmental perspective, *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 71:518-522, 1995.
 Rosenthal P, Pesce MA: Long-term monitoring of D-lactic acidosis in a child, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 4:674-676, 1985.
 Sherry B, Jack RM, Weber A, et al: Reference interval for prealbumin for children 2 to 36 months old, *Clin Chem* 34:1878-1880, 1988.
 Soldin SJ, Morse AS: Pediatric reference ranges for albumin and total protein in children <1 year old using the Vitros 500 analyzer, *Clin Chem* 44:A15, 1998.
 Soldin SJ, Savwo TV, Guo Y: Pediatric reference ranges for alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, and alanine aminotransferase in children less than 1 year old on the Vitros 500, *Clin Chem* 43:S199, 1997.
 Soldin SJ, Brugnara C, Wong ED, editors: *Pediatric reference intervals*, ed 5, Washington, DC, 2005, American Association for Clinical Chemistry.
 Soldin O, Bierbower L, Choi J, et al: Serum iron, ferritin, transferrin, total iron binding capacity, hs-CRP, LDL cholesterol and magnesium in children: new reference intervals using the Dade Dimension Clinical Chemistry System, *Clin Chim Acta* 342:211-217, 2004.
 Soldin SJ, Hicks JM, Bailey J, et al: Pediatric reference ranges for 25-hydroxy vitamin D during the summer and winter, *Clin Chem* 43:S200, 1997.